

COMUNICACIÓN CORTA

Revisado: Diciembre de 2021. Publicado: Febrero de 2022

La piel inmune.

Autor: Paula Pifarré, PhD¹.

[Palabras clave: Sistema inmune, psoriasis, dermatitis atópica, inflamación, piel.]

AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

Paula Pifarré, PhD

Correo electrónico:

paula@eimec.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

RESUMEN.

En la última década se ha aceptado que la piel es un órgano que forma parte del sistema inmune dado que en ella se alojan tanto células del sistema inmune innato como adaptativo, además se ha podido caracterizar como interactúan de las células de la piel con las células del sistema inmune. Es importante conocer la función de cada una de estas células dado que en muchos casos pueden ser la causa o la consecuencia de varias patologías inflamatorias de la piel. En el presente trabajo se pretende sintetizar las principales células inmunes, mediadores inflamatorios y su localización asociados a diversas enfermedades inflamatorias de la piel como son la psoriasis, la dermatitis atópica o el acné.

La piel Inmune

La piel no es solo un tejido que actúa como barrera natural entre el medio externo y el medio interno en el organismo, sino que es el encargado de protegernos activamente de aquellas cosas que pueden ocasionar un daño, como pueden ser microorganismos, estrés ambiental y causado por una lesión, radiaciones UV o toxinas.

Hace más de 30 años que se comenzó a hablar de la piel como un órgano asociado al sistema inmunológico, pero no fue hasta luego del 2010 que se nominó a la piel como un órgano linfoide periférico^{1,2}.

Las células del sistema inmune se localizan en la piel tanto en la epidermis como en la dermis (Figura 1) y está formado por células que pertenecen tanto a la inmunidad innata como a la inmunidad adaptativa.

En la epidermis, encontramos principalmente células de Langerhans (células dendríticas especializadas que se localizan en la piel) y ocasionalmente algún tipo de neutrófilo, mientras que en las capas más profundas de la dermis, encontramos distintas poblaciones

de macrófagos, otras subpoblaciones de células dendríticas, mastocitos o linfocitos (principalmente T).

Como en todos los tejidos del organismo, la efectividad del sistema inmune en la piel depende de la estrecha comunicación e interacción entre las células inmunes y las células de la piel, como los queratinocitos y fibroblastos, así como la activación de las células endoteliales de los vasos sanguíneos que permitirán la aportación de nuevas células inmunes en caso de ser requeridas para resolver un proceso inflamatorio o infeccioso³.

Se ha descrito un desbalance en la respuesta inmune asociada a varias enfermedades de la piel, como pueden ser la Psoriasis, el acné o la dermatitis atópica, entre otras⁴.

La psoriasis es una patología inflamatoria crónica de la piel que afecta a alrededor del 2% de la población mundial. Se caracteriza por tener una proliferación desmedida de los queratinocitos y una inflamación que produce una hiperplasia epidemia. También se asocia a esta patología una angiogénesis desregulada (creación de nuevos vasos), un aumento de

¹-Profesor Titular Escuelas Universitarias Gimbernat; Chief Scientific Officer Mediczen Global.

infiltración de células T y un aumento de citoquinas pro inflamatorias de perfil Th1. Es una patología que se ve exacerbada por el estrés. Se ha descrito que la activación del eje Hipotálamo-Hipófisis-adrenal, responsable de la respuesta al estrés, es capaz de aumentar estas citoquinas pro inflamatorias en la piel, lo que explicaría parte de los efectos adversos del estrés sobre las manifestaciones cutáneas de la psoriasis.

En el caso del acné, esta enfermedad afecta principalmente los folículos sebáceos de la piel y que se manifiesta principalmente en la pubertad, se ha descrito una desregulación de la homeostasis de la piel. Cuando se produce una colonización por parte de la bacteria *P. acné* (anaeróbico) se produce un aumento de la inflamación en la glándula sebácea. Esta inflamación produce por distintos mecanismos un aumento de citoquinas de tipo Il-1, IL-6 y TNF alpha, todas ellas citoquinas inflamatorias, que aumentan la inflamación del tejido epitelial. También se ha visto asociado al acné un aumento en la activación de los mastocitos

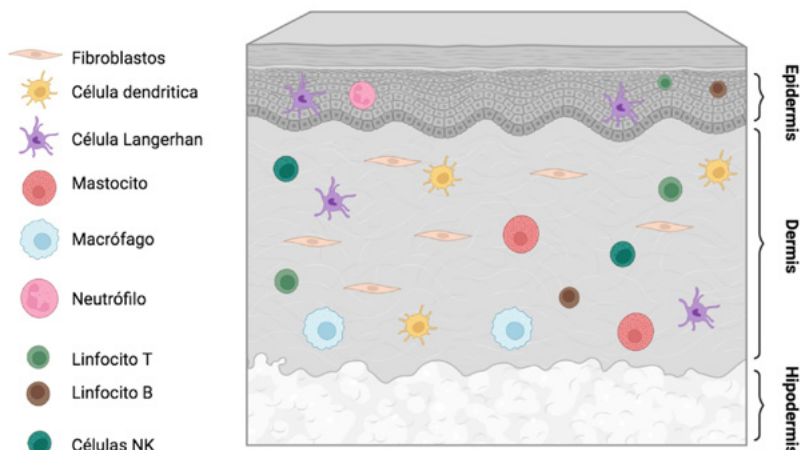
residentes de la dermis. El estrés aumenta los niveles de Il-6 e IL-11 secretados por los queratinocitos, por lo que no favorece a la resolución de este proceso inflamatorio.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad que se manifiesta con inflamación de la piel de forma crónica y recurrente. Afecta alrededor del 12% de los niños y un 7% de adultos (datos de USA,⁵) y se asocia a una disfunción de la barrera natural de la piel y a una disfunción de la respuesta inmune (principalmente mediada por TH2 y TH17). Se ha observado que en la DA se presentan capas lipídicas anormales en la epidermis, además de una alteración en la respuesta inmune y en la población microbiana.

En cuanto a la respuesta inmune, podríamos dividirla en dos fases, la fase aguda (mediada por TH2 o TH17) y una fase crónica (mediada por TH1)

En los últimos años se ha estudiado la interacción entre células propias del tejido epitelial y su modulación sobre la respuesta inmune.

Fig. 1 Distribución de las células del sistema inmune residentes en la piel (created with Biorender)



Epidermis

Los queratinocitos, que son las células mayoritarias localizadas en esta capa, junto con los neutrófilos residentes y otras células epiteliales son capaces de secretar un compuesto antimicrobiano que actúa como primera defensa de la piel. Se ha demostrado que un déficit en esta capacidad de generar estos péptidos se encuentra estrechamente relacionado con la inflamación de la piel y juegan un papel fundamental en las lesiones asociadas a la dermatitis atópica. Por el contrario, un exceso en la producción de estos péptidos (conocidos en inglés como AMPs de antimicrobial peptides) se ha observado en la patogénesis de Psoriasis.

Los queratinocitos pueden producir moléculas pro inflamatorias tanto para activas Th1 o Th2 y Th17 en función del contexto. Además, son capaces de inducir la producción de moléculas de adhesión como ICAM-1 en células endoteliales de la dermis facilitando la entrada de otros linfocitos al tejido epitelial. Son a su vez células presentadoras de antígeno que pueden activar directamente a las células T. La muerte de estas células puede desencadenar directamente el proceso inflamatorio, pero también se las ha asociado a procesos tumorales asociados a la exposición de rayos UV. En resumen, cuando no funcionan correctamente pueden asociarse a patologías inflamatorias de la piel o al cáncer. En resumen, los queratinocitos tienen la

función de mantener la homeostasis y regulan la respuesta inmune de la piel^{6,3}.

Las células de Langerhans son la primera línea de ataque en la epidermis. Son cruciales a la hora de captar antígenos y de mediar la respuesta de activación de los Linfocitos TH2, sin embargo, muchas de sus funciones son aún un misterio. La forma y la respuesta de las células de Langerhans (LCs) difiere en las distintas patologías de la piel, por ejemplo en el caso de la psoriasis, secretan TNF e inducen la proteína iNOS, generadora de óxido nítrico mientras que el perfil de citoquinas es completamente distinto en DA.

Dermis

Las células dendríticas dermales (DDc) a diferencia de las LCs son capaces de activar a los linfocitos B, además de presentar distintos marcadores de membrana. Su función principal es la inmunovigilancia contra los patógenos y la participación en las respuestas inflamatorias liberando citoquinas y quemoquinas proinflamatorias. La activación de estas células se ha asociado a la psoriasis, donde se ha demostrado que son capaces de liberar TNF- α e iNOS.

Los macrófagos residentes y los monocitos circulantes que entran en el tejido epitelial también están involucrados en la respuesta inflamatoria que puede ocurrir en este tejido. La compleja red creada entre estos 3 tipos de células aseguran la efectividad de la inmunovigilancia en este tejido además de una respuesta inmune diversa frente a distintas agresiones.

Los mastocitos están prácticamente restringidos a la parte superior de la dermis, su función principal es actuar frente a infecciones, venenos o el estrés causado por la cicatrización. Son células que tienen histamina, y se las ha asociado a cualquier tipo de respuesta a alérgenos. Sin embargo, se ha descrito funciones que tienen que ver con la entrada y migración de células mononucleadas, neutrófilos o linfocitos a la epidermis. También tienen un importante papel en la regulación de las células T incluidas las células T reguladoras (antiinflamatorias) induciendo la inmunotolerancia en este tejido.

Se ha descrito a la piel como un reservorio natural de células T. Se conoce que el número de células T residentes en este tejido es aproximadamente de 20 billones, casi el doble que la que está presente en la sangre⁷. Tanto células Th1, Th2 como Th17 forman parte del pool de células T presentes en la piel y que representan importantes efectores de la respuesta inflamatoria de la piel asociada a distintas patologías como alergias o psoriasis. En esta última se ha descri-

to que tanto la IL-17 como la IL-22 producida por los Th17 son responsables de la inducción de una diferenciación anormal de los queratinocitos. Sin embargo, estos linfocitos también tienen un efecto positivo en la eliminación de bacterias u hongos de la piel, por lo que el balance y el compromiso en la activación de estas células es crítico para el buen funcionamiento del sistema inmune en la piel.

Como en otros tejidos, las células T reguladoras son las responsables de controlar la respuesta inmune en la piel. En la piel se ha descrito también la presencia de células NK. Estas células presentan una actividad antimicrobiana ya que son capaces de reaccionar contra los glicolípidos presentes en distintas bacterias.

Comprender los distintos mecanismos que regulan la respuesta inmune en distintos ambientes, incluyendo el envejecimiento natural o acelerado por acción de los rayos UV, permitirá el desarrollo de nuevos productos terapéuticos para el tratamiento no solo desde el punto de vista dermatológico o cosmético sino que también de forma sistémica en el organismo

Teniendo en cuenta todos estos resultados, y en particular las alteraciones que se producen en la respuesta inmune asociada a distintas patologías de la piel, un estudio en profundidad de distintas células o factores que las regulen abren la puerta a un abanico de posibilidades para el tratamiento de enfermedades como la psoriasis, el acné o la dermatitis atópica.

Referencias Bibliográficas

1. Egawa G, Kabashima K (2011) Skin as a peripheral lymphoid organ: revisiting the concept of the skin-associated lymphoid tissues. *J Invest Dermatol* 131:2178–2185
 2. Ono S, Kabashima K (2015) Proposal of inducible skin-associated lymphoid tissue (iSALT). *Exp Dermatol* 24:630–631
 3. Matejuk, A (2018) Skin Immunity. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 66:45–54
 4. Chen, Y and Lyga, J (2014) Brain-Skin Connection: Stress, Inflammation and Skin Aging. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, 13, 177-190
 5. Kim, J., Kim, B. E., & Leung, D. (2019). Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy and asthma proceedings*, 40(2), 84–92. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>
 6. Pasparakis, M, Haase, I and Nestle FO, (2014) Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, AOP, published online; doi:10.1038/nri3646
 7. Clark RA, Chong B, Mirchandani N et al (2006) The vast majority of CLA⁺ T cells are resident in normal skin. *J Immunol* 176:4431–4439
-