

# Propiedades Físicas, Químicas e Inmunológicas de la Barrera Cutánea

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Skin Barrier Function: The Interplay of Physical, Chemical, and Immunologic Properties**

de

**Baker P, Huang C, Arbiser J y colaboradores**

integrantes de

Emory University School of Medicine; Metroderm/United Derm Partners, Atlanta, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por

**Cells**

12(23):1-15, Nov 2023



**Una función de barrera intacta de la piel es importante para mantener la salud cutánea. La regulación de la barrera cutánea depende de múltiples vías moleculares e inmunológicas, y el conocimiento preciso de su regulación contribuiría a crear mejores soluciones terapéuticas para diversas enfermedades crónicas frecuentes de la piel.**

## Introducción

La piel actúa como barrera química, física e inmune entre el medio interno y el medio externo y constituye una barrera de permeabilidad que evita la pérdida excesiva de agua y protege al cuerpo de diversas agresiones mecánicas, microbianas y oxidativas. La capa externa de la piel o estrato córneo (EC) está compuesta por corneocitos anucleados, rodeados por bicapas laminares compuestas de ceramidas, ácidos grasos y colesterol, que cumplen funciones importantes en la función de barrera cutánea. Los corneocitos contribuyen a la integridad mecánica, atenúan los efectos de la radiación ultravioleta y ayudan a regular la hidratación, mientras que los componentes laminares adyacentes forman la barrera de permeabilidad, tienen propiedades antimicrobianas y contrarrestan la oxidación de los radicales libres. Los trastornos de la regulación de los componentes de la barrera causan múltiples afecciones dermatológicas.

El objetivo de la presente revisión fue analizar los mecanismos de regulación entre los múltiples procesos físicos, químicos e inmunológicos y sus consecuencias clínicas.

## Funciones de los ácidos, los esfingolípidos y las mitocondrias en la barrera cutánea

La epidermis, la capa externa de la piel, actúa como una barrera clave para la permeabilidad. Se renueva continuamente, con un control estricto de la proliferación y la diferenciación. La función de barrera cutánea depende en gran medida de distintas variables que incluyen el EC, las uniones estrechas y la vigilancia inmunológica que ejercen las células de Langerhans. En 1928 se propuso por primera vez el término "manto ácido" para describir la naturaleza ácida inherente del EC. En condiciones fisiológicas, la piel humana está cubierta por una capa muy fina de ácido, con pH ácido, mientras que el cuerpo interno mantiene un pH casi neutro. El pH ácido de la piel influye en la defensa

antimicrobiana, la homeostasis de la barrera, la integridad del EC y la función de varias enzimas que participan en la síntesis y el mantenimiento de la barrera cutánea saludable. La localización anatómica, el fototipo y la edad son algunos de los factores que afectan el pH de la piel. De hecho, las áreas intertriginosas, los fototipos más claros y la piel de los recién nacidos y los ancianos tienen un pH más alcalino, un fenómeno que puede favorecer la colonización por *S. aureus* y *C. albicans*. La formación de este manto ácido depende, en parte, de la actividad de la proteína isoforma-1 del intercambiador de sodio-hidrógeno (*sodium-hydrogen exchanger isoform-1 protein* [NHE1]) que aumenta directamente la concentración de protones en el EC. Otros factores ácidos, como el lactato y los ácidos grasos libres derivados de los fosfolípidos, contribuyen en la acidez de la piel. Asimismo, los productos de degradación de la filagrina contribuyen en el mantenimiento del pH ácido de la piel.

El pH de la piel influye en la flora bacteriana; la flora cutánea normal incluye estafilococos coagulasa negativos; las bacterias comensales de la epidermis y la barrera cutánea sana favorecen el mantenimiento del pH bajo y la secreción de mediadores de defensa, como la interleuquina (IL)-12. En cambio, los microorganismos patógenos, como *S. aureus*, crecen de manera óptima a un pH neutro; la colonización por *S. aureus* es característica de la dermatitis atópica. Cuando la piel se lava repetidamente con jabones alcalinos se favorece la colonización por *C. acnes* y *S. aureus*. El pH elevado aumenta la actividad de serina proteasas, incluidas la calicreína 5 y la calicreína 7, que causan activación de citoquinas e inflamación. Estas enzimas son causa de descamación y degradación de los corneodesmosomas, por la degradación de la desmogleína 1. La pérdida de la inhibición de la calicreína a través de la disminución del inhibidor de la serina proteasa Kazal tipo 5 (*serine protease inhibitor Kazal type-5* [SPINK5]) es causa del síndrome de Netherton, caracterizado por la

hiperplasia epidérmica y síntomas de dermatitis atópica. Las enzimas reguladoras, incluidas la  $\beta$ -glucocerebrosidasa y la esfingomielinasa ácida, requieren un pH ácido para funcionar correctamente. Los lípidos del EC, como las ceramidas, también contribuyen a la función de barrera de la epidermis, ya que facilitan el mantenimiento del manto ácido. Los lípidos del EC forman una capa hidrofóbica; en combinación con las uniones estrechas y los desmosomas subyacentes al EC, previenen la deshidratación y retienen agua en la piel. Las ceramidas derivadas de los esfingolípidos, son un marcador de los lípidos del EC. La función de barrera del EC está determinada por las diferentes subclases de ceramidas. Las ceramidas contribuyen en la salud de la barrera cutánea al evitar la pérdida de agua y al prevenir la irritación de la piel por sustancias externas. Además, las ceramidas promueven la mitofagia, es decir, la remoción de las mitocondrias anormales. La elevación del pH en la piel compromete la función de barrera, debido al aumento de la actividad de las serina proteasas y a la reducción de la actividad de la enzima precursora de ceramida. La interacción entre el ácido, las mitocondrias y las ceramidas es fundamental para la salud de la piel.

### **Inmunología en la función de barrera cutánea**

La piel constituye la primera línea de defensa del organismo, ya que evita la entrada de patógenos. Sin embargo, la activación aberrante del sistema inmunológico puede ser perjudicial para la función de barrera cutánea. La regulación anómala de los programas del sistema inmunológico es característica de la dermatitis atópica y la psoriasis. Las células T colaboradoras (Th) producen citoquinas correspondientes a los perfiles Th1 y Th2. Las células Th1, estimuladas por la IL-12, producen interferón (INF)-gamma, IL-2 y factor de necrosis tumoral alfa/beta (TNF, por su sigla en inglés); el resultado final es la respuesta inmune mediada por células. En cambio, la activación de las células Th2 favorece la producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, con producción de anticuerpos e inhibición de las funciones de los macrófagos. Tradicionalmente, las respuestas Th1 se han asociado con la inflamación, mientras que las citoquinas Th2 contrarrestan la respuesta Th1 y evitan la inflamación excesiva. La expresión de Th17 podría ser particularmente importante en la psoriasis, por medio de la estimulación de factores proinflamatorios, como la IL-17 y la IL-22.

En algunas afecciones con inflamación crónica, como la dermatitis atópica, hay aumento de citoquinas Th2, y la actividad Th2 se considera un factor importante en la fisiopatología de la dermatitis atópica. La respuesta Th1 inhibe la respuesta Th2 y ciertos elementos que estimulan la actividad Th1 mediante la activación de IL-12, como S12 y S14 (derivados de la solenopsina, un alcaloide lipófilo que se encuentra en el veneno de la hormiga de fuego), podrían ser beneficiosos para la homeostasis de la barrera cutánea. El equilibrio entre las respuestas Th1 y Th2 es fundamental: la respuesta Th1 está fuertemente involucrada en la psoriasis, mientras que la respuesta Th2 participa en la fisiopatología de la dermatitis atópica. Mediante la inducción de IL-12, los análogos de la solenopsina S12 y S14 favorecen la expresión de la respuesta Th1, y se restaura la función de barrera cutánea asociada con Th2 y Th17.

### **Factores relevantes para la alteración y la restauración de la barrera cutánea**

La disfunción de la barrera cutánea es una característica de múltiples afecciones dermatológicas, incluidas la psoriasis y la dermatitis atópica. Muchos tratamientos, incluidas ciertos emolientes, contribuyen a la restauración de la barrera. Los

emolientes con propiedades bioquímicas, como las mezclas sobre la base de ceramidas, mejoran la dermatitis atópica y la psoriasis. Las ceramidas también participan en vías de señalización relevantes para la barrera cutánea e influyen en diversas vías celulares, incluidas las de la diferenciación celular. Las ceramidas también estimulan la respuesta inmune Th1 mediada por IL-12, que desempeña un papel en la regulación negativa de la inflamación impulsada por Th2 y Th17. En modelos murinos, la depleción de ceramidas induce respuestas inflamatorias Th2. La mitofagia inducida por ceramida es fundamental para el mantenimiento de la barrera cutánea intacta, ya que las mitocondrias disfuncionales se acompañan de producción excesiva de superóxido dañino. La ceramida se puede convertir en esfingomielina, con transformación posterior en esfingosina-1-fosfato (S1P). La señalización dependiente de S1P controla la proliferación e induce la diferenciación de los queratinocitos. Sin embargo, la S1P también motiva inflamación, mediante el reclutamiento de células inmunitarias y la angiogénesis, con lo cual se compromete la barrera cutánea saludable. Los análogos de la ceramida que no se pueden convertir en S1P, como S12 y S14, reducen el espesor de las lesiones inflamatorias en modelos murinos, y disminuyen el reclutamiento de células T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> y CD11c<sup>+</sup>.

La salud mitocondrial también juega un papel importante en el mantenimiento de la barrera cutánea. Las células de la piel con suficiente energía producida por mitocondrias sanas mantienen la barrera de la piel, mientras que las células senescentes podrían tener disfunción mitocondrial, con compromiso de la función de barrera. La función normal de las mitocondrias es importante para aliviar el estrés oxidativo. El metotrexato, un fármaco que se indica en la psoriasis, dificulta el reclutamiento de células T en la piel; S12 y S14 reducen la infiltración de células CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> y CD11c<sup>+</sup> en modelos murinos de psoriasis. Los cambios vasculares también inducen alteración de la barrera cutánea, ya que la epidermis requiere un suministro suficiente de oxígeno. En modelos murinos, las agresiones agudas a la barrera cutánea estimulan la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A, por su sigla en inglés). La producción excesiva de VEGF se asocia con la angiogénesis papilar anormal, característica de la psoriasis.

### **Interleuquinas y receptores tipo Toll en la regulación de la barrera cutánea**

La IL-22, integrante de la familia de la IL-10, es sintetizada principalmente por células T CD4<sup>+</sup>; se fija al receptor heterodimérico IL-22R. La expresión continua y no regulada de la IL-22 provoca inflamación no deseada, un mecanismo fisiopatogénico en la dermatitis atópica y la psoriasis. Los análogos de la solenopsina S12 y S14 disminuyen la acción de la IL-22, reducen el espesor de la epidermis y disminuyen la infiltración por células T.

La IL-17 también participa en la alteración de la barrera cutánea normal. La IL-17 es una citoquina proinflamatoria que se expresa intensamente en la piel en la psoriasis. La IL-17 promueve la inflamación, ya que induce acumulación de neutrófilos y regula positivamente las quimioquinas involucradas en la psoriasis. La información en conjunto sugiere que la inhibición de la familia IL-17 podría ser eficaz para la psoriasis; en cambio, la IL-17 tiene un papel menor en la dermatitis atópica. Los ratones que carecen de IL-17RA tienen microbiomas cutáneos disbióticos. Los fármacos dirigidos a la IL-17, como brodalumab, ixekizumab y secukinumab, son eficaces para el tratamiento de los trastornos de la barrera cutánea, por ejemplo en la

psoriasis. La IL-12, a pesar de ser principalmente una citoquina proinflamatoria, en ciertos contextos, limita la inflamación y contribuye en la restauración de la barrera cutánea. De hecho, la señalización de IL-12 limita la inflamación de la piel en las lesiones psoriásicas. Estudios previos mostraron que la IL-23, que comparte la subunidad p40 con la IL-12, puede desempeñar un papel más importante en las respuestas inflamatorias, mientras que la IL-12 exhibe cierta actividad antiinflamatoria. Por este motivo, los fármacos asociados con inhibición de p40, como ustekinumab, resultarían más eficaces al inhibir la IL-23, cuya expresión aumenta en los queratinocitos en las lesiones de psoriasis.

Las citoquinas de la familia de la IL-1 también intervienen en la inflamación y la atopía. La secreción de IL-1 $\alpha$  de queratinocitos en modelos de ratón con deficiencia de filagrina perpetúa la inflamación crónica, mientras que la señalización de IL-1 $\beta$  induce la expresión de IL-17, lo que indica el papel de la IL-1 en la psoriasis. Las proteasas de los neutrófilos, que pueden encontrarse en concentraciones más altas en la piel de la psoriasis, se asocian con exacerbación de las respuestas inflamatorias. La IL-33, que induce una inflamación similar a la de la dermatitis atópica en la piel del ratón y que se expresa de manera excesiva en muestras de piel con dermatitis atópica, también puede activarse mediante proteasas ambientales.

El receptor tipo Toll 4 (TLR4, por su sigla en inglés) es otro factor regulador importante para la respuesta inmunitaria adecuada. En la psoriasis hay activación excesiva de TLR4. El TLR4 podría interactuar con TLR2 y originar una respuesta autoinmune. Los análogos de solenopsina regulan negativamente la expresión de TLR4.

### Aplicaciones clínicas

La homeostasis de la barrera cutánea se altera en muchas enfermedades inflamatorias de la piel y la disfunción inmunológica puede provocar alteraciones de la barrera cutánea. Casi todos los trastornos cutáneos inflamatorios y malignos obedecen a defectos crónicos de la barrera. El envejecimiento tiene un impacto en la función de barrera, caracterizada por envejecimiento epidérmico (disminución de mitocondrias, ATP, acidificación y péptidos antimicrobianos) y envejecimiento dérmico (disminución de mitocondrias, ATP y colágeno y aumento de NF $\kappa$ B). Las afecciones inflamatorias de la piel asociadas con alteración de la función de barrera provocan alcalinización, como ocurre en la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, la psoriasis y el acné. La dermatitis atópica y la dermatitis de contacto están mediadas por Th2, mientras que en la psoriasis y el acné participan las células Th17.

### Psoriasis

La función de las enzimas implicadas en la descamación depende del pH, motivo por el cual el uso de preparaciones ácidas es beneficioso para promover la queratólisis. La psoriasis palmoplantar mejora con el tratamiento combinado con exfoliaciones con ácido tricloroacético (TCA) al 40% y violeta de genciana, ya que el TCA ayuda a restaurar la acidez normal de la piel no inflamada.

### Dermatitis atópica

El pH de la piel eczematosa y de la piel no afectada de niños con dermatitis atópica es mayor en comparación con el de la piel de niños sanos. Los aminoácidos libres y el ácido urocánico, que intervienen en la formación del manto ácido, están reducidos en la piel atópica. La alcalinización de la piel y los cambios en la barrera cutánea aumentan el riesgo de colonización por gérmenes patógenos. El crecimiento de *S. aureus* es óptimo a un pH neutro y se inhibe notablemente a valores de pH de alrededor de 5. La piel de pacientes con dermatitis atópica tiene capacidad disminuida para producir péptidos antimicrobianos, incluidas catelicidina,  $\beta$ -defensina 2, y  $\beta$ -defensinas 3. Los defectos de barrera permiten una mayor colonización por *S. aureus*, la expresión de citoquinas Th2 e IL-17, y la disminución de la expresión de catelicidina.

### Dermatitis de contacto

Las personas propensas a la dermatitis de contacto irritante tienen valores de pH en el EC más altos en comparación con las personas sanas. El pH alcalino induce alteraciones de la integridad del EC, y de la homeostasis de la barrera, de modo que la piel se torna susceptible a las sustancias externas y fuerzas mecánicas. La aplicación tópica de alfa-hidroxiácidos, como el ácido láctico, mejora los trastornos de la queratinización. Estos ácidos aumentan la producción de ceramida de los queratinocitos, con lo cual mejora la función de barrera.

### Conclusión

La restauración del pH normal de la piel es importante en las enfermedades inflamatorias de la piel. Es posible que el mejor conocimiento de la fisiología de la piel permita crear moléculas que inhiban la secreción excesiva de citoquinas inflamatorias por los queratinocitos. Los nuevos compuestos sobre la base de ceramidas pueden ser agentes clave para restaurar la homeostasis de la barrera cutánea y mejorar las afecciones inflamatorias de la piel. Sin embargo, las ceramidas que se convierten en S1P no resultarían útiles en todos los casos. Los derivados de solenopsina, incluidos S12 y S14, que no se pueden convertir en S1P, podrían ser más eficaces para restaurar la barrera cutánea.