

Fotoinmunosupresión: entre el lado luminoso y el lado oscuro

Photoimmunosuppression: between the light side and dark side

Noelia Pantigoso-Huichi¹, Sergio A. Castillo-Sancho¹, Julio E. Valdivia-Silva²

RESUMEN

La fotoinmunosupresión es la disminución efectiva de la respuesta inmune innata y/o adquirida ocasionada por el espectro de luz UV y esta puede ser local o sistémica.

A nivel local, la inmunosupresión está focalizada a la zona de exposición a la radiación UV desencadenando activación de mecanismos inflamatorios vía diferentes cromóforos como la secreción de las citoquinas IL-10, IL-6, IL-1 β , PAF y RANKL, y la expresión de receptores de quimiocinas como CXCR4. Por otro lado, la inmunosupresión sistémica es producida por la migración de células de Langerhans y mastocitos de la zona de exposición a zonas de activación en diversos nódulos linfáticos llevando a una reacción en cadena en linfocitos T. En la presente revisión, se describen el conjunto de mecanismos celulares y moleculares a nivel local y sistémico que debido a la radiación UV posibilitan la reducción de las funciones del sistema inmunológico que incluyen a la muerte celular, la liberación de radicales libres, y la activación de vías y funciones alternas en las células inmunes. Finalmente se da algunos aportes relacionados a la fototerapia y sus consecuencias.

PALABRAS CLAVE: fotoinmunosupresión, radiación UV, inmunosupresión local, inmunosupresión sistémica, fototerapia.

Dermatol Peru 2020; 30 (1): 19-28

ABSTRACT

Photoimmunosuppression is the effective decrease in the innate and / or acquired immune response caused by the UV light spectrum and this can be local or systemic.

At the local level, immunosuppression is focused on the area of exposure to UV radiation, triggering the activation of inflammatory mechanisms via different chromophores such as the secretion of cytokines IL-10, IL-6, IL-1 β , PAF and RANKL, and the expression from chemokine receptors like CXCR4. On the other hand, systemic immunosuppression is produced by the migration of Langerhans cells and mast cells from the exposure zone to activation zones in various lymph nodes leading to a chain

reaction in T lymphocytes. In the present review, it is describe the set of cellular and molecular mechanisms at the local and systemic level that, due to UV radiation, make it possible to reduce the functions of the immune system, including cell death, the release of free radicals, and the activation of alternate pathways and functions in immune cells. Finally some contributions related to phototherapy and its consequences are given.

KEY WORDS: photoimmunosuppression, UV radiation, local immunosuppression, systemic immunosuppression, phototherapy.

INTRODUCCIÓN

Es conocido que la población peruana, y en especial aquella que se encuentra en diversas ciudades del Perú, como Arequipa, tiene una alta relación con la incidencia del cáncer de piel directamente relacionado a la intensidad de la radiación solar. Este problema, no es limitado solamente a las condiciones meramente geográficas y geofísicas, como nuestra ubicación en la Tierra con respecto al

1. Grupo de Investigación en Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional San Agustín de Arequipa, Perú.
2. Centro de Investigación en Bioingeniería (BIO), Universidad de Ingeniería y Tecnología -UTEC.

Sol, sino también a las actividades antropológicas que lamentablemente permiten la emisión de gases tóxicos que destruyen la capa de ozono y se extienden hasta la falta de conciencia sobre la propia salud individual y colectiva¹. Un ejemplo de estos factores se ve en la ciudad de Lima donde la humedad y la contaminación podrían tomar un rol aparentemente protector de barrera contra los rayos UV evitando así, un daño epidérmico mayor comparado al de la ciudad de Arequipa, cuyos habitantes reciben la más alta radiación UV del país¹ y donde la humedad relativa es muy baja a pesar de una alta contaminación. La diferencia en ambos casos va más allá de solamente la presencia de nubes y se mete en la diferencia de hábitos de ambas poblaciones donde la arequipeña se cuida mucho menos con protectores solares a pesar del uso de sombreros. En este sentido, existe una reciente orientación de investigaciones centradas en el aspecto social, que incluye a las decisiones humanas para protegerse de la radiación UV llevando a un aumento de divulgación médica por especialistas en el sector médico y en temas relacionados a la antropología de estas regiones². Por otro lado, la radiación UV siempre considerada como un gran peligro, tiene también de manera importante efectos positivos en la medicina y la salud como la fotosíntesis de vitamina D y el tratamiento de enfermedades como psoriasis, eczema y vitiligo. Sin embargo, nuevamente en una balanza donde es difícil definir los límites de exposición entre beneficiosa y perjudicial, y más en una población con una serie de variables genéticas diversas y heterogéneas, la radiación UV ha demostrado tener mayores efectos negativos al producir quemaduras, cáncer de piel, hiperplasia, fotodermatosis, fotoenvejecimiento, agravación de enfermedades como lupus eritematoso, y el arma de doble filo, *la fotoinmunosupresión*^{3,4}.

La inmunosupresión es un estado de disfunción temporal o permanente de la respuesta inmune producto del daño al sistema del mismo nombre y que conduce a una susceptibilidad aumentada contra agentes nocivos y una falta de regulación adecuada de sus funciones. Es preciso aclarar que a lo largo del artículo se utilizará el término “fotoinmunosupresión” para señalar a la inmunosupresión desencadenada por una dosis de radiación UV⁵.

El objetivo de este trabajo es describir de manera concreta los efectos celulares y moleculares que la radiación UV ocasiona para dirigir la inmunosupresión a nivel local y sistémico. Finalmente, se describirá también a la fototerapia, un tipo de tratamiento que desde hace un par de décadas ha crecido de manera acelerada en cuanto a la cantidad y complejidad de la evidencia disponible en la literatura científica.

La radiación Ultravioleta (UV):

La radiación solar comprende un espectro de longitudes de onda que se extiende desde radiaciones ionizantes (<100 nm), hasta llegar a microondas (>10000 nm). La radiación ultravioleta (UV) ocupa apenas una estrecha porción y se divide en UVA1 (340-400 nm), UVA2 (320-340 nm), UVB (290-320 nm) y UVC (100-290 nm). La capa de ozono de la estratósfera de la Tierra impide que la radiación ionizante, la UVC y una gran parte de la radiación UVB, llegue a la superficie, por lo que la radiación solar neta que llega a nosotros incluye tan solo en su espectro tres componentes importantes: la radiación infrarroja, la luz visible y la radiación UV (UVA y UVB); siendo esta última la que se encuentra en menor proporción (6% aproximadamente)^{6,7}. Una vez en contacto con la piel, la habilidad de los rayos para penetrar en los tejidos depende de su absorción por los fotorreceptores, específicamente por las moléculas denominadas *cromóforos*. Los rayos UVA2 y UVB son absorbidos por el ADN, el cual se encuentra ampliamente distribuido en cada célula de la epidermis, dejando que muy poca cantidad de rayos pase a la dermis, en cambio, los rayos UVA1 son absorbidos por porfirinas, colágeno, elastina y pueden penetrar hasta la dermis^{7,8}. Es importante recalcar que se subdivide a la radiación UVA en UVA1 Y UVA2 para determinar el efecto específico de cada tipo de radiación: UVA1 como inmunosupresor y UVA2 con efectos nocivos en la piel⁸.

Captación de la radiación UV por los cromóforos

Los efectos de la radiación solar sobre las células epiteliales tienen su punto inicial en los cromóforos, que reciben y emiten dos espectros con longitudes de onda distintas, desencadenando los mecanismos de fotoinmunosupresión orquestados por células como los mastocitos, las APC, los linfocitos T, y tipos específicos de macrófagos como los reguladores y los denominados M2^{9,10}. A continuación describimos como se llega a inmunosupresión por estas moléculas (Figura N° 1).

El ácido desoxirribonucleico (ADN)

Una de las formas de inmunosupresión inducida por los rayos UV es la llamada *inmunosupresión inducida por daño a nivel del ADN*, la cual se fundamenta en la formación de dímeros de pirimidina que son “daños” moleculares formados por enlaces de timina o citosina. Cada dímero puede estar formado por citosinas o timinas donde es importante resaltar que los lugares hipersensibles a dimerizarse por los rayos UV en el ADN son los dímeros timina-timina luego de la irradiación con UVC y UVB¹¹. El daño del ADN originado por la radiación

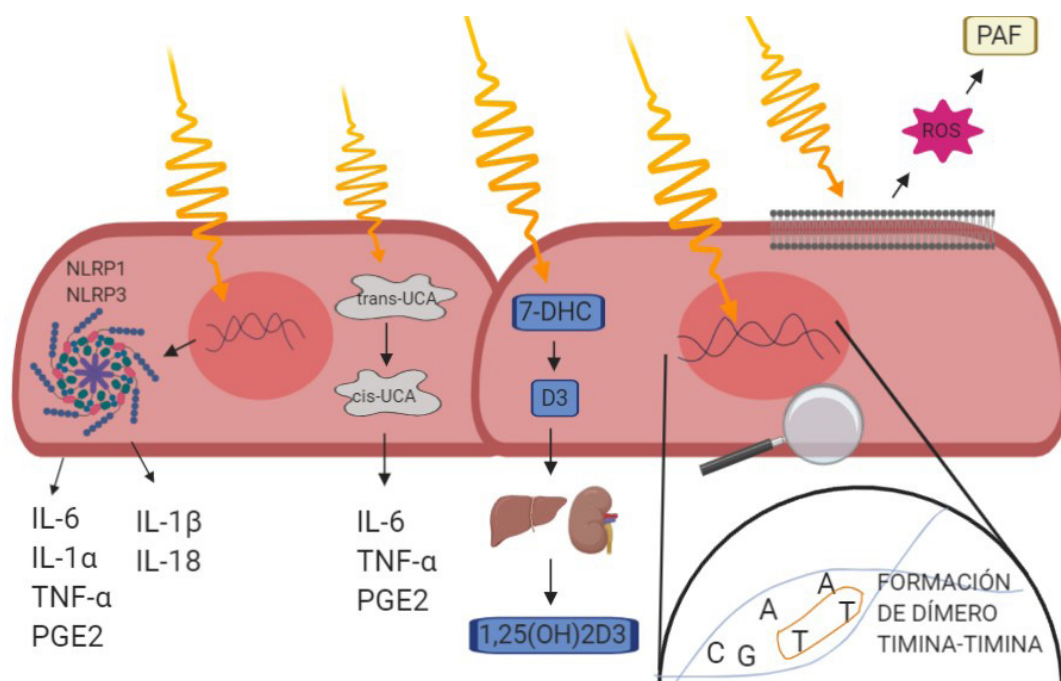


Figura N° 1. Cromóforos en los queratinocitos.

La radiación UV permite la activación del inflamasoma NLRP1 y NLRP3, este último conlleva principalmente a la producción de IL- β . También participa en la síntesis de IL-1 α , IL-6, IL-18, TNF- α y PGE2.¹² En la imagen se observa al ácido urocánico (UCA) impactado por la radiación UV que modifica la estructura química del Trans-UCA obteniendo el Cis-UCA.¹⁵ Este último estimula la producción de PGE2, TNF- α e IL-10 por el queratinocito.^{15,17} En el segundo queratinocito se observa que el impacto de los rayos UV en el cromóforo 7-dehidrocolesterol (7-DHC) que inicia la formación del metabolito activo 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25(OH)2D3) que induce procesos de inmunosupresión.^{22,23} Es importante mencionar la reciente búsqueda de zonas hipersensibles a la radiación UV en el ADN y la identificación de que los dímeros de timina son la combinación de bases nitrogenadas de mayor frecuencia que resulta del impacto de rayos UV.¹¹ Por último, el impacto de los rayos UV en la membrana lipídica genera especies reactivas de oxígeno que producen la fotoperoxidación de fosfolípidos celulares y posterior generación del factor activador de plaquetas (PAF).¹⁸

UVB origina adicionalmente la secreción de IL-10 — una citoquina inhibidora de la inflamación — en distintos tipos celulares: los mastocitos y los neutrófilos la producen tras la absorción de los UVB; las células presentadoras de antígeno (APC) — representadas en la piel por las células de Langerhans — estimulan la producción de IL-10 en los linfocitos B reguladores⁸. En ese mismo sentido, el daño del ADN en los queratinocitos produce la liberación de mediadores inflamatorios. Recientemente, en un cultivo de queratinocitos humanos se encontró que los rayos UVB activan el inflamasoma NLRP3, resultando en la liberación no solo de IL-1 β , molécula liberada por la activación del inflamasoma, sino también de mediadores inflamatorios como IL-1 α , IL-6, TNF- α y PGE2¹². Posteriormente se encontró que el NLRP1 cumple un rol mayor que el NLRP3 en la liberación de IL-1 β e IL-18^{13,14}. Estos “inflamosomas” no son más que un complejo de proteínas que se ensamblan dependiendo del agente agresor, en este caso la radiación UV, y que mantienen y exacerbaban los mecanismos inflamatorios¹². El NLRP3, un tipo de estos ha mostrado ser uno muy agresivo con el tejido.

El ácido urocánico

Los rayos UV inducen la isomerización del ácido trans-urocánico, un producto de degradación de la histidina encontrada en el estrato córneo de la piel que protege que la radiación llegue al ADN. Esta molécula está involucrada en dar cierta acidez protectora a la piel bajando su pH y es generada de la *filagrina*, una proteína intracelular rica en histidina. Como comentamos, una vez que la radiación incide en la molécula *trans* esta se isomeriza a su forma *cis*, la cual tiene actividad inmunosupresora a nivel local y sistémico¹⁵. Se sabe que se une al receptor de serotonina 2A (5-HT2A) de las células de Langerhans y mastocitos con alta afinidad, y se conoce que la activación de ciertos subtipos receptores de 5HT inducen respuestas inmunosupresoras mediante la liberación de PGE2 y TNF- α ¹⁶ y activando linfocitos T reguladores. Los queratinocitos son también afectados por el ácido cis-urocánico de manera independiente al receptor 5-HT2A llevando a un aumento de la secreción de PGE2, TNF- α e IL-6¹⁷.

Además de producir inmunosupresión, uno de los principales efectos de ácido cis-urocánico es absorber la radiación UVB en el estrato córneo, reduciendo la dosis que llega a las capas más profundas de la piel¹⁵.

La membrana lipídica

La radiación UV sobre la membrana lipídica de los queratinocitos activa la generación de radicales libres de oxígeno (ROS), promoviendo la fotoperoxidación de fosfolípidos celulares y activando al factor activador de plaquetas (PAF). El PAF tiene su receptor PAF-R que se encuentra en mastocitos y queratinocitos, los cuales ejecutan una retroalimentación positiva en la síntesis de PAF¹⁸. Esta molécula está involucrada en diversas vías relacionadas con la inmunosupresión, entre ellas su rol en la migración de mastocitos y células de Langerhans, temas que serán desarrollados con posterioridad. Adicionalmente, el PAF tiene actividad sobre el ADN y estimula mecanismos epigenéticos, que pueden contribuir a la actividad pro-cancerígena de los rayos UV, al promover la expresión de una variedad de genes que regulan negativamente el ciclo celular, incluido el inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina p21 que es un potente inhibidor de la actividad de varias ciclinas, y complejos de quinasas dependiente de ciclinas (CKD) que actúan normalmente como antiapoptóticos^{19, 20}.

Por último, p21 parece tener un efecto dual sobre el ADN, es protector al ser necesario para la reparación del ADN en presencia de bajo niveles de daño, mientras que en altos niveles de daño celular cumple un rol apoptótico²¹.

El 7-Dehidrocolesterol

El 7-dehidrocolesterol del queratinocito absorbe los rayos UV y se convierte en la vitamina D3 (colecalfiferol), la cual es posteriormente metabolizada por el hígado y el riñón en 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25(OH)2D3), la forma activa de la vitamina. A éste último compuesto se le atribuye actividad inmunosupresora al ser administrado oralmente y también en experimentos donde se le administra de forma tópica. De manera interesante, su uso tópico en la piel dorsal de ratones mostró una inducción de la activación de linfocitos T reguladores (CD4+CD25+(Foxp3+)) en los nódulos linfáticos que drenan la zona de aplicación y se observó una supresión de la proliferación de células CD4+CD25-, que tienen un rol opuesto a los T reguladores. Estos mecanismos mostraron ser dependientes de la interleuquina IL-10^{22, 23}. El 1,25(OH)2D3 tópico también reguló las células de Langerhans que eran MHCII+ mediante un cambio morfológico hacia fenotipos más redondeados y

disminuyendo su número por baja migración al nódulo y por incremento en su apoptosis²⁴.

Es importante aclarar que los cromóforos parecen ser el punto inicial donde se activan los mecanismos moleculares de la célula irradiada. Las cadenas de reacciones pueden crear eventos tan singulares como la inmunosupresión comandada por células tumorales vista en el carcinoma de linfocitos B basales. Este mecanismo permite escapar por ende de una respuesta inmune adecuada a pesar que esta es sistémicamente bien establecida. La importancia de conocer estas vías va a ayudar a generar estrategias que no confundan la inmunosupresión como solamente un proceso sistémico²⁵.

Inmunosupresión local

Los queratinocitos

Debido a que los queratinocitos son las células más abundantes y superficiales de la piel, no cabe duda que aquí ocurren los primeros cambios producidos por los rayos UV. La exposición directa de los queratinocitos a la radiación conlleva a que estos activen mecanismos moleculares de apoptosis por daño del ADN, por agrupamiento de receptores dañados en la superficie celular y por la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). De esta manera, se logra evitar que los queratinocitos dañados proliferen y desarrollen cáncer. Por ejemplo, los receptores muerte como el receptor tipo *Fas* irradiado con UV, induce la apoptosis en los queratinocitos sin necesidad de un ligando^{26, 27}. Inicialmente, este proceso describe factores enviados por la mitocondria hacia el citoplasma, los cuales determinan la activación de las caspasas proapoptóticas²⁸. Es preciso mencionar que durante las 24 horas iniciales de apoptosis se produce la mayor parte de la reducción del material nuclear y procesamiento de los componentes del queratinocito²⁹ logrando así, evitar otros procesos inflamatorios.

Utilizando la técnica del Northern blot para determinar si la expresión de ARN mensajero de IL-10 es regulada positivamente por los rayos UV, se observó que tras 3 horas de exposición a ésta, la expresión de ARN mensajero era significativamente mayor en el queratinocito irradiado que en el control. Curiosamente, tras 24 horas ambos queratinocitos demostraron incrementar su expresión de ARN mensajero demostrando que ambientes ajenos al de homeostasis genera un estado de estrés celular en el queratinocito que lo lleva a producir inmunosupresores³⁰. Otro estudio encontró que la radiación UVB causó igualmente un incremento en la expresión del gen IL-10 y de su proteína en los queratinocitos. Es importante mencionar

que IL-10 es un potente inmunosupresor al reclutar al microambiente a células T reguladoras que mayormente son tolerogénicas.

Los melanocitos

La melanina es el pigmento oscuro que se acumula en los melanocitos y permite que la piel tenga una mejor protección contra los rayos UV como explicamos extensamente en una revisión de esta columna en un número anterior. En paralelo, y en lo que se refiere al tema de esta revisión, los melanocitos también cumplen funciones inmunomoduladoras en respuesta a la radiación UV. Los receptores de melanocortina reconocen a la hormona alfa-estimulante de melanocitos sintetizada por los queratinocitos. Esto origina que los melanocitos regulen negativamente (inhiban) la función de las APC circundantes induciendo una menor expresión de CD86, un coestimulador necesario para la activación a linfocitos y que suele reconocerse por su capacidad de alterar las células vasculares endoteliales³². Esta función inmunosupresora se vio corroborada tras la exposición de un grupo de ratones a rayos UVA que ocasionó la disminución de células de Langerhans y de inmunoglobulina A³³. La radiación UV estimula la expresión de una gran cantidad de receptores tipo toll (TLR), en especial TLR4, así como de IL-10 e IL-6 por los melanocitos que lideran una cascada de más interleuquinas relacionadas a la inmunosupresión³⁴.

Las células de Langerhans

Las células de Langerhans son células presentadoras de antígeno cutáneas profesionales (APCs) que experimentan procesos muy variados ante la exposición a radiación UV como apoptosis, resistencia a apoptosis, migración celular acelerada a la dermis y que dependen estrechamente de cuáles son las moléculas involucradas en el proceso. Si el receptor activador del factor nuclear kB (RANK) es el mediador activado, se desencadenará un proceso de resistencia a la apoptosis en la célula de Langerhans; y, en consecuencia, se desencadena un reclutamiento de linfocitos T reguladores caracterizadas por la expresión de Foxp3 en el microambiente³⁵, lo cual es directamente relacionado a inmunosupresión local. De manera importante, se estableció que el eje célula de Langerhans-queratinocito disminuye la apoptosis de queratinocitos y el daño de la piel, activando mecanismos que incluyen la estimulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), encontrado en los queratinocitos, por liberación del ligando EGF por las células de Langerhans³⁶, y también que este eje podría tener un rol antiinflamatorio cuando las células dendríticas fagocitan a los queratinocitos muertos por la apoptosis producida por el daño de la radiación UV³⁷. A partir de

estos alcances, se refuerzan los enfoques terapéuticos en enfermedades como el lupus³⁶.

Los macrófagos

La radiación UVB sobre un macrófago resulta en una activación genética que intensifica la producción de IL-10 afectando al linfocito B regulador. Esto genera que, este mismo B regulador inicie su propia producción de IL-10 e incluso estimule la expresión del fenotipo T regulador^{38,39}. Y así, estas APC no solo favorecen que los linfocitos B reguladores mediante la IL-10 desarrollen un fenotipo inmunosupresor sino que, gracias a esta citoquina, inhiben su expresión de coestimuladores y la expresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Tipo 2 en su membrana, disminuyendo su capacidad de presentar antígenos. Adicionalmente, la IL-10, estimula directamente la expresión de la ubiquitina ligasa March-I en macrófagos activados que tiene un papel supresor en la presentación de antígenos por los macrófagos. El Complejo Mayor de Histocompatibilidad Tipo 2 y la proteína CD86, en las APCs, tienen niveles de expresión controlados por March-I. Esta proteína ubiquitina al Complejo Mayor de Histocompatibilidad Tipo 2 y a la proteína CD86 y marca estas proteínas para la degradación lisosómica. Curiosamente, la IL-10 también inhibe la presentación de antígenos por las células dendríticas con la diferencia de que no estimula la expresión de March-I³⁸.

Los linfocitos T

Con respecto a la inmunidad adaptativa, se observó la reducción de la función de los Th1 y Th2 al ser expuestos a los rayos UV. En ratones, la radiación UV en linfocitos T elimina la expresión de ARN mensajero para la IL-12 y reduce la expresión de interferón gamma, reduciendo la función inflamatoria⁴⁰. Asimismo, se observó que linfocitos T expuestos a radiación UV desarrollaron un fenotipo con la expresión de IL-10 y c-Maf pero no de Foxp3, este fenotipo suprimió el rechazo a células tumorales *in vivo*. Es decir, la función inmunosupresora de los linfocitos T por radiación UV también se manifiesta en la reducción de las defensas del cuerpo ante los tumores⁴¹. Finalmente, es importante mencionar que el factor de transcripción nuclear kB (NFkB) es un indicador de la inmunosupresión estimulada por rayos UV en los linfocitos T. Esto se comprobó al irradiar linfocitos T vírgenes observándose gran actividad de RANK con una marcada diferenciación hacia un linfocito T regulador³⁵.

Los mastocitos

Los mastocitos se han asociado comúnmente a procesos alérgicos y como efectores de control de enfermedades

parasitarias, sin embargo se sabe que también juegan un rol fundamental en la inmunosupresión por radiación UV. Dentro de este contexto, experimentos que evaluaron la hipersensibilidad por contacto bajo los efectos de la radiación UV en mastocitos, utilizando al hapteno TNCB (trinitroclorobenceno) dieron como resultado a la inmunosupresión local a dicho antígeno, altamente inmunogénico en los controles. Es preciso mencionar que también se observó que la radiación UV en mastocitos estimuló la acumulación de TNF e histamina en el citoplasma⁴² sugiriendo que estas células disminuían su liberación al microambiente.

Hasta el momento, dentro de las células mencionadas y junto a las células de Langerhans, los mastocitos son células migratorias que parecen responder a un estímulo inmunosupresor donde los queratinocitos juegan un rol indirectamente con ayuda de mediadores solubles⁸.

Inmunosupresión mediada por IL-10

Es importante hacer una mención especial a la IL-10 antes de adentrarnos en la inmunosupresión sistémica, puesto que ha sido objeto constante de estudio en el campo de la fotoinmunosupresión. Diversos experimentos han probado la inmunosupresión mediada por la IL-10, por ejemplo la administración intraperitoneal de IL-10 que inhibe la hipersensibilidad de tipo prolongado, es reversible con la administración de anticuerpos anti-IL-10 que restaura la respuesta inmune, demostrando que es un potente mediador y clave en el proceso. Sin embargo, es importante aclarar que no es el único mediador de inmunosupresión frente a la radiación UV, debido a que en otros experimentos realizados por el mismo autor, la hipersensibilidad por contacto en ratones irradiados, donde se había “eliminado” el gen de IL-10, permaneció intacta luego de estimular con haptenos inmunogénicos. Por lo tanto, la inmunosupresión de la hipersensibilidad por contacto, en este caso específico, se presentó sin la necesidad de la citoquina IL-10 aunque al parecer la inhibición de la hipersensibilidad de tipo prolongado (diferente a la de contacto) si depende mayormente de ella⁴³.

Inmunosupresión sistémica

Las células de Langerhans

Como ya discutimos anteriormente, la expresión de RANK-RANKL en los queratinocitos inducida por la radiación UV resulta en la migración de éstas CL hacia los nódulos linfáticos en los cuales activará el desarrollo y mantenimiento de los linfocitos T reguladores y promoverá el control de las células T efectoras⁴⁴. Para mostrar el

mantenimiento de la función reguladora, un experimento mostró como las células esplénicas presentadoras de antígenos de un ratón irradiado con UV, indujeron a nivel sistémico la actividad de linfocitos T reguladores y la mantuvieron por encima de la actividad efectora⁴⁵. En efecto, se conoce que las células de Langerhans ejercen su efecto inmunosupresor al migrar a los nódulos linfáticos donde tienen una función presentadora de antígenos disminuida debido a las alteraciones desencadenadas por los rayos UV y así de esta forma se produce la tolerancia inmunitaria.

Posteriormente, se encontró también, que la supresión en los nódulos linfáticos es mediada por la secreción de IL-4 generada por las células NKT activadas, aunque aún no se sabe si estas células son la única fuente de esta citoquina debido a que hay incremento también de los linfocitos T reguladores⁴⁶. Las células NKT son un subgrupo de células con capacidades restringidas en su TCR pero que están muy involucradas en procesos de inmunosupresión y son muy estudiadas en la tolerancia a tumores donde al parecer se encuentran poco reguladas.

Es importante recalcar que los factores solubles de los queratinocitos luego de la exposición a la radiación son importantes mediadores de estos comportamientos de las CL y esto ha sido corroborado en experimentos donde se monitoreó queratinocitos sometidos a altas dosis de UVB en ratones BALB/C observando la importancia de su respuesta y estímulo a las CL⁸ (Figura N° 2).

Los mastocitos

Importantes hallazgos de la presencia de mastocitos en las zonas de irradiación hicieron sospechar de la importancia de su presencia en las zonas de daño. En un inicio esta fue sugerida como un simple acto inflamatorio, pero luego se observó que estas células eran de vital importancia para frenar el proceso inflamatorio ya que estaban relacionadas a eventos inmunosupresores. Aunque se desconocían los mecanismos implicados estudios con mastocitos peritoneales de ratas mostraron que una dosis adecuada de radiación UVB llevaba a que estas células migraran a la zona de exposición y suprimieran la liberación de histamina dando las bases para lo que hoy se conoce como fotoinmunosupresión. Específicamente, análisis posteriores mostraron que la función inmunológica se vio afectada por alteraciones en las moléculas de la membrana fosfolipídica, como describimos anteriormente, que desencadenaban mecanismos como la inhibición de la desgranulación⁴⁷. Hoy, se conoce con mayor detalle algunos mecanismos centrales de la función inmunosupresora. Por ejemplo, la producción del PAF luego del daño

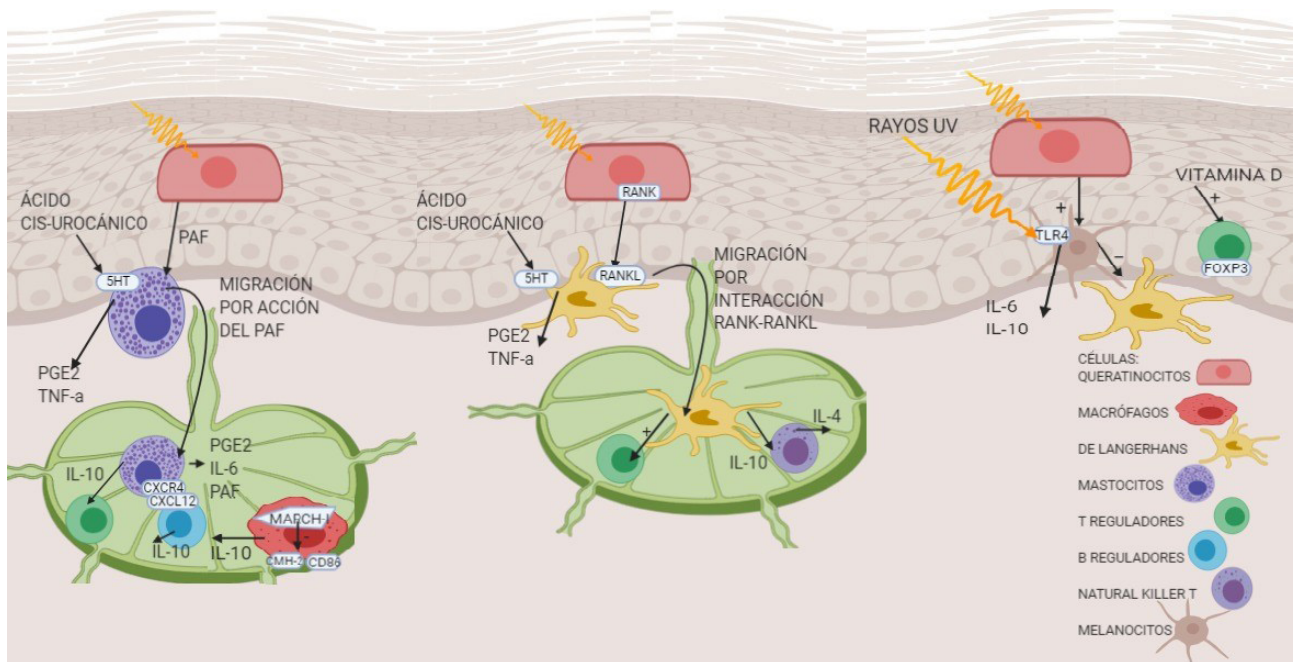


Figura N° 2. Mecanismos de inmunosupresión.

Se observan los efectos inmunosupresores de acuerdo al tipo celular. Si observamos la parte izquierda de la imagen, la radiación UV genera el PAF en los queratinocitos, el cual estimula la migración de los mastocitos a los nódulos linfáticos^{48,49}. Se puede observar, al centro de la imagen, que la migración originada por los rayos UV también se produce con la expresión del RANK en el queratinocito, que reconoce al ligando RANKL en la célula de Langerhans y esta última migra hacia el nódulo⁴⁴. Por otro lado, en el melanocito las consecuencias de la irradiación originan dos vías: si los rayos impactan en el TLR4 del melanocito, este generará citoquinas como la IL-6 e IL-10³⁴; si el impacto no es en el receptor mencionado, se regula negativamente la función presentadora de antígenos de la célula de Langerhans.^{32,33} Se mencionó que los mastocitos y las células de Langerhans migraron hacia los nódulos linfáticos pero no se esclareció qué papel desempeñaban en su nueva ubicación. Los mastocitos, debido al PAF que recibieron antes de migrar, expresan el CXCR4, migrando este último hacia su ligando CXCL12 expresado en linfocitos B en los nódulos linfáticos de drenaje, estimulando la inducción de linfocitos B reguladores que curiosamente también producen IL-10.^{39,48} Los mastocitos que migraron al nódulo también colaboran con la inducción de linfocitos T reguladores mediante la IL-10 al igual que los linfocitos B reguladores.³⁹ En los nódulos linfáticos, las células de Langerhans regulan positivamente la inducción de linfocitos T reguladores y células NKT, estas últimas, al estimularse con IL-10 de una CL, empiezan a producir un potente inmunosupresor en el nódulo linfático llamado IL-4.⁴⁶ Simultáneamente, compuestos generados por la radiación UV como el ácido cis-urocánico son reconocidos por los receptores de serotonina (5-HT) de las células de Langerhans y mastocitos con alta afinidad y cumplen su función inmunosupresora mediante el PGE2 y el TNF- α .¹⁷ Otros como la 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25(OH)2D3), la forma activa de la vitamina D, contribuyen a la estimulación de la inducción de linfocitos T reguladores.^{22,23}

UV, un derivado de la membrana fosfolipídica de los queratinocitos, estimula la expresión del receptor de quimiocinas CXCR4 en los mastocitos incrementando su migración hacia donde naturalmente se encuentra su ligando más abundante, el CXCL12 expresado en linfocitos B de los nódulos linfáticos. De esta manera, los mastocitos migran a ellos llevando consigo una carga inmunosupresora que generará la producción de linfocitos B reguladores con efectos sistémicos⁴⁸. Por lo expuesto, se entiende que el PAF es la señal que desencadena la migración de los mastocitos a los nódulos linfáticos incrementando la expresión de estas citoquinas. Esta sobreexpresión del CXCR4 y la consiguiente migración es mediada por mecanismos epigenéticos de acetilación, demostrada mediante ensayos de inmunoprecipitación de cromatina en donde se demostró que el tratamiento con PAF induce la sobreexpresión del promotor p21⁴⁹.

La fototerapia y la fotoinmunosupresión

Gracias a lo encontrado en todas estas investigaciones, es que hace aproximadamente 30 años se introdujo la fototerapia, buscando explotar estos mecanismos inmunosupresores con enfoques terapéuticos. De esta manera, los mecanismos de fotoinmunosupresión por rayos UV son recomendados para estabilizar la activación excesiva del sistema inmunológico ligado a varias enfermedades cutáneas como psoriasis, dermatitis atópica, vitiligo, urticaria solar y linfoma cutáneo de linfocitos T⁵⁰.

La fototerapia moderna dio su primer paso con Niels Ryberg, el padre de la terapia UV. En 1886, quien desarrolló una lámpara de "rayos químicos" con la que trató a una persona con *lupus vulgaris*, y meses después las lesiones habían sanado. Le siguió décadas después un tratamiento para la psoriasis con rayos UVB artificiales, que posteriormente

mostraron que a bajas dosis eritematosas, podían solucionar formas leves de psoriasis⁵¹. Se introdujo posteriormente la fotoquimioterapia, cuando se aislaron componentes del *Ammi majus*, una especie de la familia de las Apiáceas que se empezaron a administrar oralmente. Estos compuestos llamados psolarenos que incluyen al 8-metoxipsolareno (8-MOP), el primero en ser usado, el 5-metoxipsolareno (5-MOP), 4,5',8-trimetilpsolareno (TMP) y actualmente algunos que son creados sintéticamente. Esta terapia llegó a su auge cuando se demostró que al administrarse en combinación con irradiadores artificiales que emiten UVA de alta intensidad u onda larga se obtenían resultados altamente efectivos en el control de psoriasis, micosis fungoide y otras enfermedades de la piel, para las cuales, este fue el tratamiento de elección a pesar de efectos secundarios como náuseas, vómito, cefalea, mareo transitorio, elevación de las enzimas hepáticas, insomnio y fatiga. Fue así como se instauró el tratamiento PUVA (psolarenos + UVA). La terapia fue posteriormente combinada con retinoides orales y PUVA con mayor efectividad⁵². Posteriormente, el uso de rayos UVA disminuyó ampliamente por el reemplazo de rayos UVB que eran más fáciles de manejar y no necesitaban medicación oral, además que una alta cantidad de exposiciones con PUVA aumentaba la probabilidad de tener cáncer de células escamosas. Se hicieron estudios comparando la efectividad de estas terapias en los que se encontraron resultados contradictorios dando mayor preferencia en la mayoría a la UVB⁵³. Finalmente, aunque este tipo de terapia es muy debatida, el tratamiento con fototerapia debe considerar la historia dermatológica y familiar del paciente, así como la medicación actual en ese momento. Enfermedades que hacen más fotosensible al paciente y más propenso que el promedio al cáncer de piel como la xerodermia pigmentosa, y el síndrome de Cockayne y de Bloom son contraindicaciones para la fototerapia.

Conclusiones y perspectivas

Los distintos tipos y la intensidad de radiación UV establecen una amplia gama de efectos estimuladores e inhibidores del sistema inmunológico. En esta revisión, se discutieron brevemente los mecanismos por los cuales la radiación UV conduce a la inmunosupresión, con base en variables como el tipo y la dosis de radiación UV así como la célula afectada específicamente. La particularidad de los efectos depende del contacto entre los rayos UV con el cromóforo de un fotoreceptor, encargado de transformar esta energía en señales biológicas, como se observó en el ADN, la membrana lipídica, el ácido urocánico y el 7-dehidrocolesterol, que en conjunto desencadenan cambios genéticos y estimulan la producción de citoquinas

anti-inflamatorias como el PAF, entre otros. Curiosamente, estos cromóforos también tienen la función de proteger al ADN debido a que absorben gran cantidad de la radiación durante el paso de los rayos UV desde la membrana celular hasta el núcleo.

Es importante señalar que las funciones locales y sistémicas del sistema inmune trabajan en conjunto para optimizarse: la secreción de citoquinas y diferentes mediadores que llevan a una inmunosupresión local, posibilitan la migración celular, que ilustra el inicio de la inmunosupresión sistémica al estimular a los linfocitos T y B reguladores.

Esta revisión discute descubrimientos acerca del gran rango de funciones pertenecientes a cada célula que son realmente distintas a las que conocíamos clásicamente. Células que aparentemente no se relacionaban con la inmunidad, como los melanocitos, están considerablemente implicadas en la función inmune. Por otro lado, células muy relacionadas con la inmunosupresión, como los linfocitos B reguladores, demostraron tener influencia significativa de células como los mastocitos, que no suelen definirse principalmente como inmunosupresores. Es notable que la retroalimentación positiva y negativa también sea significativa entre grupos de células alteradas por la radiación cuyas funciones principales individuales son considerablemente distintas. Las funciones celulares alteradas por los rayos UV parecen cooperar con la inmunosupresión mediante diferentes caminos: las células de Langerhans permiten la mayor expresión de linfocitos T reguladores, así como la función presentadora de antígenos es reducida en los macrófagos. También, células como los linfocitos B reguladores ven incrementada su función con influencia de la IL-10 y los mastocitos.

Asimismo, estudios recientes han obtenido resultados interesantes que, por ejemplo, redefinen al macrófago, fuera de su convencional papel de fagocito y presentador antigénico, como inmunosupresor mediante la secreción de IL-10 y su papel estimulante en la inducción del linfocito B regulador. Estos son descubrimientos imprescindibles para el desarrollo de la fototerapia, permitiéndole evaluar con mayor rigor la forma en que se administran los rayos UV. Existe incertidumbre en algunos mecanismos inmunosupresores, como el encontrado en los nódulos linfáticos en donde existe secreción de IL-4 por la estimulación de las NKT, pero no hay seguridad acerca de que estas células sean la única fuente de la citoquina o si la estimulación es directa sobre estas células o existen vías anteriores. Es de cuestionar también el rol del ácido cis-urocánico sobre los queratinocitos, porque si bien existe la estimulación y producción de citoquinas, esto no es

mediado por el receptor común observado en otras células, el 5-HT_{2A}. Tras conocerse la enorme diversidad con la que se producen los mecanismos inmunosupresores, se concluye que los rayos UV y su función inmunosupresora tienen por delante un gran campo de desarrollo. Y es que los estudios no han sido únicamente sobre los mecanismos moleculares posteriores a la traducción de las moléculas, sino que se han ido profundizando hacia los estudios genéticos descubriendo incluso las zonas más sensibles del ADN a la radiación UV de acuerdo al tipo de bases nitrogenadas.

Así como el lugar específico de irradiación modifica la función inmunosupresora, los experimentos con distintas dosis de rayos UV en la piel permiten afirmar que los mínimos cambios en la radiación UV pueden hacer la diferencia entre la fototerapia efectiva y la generación de células cancerígenas.

Agradecimientos

Los autores agradecen el enorme apoyo de la Universidad de Ingeniería y Tecnología, especialmente al Departamento de Bioingeniería por su apoyo en la preparación del artículo de revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lozano LA, Llacza A, Odón R, Ccoyollo S. Pronóstico con cobertura nacional del índice de radiación solar ultravioleta. Nota técnica N°002 - 2016 SENAMHI. 2016
- Watson M, Holman DM, Maguire-Eisen M. Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Seminars in Oncology Nursing*. 2016; 32: 241–54.
- Van Der Rhee H, De Vries E, Coomans C, Van De Velde P, Coebergh JW. Effects of Sun Exposure. *Cancer Research Frontiers*. *Cancer Res Front*. 2016; 2(2):156–83.
- Chakraborty S, Mali K, Chatterjee S, Banerjee S, Roy K, Dutta N, et al. Dermatological effect of UV rays owing to ozone layer depletion. En: 2017 4th International Conference on Opto-Electronics and Applied Optics, Optronix 2017. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2018. p. 1–6.
- Dohms JE, Saif YM. Guest Editorial: Criteria for Evaluating Immunosuppression. *Avian Dis*. 1984; 28(2):305.
- Polefka TG, Meyer TA, Agin PP, Bianchini RJ. Effects of Solar Radiation on the Skin. *J Cosmet Dermatol*. 2012; 11(2):134–43.
- Anthony G. *Clinical and Basic Immunodermatology*. 2da ed. Springer, editor. 2017.
- Bernard JJ, Gallo RL, Krutmann J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. *Nature Rev Immunol*. 2019; 19: 688–701
- Vos ACW, Wildenberg ME, Arijis I, Duijvestein M, Verhaar AP, de Hertogh G, et al. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(3):401–408
- Shukla R. Chromophore- An Utility in UV Spectrophotometer. *Inven Rapid Pharm Ana Qual Assur*. 2012; 3: 1–4
- Premi S, Han L, Mehta S, Knight J, Zhao D, Palmatier MA, et al. Genomic sites hypersensitive to ultraviolet radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(48): 24196–24205
- Hasegawa T, Nakashima M, Suzuki Y. Nuclear DNA damage-triggered NLRP3 inflammasome activation promotes UVB-induced inflammatory responses in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 477(3): 329–335
- Fenini G, Grossi S, Contassot E, Biedermann T, Reichmann E, French LE, et al. Genome Editing of Human Primary Keratinocytes by CRISPR/Cas9 Reveals an Essential Role of the NLRP1 Inflammasome in UVB Sensing. *J Invest Dermatol*. 2018; 138(12): 2644–2652
- Burian M, Yazdi AS. NLRP1 Is the Key Inflammasome in Primary Human Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. Elsevier B.V.; 2018; 138: 2507–2510
- Eckhart L. Urocanic acid and skin photodamage: New light on an old chromophore. En: *Skin Stress Response Pathways: Environmental Factors and Molecular Opportunities*. Springer International Publishing; 2016. p. 79–99.
- Jeffrey P, Walterscheid DXN, et al. Cis-urocanic acid, a sunlight-induced immunosuppressive factor, activates immune suppression via the 5-HT_{2A} receptor. 2006; 103(46): 17420–17425
- Kaneko K, Travers JB, Matsui MS, Young AR, Norval M, Walker SL. Cis-Urocanic acid stimulates primary human keratinocytes independently of serotonin or platelet-activating factor receptors. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(11): 2567–2573
- Damiani E, Ullrich SE. Understanding the connection between platelet-activating factor, a UV-induced lipid mediator of inflammation, immune suppression and skin cancer. *Progress in Lipid Research*. 2016; 63: 14–27
- Perucca P, Cazzalini O, Madine M, Savio M, Laskey RA, Vannini V, et al. Loss of p21CDKN1A impairs entry to quiescence and activates a DNA damage response in normal fibroblasts induced to quiescence. *Cell Cycle*. 2009; 8(1):105–114
- Gartel AL, Tyler AL. The role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in apoptosis. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2002, 1: 639–649
- Cazzalini O, Scovassi AI, Savio M, Stivala LA, Prosperi E. Multiple roles of the cell cycle inhibitor p21CDKN1A in the DNA damage response. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*. 2010; 704: 12–20
- Gorman S, Kuritzky LA, Judge MA, Dixon KM, McGlade JP, Mason RS, et al. Topically Applied 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Enhances the Suppressive Activity of CD4 + CD25 + Cells in the Draining Lymph Nodes. *J Immunol*. 2007; 179(9): 6273–6283
- Ghoreishi M, Dutz JP. Tolerance Induction by Transcutaneous Immunization through Ultraviolet-Irradiated Skin Is Transferable through CD4 + CD25 + T Regulatory Cells and Is Dependent on Host-Derived IL-10. *J Immunol*. 2006; 176(4): 2635–2644
- Gorman S, Judge MA, Hart PH. Immune-modifying properties of topical vitamin D: Focus on dendritic cells and T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121(1–2): 247–249
- Omland SH. Local immune response in cutaneous basal cell carcinoma. *Dan Med J*. 2017; 64(10): B5412
- Aragane Y, Kulms D, Metzke D, Wilkes G, Pöppelmann B, Luger TA, et al. Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L. *J Cell Biol*. 1998; 140(1): 171–182
- Olson RL, Everett MA. Epidermal Apoptosis: Cell Deletion by Phagocytosis. *J Cutan Pathol*. 1975; 2(2): 53–57.
- Van Der Heijde D, Landewé R. Imaging: Do erosions heal? En: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003. p. 10–12.
- Napirei M, Karsunky H, Zevnik B, Stephan H, Mannherz HG, Mörröy T. Features of systemic lupus erythematosus in Dnase I-deficient mice. *Nat Genet*. 2000; 25(2):177–181.
- Rafferty TS, Walker C, Hunter JAA, Beckett GJ, McKenzie RC. Inhibition of ultraviolet B radiation-induced interleukin 10 expression in murine keratinocytes by selenium compounds. *Br J Dermatol*. 2002; 146(3): 485–489
- Enk CD, Sredni D, Blauvelt A, Katz SI. Induction of IL-10 gene expression in human keratinocytes by UVB exposure in vivo and in vitro. *J Immunol*. 1995; 154(9): 4851–4856
- Luger TA, Schwarz T, Kalden H, Scholzen T, Schwarz A, Brzoska T. Role of epidermal cell-derived alpha-melanocyte stimulating hormone in ultraviolet light mediated local immunosuppression. *Ann NY Acad Sci*. 1999; 885: 209–216
- Hiramoto K. The α -melanocyte-stimulating hormone-melanocortin receptor system influences the effects of ultraviolet A on skin and intestinal immunity in mice. *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36(6):665–667
- Song HJ, Lee SH, Choi GS, Shin J. Repeated ultraviolet irradiation induces the expression of Toll-like receptor 4, IL-6, and IL-10 in neonatal human melanocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018; 34(2): 145–151
- Grinberg-Bleyer Y, Caron R, Seeley JJ, De Silva NS, Schindler CW, Hayden MS, et al. The Alternative NF- κ B Pathway in Regulatory T Cell Homeostasis and Suppressive Function. *J Immunol*. 2018; 200(7): 2362–2371
- Shipman WD, Chyou S, Ramanathan A, Izmirly PM, Sharma S, Pannellini T, et al. A protective Langerhans cell keratinocyte axis that is dysfunctional in photosensitivity. *Sci Transl Med*. 2018; 10(454): eaap9527
- Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, Taguchi K, Oda Y, Ogura K, et al. Anti-Inflammatory Role of Langerhans Cells and Apoptotic Keratinocytes in Ultraviolet-B-Induced Cutaneous Inflammation. *J Immunol*. 2017; 199(8): 2937–2947

38. Mittal SK, Cho KJ, Ishido S, Roche PA. Interleukin 10 (IL-10)-mediated Immunosuppression March-i induction regulates antigen presentation by macrophages but not Dendritic cells. *J Biol Chem.* 2015; 290(45): 27158–27167
39. Rincón-Arévalo H, Yassin-Noreña L, Vásquez G, Castaño D. Regulatory B cells in human diseases and mouse models of autoimmunity. *Inmunologia.* Elsevier Doyma; 2013; 32: 129–138
40. Lee CH, Wu SB, Hong CH, Yu HS, Wei YH. Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis and its effects on skin residential cells: The implication in UV-based phototherapy. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(3): 6414–6435
41. Toda M, Wang L, Ogura S, Torii M, Kurachi M, Kakimi K, et al. UV irradiation of immunized mice induces type 1 regulatory T cells that suppress tumor antigen specific cytotoxic T lymphocyte responses. *Int J Cancer.* 2011; 129(5): 1126–1136
42. Cruz PD, Nixon-Fulton J, Tigelaar RE, Bergstresser PR. Local effects of UV radiation on immunization with contact sensitizers. I. Down-regulation of contact hypersensitivity by application of TNCB to UV-irradiated skin. *Photodermatol.* 1988; 5(3): 126–132
43. Beissert S, Hosoi J, Rajewsky K, Miillerj W, Granstein RD. Impaired Immunosuppressive Response to Ultraviolet Radiation in Interleukin-10-Deficient Mice. 1996; 107(4): 553-557
44. Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med.* 2006; 12(12): 1372–1379
45. Kripke ML. Reflections on the field of photoimmunology. *Journal of Investigative Dermatology.* 2013; 133: 27–30
46. Fukunaga A, Khaskhely NM, Ma Y, Sreevidya CS, Taguchi K, Nishigori C, et al. Langerhans Cells Serve as Immunoregulatory Cells by Activating NKT Cells. *J Immunol.* 2010; 185(8): 4633–4640
47. Mio M, Yabuta M, Kamei C. Ultraviolet B (UVB) light-induced histamine release from rat peritoneal mast cells and its augmentation by certain phenothiazine compounds. *Immunopharmacology.* 1999; 41(1): 55–63
48. Hart PH, Norval M. Ultraviolet radiation-induced immunosuppression and its relevance for skin carcinogenesis. *Photochemical and Photobiological Sciences.* Royal Society of Chemistry. 2018; 17: 1872–1884
49. Damiani E, Puebla-Osorio N, Lege BM, Liu J, Neelapu SS, Ullrich SE. Platelet activating factor-induced expression of p21 is correlated with histone acetylation. *Sci Rep.* 2017; 7: 41959
50. Yu Z, Wolf P. How It Works: The Immunology Underlying Phototherapy. *Dermatol Clin.* 2020; 38: 37–53
51. Hönigsmann H. History of phototherapy in dermatology. *Photochemical and Photobiological Sciences.* Royal Society of Chemistry; 2013; 12: 16–21
52. Pathak MA, Fitzpatrick TB. The evolution of photochemotherapy with psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD. *Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology.* 1992; 14: 3–22
53. Londoño Á, Gaviria C, Sánchez M, Ordóñez J. Comparación entre la efectividad del psoraleno más luz ultravioleta A (PUVA) y la luz ultravioleta B de banda estrecha (uvb-nb) en el tratamiento de la psoriasis. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 2009; 27 (3): 322-328

Correspondencia: Dr. Julio E. Valdivia-Silva MD, PhD.
E-mail: jvaldivias@utec.edu.pe



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA