

MEJORANDO MI FORMACIÓN EN CUARENTENA

Lectura poco resumida del artículo

Honda T, Kabashima K, desde Kyoto, Japón y desde

Biopolis (centro internacional de investigación y desarrollo destinado a las ciencias biomédicas donde viven 5000 científicos), **Singapur**

Reconciling innate and acquired immunity in atopic dermatitis, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2020),

doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.008>.

Nota

Que disfruten la lectura

martalaforgia@gmail.com

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una de las enfermedades inflamatorias crónicas más comunes de la piel, en todo el mundo. En las lesiones DA, se observa abundante infiltración de células T, así como aumento de la expresión de citocinas tipo 2, incluidas IL-4 e IL-13. Por dichas razones, se ha considerado que la inmunopatogenia de DA consiste en una activación de la inmunidad adquirida, especialmente de tipo Th2, tras la estimulación por diversos antígenos. Sin embargo, investigaciones recientes han destacado la importancia de las células inmunes innatas, como las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2s) y los basófilos, como fuente de citocinas tipo 2 en las lesiones de DA. Además, se cree que las citocinas clasificadas como alarminas, inducen citocinas tipo 2 en lesiones de DA de una manera independiente del antígeno. Por lo tanto, la perspectiva convencional de la inmunopatogenia DA como una enfermedad de inmunidad adquirida ha sido cuestionada.

Actualizaremos, en esta breve revisión, la comprensión clásica del papel de inmunidad innata y adquirida en la patogénesis de DA, intentando explicar acerca de: (1) la posibilidad de inflamación antígeno específica; (2) la participación de células inmunes innatas, particularmente de ILC2s; y (3) el vínculo entre las señales inflamatorias innatas y la activación del conjunto Th2. Propondremos el

concepto de AD como una enfermedad de inflamación excesiva tipo 2 creado por una orquestación única entre los sistemas inmunes innato y adquirido.

¿Es DA una inflamación antígeno específica?

La inmunidad adquirida, en la que las células T y las células B juegan un papel importante, es un sistema sofisticado que bloquea eficientemente la entrada de antígenos extraños a nuestro cuerpo. Las células T efectoras antígeno específicas o los anticuerpos que reconocen los antígenos afines ejercen sus funciones de una manera específica respecto del antígeno. Por lo tanto, si DA tiene inflamación antígeno específico, la evitación del antígeno o la inmunoterapia que induce tolerancia a antígenos específicos deberían ser efectivos como se observa en enfermedades alérgicas, como el asma y la alergia alimentaria.

Sin embargo, hasta la fecha, la evidencia que indica la efectividad de tales terapias en DA no han sido bien documentadas. Los pacientes con DA a menudo muestran niveles séricos elevados de IgE a varios antígenos, como polen y alimentos, lo que sugiere la inducción de células efectoras antígeno específicas Th2.

Además, la efectividad de la inmunoterapia antígeno específica no ha sido confirmada en DA. Omalizumab, un anticuerpo anti-IgE, no ejerció ningún efecto de significativa eficacia en DA. Además, algunos pacientes con DA presentan niveles bajos o normales de IgE en el suero, a pesar de las características clínicamente aparentes de DA, mientras que dupilumab, que bloquea la señalización de IL-4 / IL-13, resulta eficaz en DA independientemente de los niveles séricos de IgE. Por lo tanto, hasta el momento, estas evidencias no apoyan la participación de la inflamación antígeno específica en DA, al menos como un patomecanismo convencional.

Activación independiente de antígeno de células inmunes innatas

Las ILC2 son un subconjunto de células inmunes innatas que producen citocinas tipo 2, especialmente IL-13 e IL-5. Los ILC2 residen en la piel en estado estacionario y su número aumenta en las lesiones DA. Una de sus características es que son activadas por citocinas de manera independiente del antígeno. Linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), IL-33 e IL-25 son bien conocidas citocinas derivadas del epitelio que inducen la activación de ILC2.

Entre estas, IL-33 ha atraído una gran atención en la patogénesis de la DA. IL-33, una alarmina perteneciente a la familia IL-1, es producida principalmente por los queratinocitos tras la muerte celular o diversos estímulos, como los desafíos con antígenos y el rascado. Las ILC2 humanas de la piel, en estado estacionario, responden a IL-33 e IL-25, pero no a TSLP. En las lesiones de piel de DA, la producción de IL-33 aumenta y los ratones transgénicos que expresan IL-33

murina por acción del promotor de queratina-14, exhiben espontáneamente dermatitis tipo DA de una manera dependiente de ILC2. Estos resultados sugieren que DA puede desarrollarse independientemente de antígenos.

IL-1 e IL-18, otras citocinas tipo alarminas de la familia IL-1, también activan ILC2. Mientras que la expresión de ST2, un componente del receptor de IL-33, está bastante bajo en ILC2 en piel en estado estacionario, tanto en ratones como en humanos, el receptor de IL-18 (IL-18R) está altamente expresado en ILC2 en la piel en estado estacionario, al menos en ratones. IL-18 activa las ILC2 de la piel de ratón e induce la producción de IL-13 e IL-5 en presencia de TSLP. Además, los ratones que sobreexpresan IL-18 en queratinocitos exhiben dermatitis tipo DA. Aunque la expresión de IL-18R en ILC2 en la piel humana aún no está clara, las ILC2 humanas en sangre expresan IL-18R7, e IL-18 se detecta en los queratinocitos de las lesiones de DA. Estos datos sugieren la participación de IL-18 en la inducción de citoquinas tipo 2 en lesiones cutáneas AD.

Además de ILC2, los basófilos se activan mediante IL-33 e IL-18 para producir IL-4, que puede facilitar aún más la DA. Otras células inmunes innatas, como los mastocitos y los eosinófilos, también responden a las alarminas y se ha informado que producen citocinas tipo 2 en la piel. Las células dendríticas y los macrófagos pueden ser fuentes de alarminas como IL-1 e IL-18. Por lo tanto, la acumulación de datos sugiere la posibilidad de que DA sea una inflamación inducida por las citocinas tipo 2 de las células inmunes innatas.

Implicación de las células Th2 en DA

Resulta poco probable que las células Th2 no contribuyan a la patogénesis de AD porque las células Th2 existen en una mayor extensión que ILC2s en las lesiones DA, y en la dermatitis de tipo DA inducida de manera antígeno específica en ratones, en un modelo de DA inducida por ovoalbúmina. A pesar de que la estimulación antígeno específica de las vías de señalización del receptor de células T (TCR) generalmente es requerida para activar a células T, también activación dependiente de IL-33, e independiente de TCR de los efectores de las células Th2 han sido reportadas. IL-33 y TSLP también facilitan la producción de citocinas tipo 2 por parte de células efectoras Th2 TCR estimuladas.

En la etapa inicial de AD, la disrupción de la barrera cutánea causada por rascado o exposición a antígeno induciría la liberación de factores activadores de ILC2 como IL-33 y TSLP por parte de los queratinocitos. Las citocinas tipo 2 de ILC2 activadas, causan aún más alteración de la barrera cutánea lo que puede facilitar la entrada de varios antígenos a través de la piel y esto conduce a la inducción de células efectoras Th2 antígeno específicas en los ganglios linfáticos que drenan la piel. Las células efectoras Th2 se acumularían gradualmente en las lesiones cutáneas y luego se activarían tanto por antígenos y / o alarminas antes de la amplificación de la inflamación tipo 2 en la piel.

Cooperación entre los sistemas inmunes innato y adquirido en DA

Tomados en conjunto, los aspectos inmunológicos de la DA pueden describirse como los de una enfermedad inflamatoria provocada por las citocinas tipo 2, tanto de células inmunes innatas como de adquiridas, que responden a varios antígenos y / o alarminas.

Se debe tener en cuenta, que muchos de los datos actuales sobre los mecanismos de la DA se obtienen de estudios en animales, y por lo tanto su relevancia para los humanos debe ser cuidadosamente interpretada.

Sin embargo, considerando la efectividad de dupilumab, es ahora evidente que DA es una enfermedad de citocinas tipo 2 dominante. Los próximos objetivos terapéuticos deben encontrarse en los factores previos a la inducción de citocinas tipo 2 en la piel, y las alarminas son fuertes candidatas para esto. Ensayos clínicos dirigidos a citocinas y alarminas como TSLP, IL-33 e IL-1 están ya en progreso. El bloqueo de las mismas podría resultar en un aumento de efectos adversos como la infección, y por lo tanto se necesita precaución para su uso. Y la verificación de estos ensayos clínicos nos ofrecerán nuevos objetivos terapéuticos para la DA y profundizarán nuestra comprensión de su patogénesis.