

“RELACIÓN ENTRE LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO Y
LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN cGAS-STING EN LA PIEL Y SUS
ENFERMEDADES”

REVISIÓN NARRATIVA

Tesis para optar al grado de Magíster en Ciencias, mención Radicales Libres en
Biomedicina

Marjorie Francisca Alfaro Durán

Directora de tesis

Ph.D. Paola Murgas Alcaíno

Co-director de tesis

Ph. D. Luis Venegas Salas

2021

Valparaíso – Chile

ÍNDICE

INDICE DE FIGURAS.....	3
ABREVIATURAS Y SIGLAS.....	5
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	10
CAPÍTULO II: METODOLOGÍA.....	20
i. Hipótesis:.....	20
ii. Objetivo General:.....	20
iii. Objetivos Específicos:.....	20
iv. Criterios de búsqueda y elegibilidad:.....	21
v. Búsqueda digital de los estudios:.....	22
CAPÍTULO III: DESARROLLO.....	23
La Piel.....	23
Estructura y composición de la piel:.....	24
Capas, estratos y uniones celulares de la piel.....	25
Composición, uniones celulares y sensores de daño.....	36
Heridas y reparación de la Piel.....	43
La piel y su respuesta inmune: un sistema de protección organizado.....	56
Vía de señalización cGAS-STING y elementos de protección del sistema inmune.....	74
cGAS el sensor universal del ADN.....	76

STING un sensor de Dinucleótidos Cíclicos.....	80
El papel multi-efector de la vía de señalización cGAS-STING	84
Función de la vía de señalización GAS/STING en la piel:.....	89
Especies reactivas de oxígeno, balance y daño oxidativo	93
Fuentes generadoras de Especies Reactivas de Oxígeno.....	95
Balance y Sistemas de defensa Antioxidante	99
Estrés y Daño Oxidativo.....	103
ERO y su relación con la vía cGAS-STING.....	110
ERO y su relación con la Piel.....	113
Dermatopatologías	122
Dermatopatologías y su relación con las EROs y la vía de señalización cGAS-STING	122
i) Dermatitis Alérgica de Contacto (DAC) y Dermatitis Atópica (DA):	122
ii) Psoriasis:	135
iii) Vitíligo:	146
iv) Vasculopatía asociada a STING de inicio en la infancia (SAVI): ..	156
CAPÍTULO IV: CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS	161
BIBLIOGRAFÍA.....	168

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Carga mundial de enfermedades en la Piel	12
FIGURA 2: Composición general de la piel	24
FIGURA 3: Estructura de la piel, capas, estratos y componente celular	25
FIGURA 4: Uniones celulares.....	27
FIGURA 5: Unión dermo-epidérmica.....	32
FIGURA 6: Mecanorreceptores cutáneos y fibra aferentes asociadas	41
FIGURA 7: Cicatrización de heridas, fases superpuestas de la regeneración .	44
FIGURA 8: Progresión de la heridas en la piel	45
FIGURA 9: Interacción entre la microbiota cutánea y la piel	58
FIGURA 10: Inicio de la respuesta inmune cutánea primaria.....	61
FIGURA 11: Vía de señalización mediada por TLR en queratinocitos	64
FIGURA 12: Principales actores de la respuesta inmune adaptativa	67
FIGURA 13: cGAS, reconocimiento del ADN citosólico y producción de cGAMP	78
FIGURA 14: Vía de señalización cGAS-STING.....	82
FIGURA 15: Mecanismo de interacción entre las ERO y la defensa AOX	95
FIGURA 16: Esquema de la interacción entre diferentes fuentes de ERO y los sistemas antioxidantes en la piel	96
FIGURA 17: ERO en la cadena transportadora de electrones	98
FIGURA 18: Mecanismo de activación y acción de NRF2	103
FIGURA 19: ERO y el daño a biomoléculas.....	104

FIGURA 20: Proceso de peroxidación lipídica	106
FIGURA 21: Esquema de oxidación de la cadena principal de proteínas	107
FIGURA 22: Esquema de oxidación del ADN	109
FIGURA 23: Modelo de modificación desde las ERO hacia STING	113
FIGURA 24: ERO y su papel en la cicatrización de heridas	115
FIGURA 25: Formación de ERO en células fagocíticas	119
FIGURA 26: ERO y dermatopatologías	121
FIGURA 27: Aspecto clínico de la DAC y la DA	124
FIGURA 28: Representación fisiopatológica de la DCI y DAC	126
FIGURA 29: Principales mecanismos de la DA	128
FIGURA 30: Ciclo ERO y dermatitis	130
FIGURA 31: Manifestaciones clínicas de la psoriasis	136
FIGURA 32: Mecanismo de la psoriasis	138
FIGURA 33: Manifestaciones clínicas del vitíligo	147
FIGURA 34: Mecanismo del vitíligo	150
FIGURA 35: ERO y vitíligo	153
FIGURA 36: Manifestaciones clínicas de la enfermedad de SAVI	157
FIGURA 37: Propuesta de relación entre ERO, NRF2, cGAS-STING en la piel indemne (sana) y patológica (alterada)	165

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ADN:	Ácido desoxirribonucleico
AIM2:	Proteína ausente en el melanoma 2
AMPs:	Péptidos antimicrobianos
AOX:	Antioxidante
APC:	Célula presentadora de antígenos
ATP:	Adenosin trifosfato
CAT:	Catalasa
cGAS:	GMP-AMP sintasa cíclica
CDN:	Dinucleótido cíclico
CCL:	Ligando de quimioquinas C-C (o beta)
CXCL:	Ligando de quimioquinas CXC (o alfa)
DA:	Dermatitis atópica
DAC:	Dermatitis alérgica de contacto
DAMP:	Patrones moleculares asociados a daño
DC:	Célula dendrítica
EO:	Estrés oxidativo
ERO:	Especies reactivas de oxígeno
FLG:	Filagrina
GMP-AMP:	Guanosin monofosfato - Adenosin monofosfato
GPx/GRx:	Glutación peroxidasa/reductasa
GSH:	Glutación

IFN:	Interferón (son hallados según su tipo I, II y III y subtipos α , β , γ)
IL:	Interleuquina
IRF:	Factor regulador de interferón
KCs:	Queratinocitos
LC:	Células de Langerhans
LPS:	Lipopolisacárido
MDA:	Malondialdehído
MEC:	Matriz Extracelular
MCH:	Complejo mayor de histocompatibilidad (puede ser de tipo I, II y III)
MMP:	Metaloproteinasas
NADH:	Nicotinamida adenina dinucleótido
NADPH:	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NAC:	N-Acetil-cisteína
NFκB:	Factor Nuclear Kappa B
NLRP3:	Inflamasoma
NOX:	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa
NRF2:	Factor nuclear eritroide 2
PI(4,5)P₂:	Fosfatidilinoisitol 4, 5 bifosfato
PDGF:	Factor de crecimiento derivados de plaquetas
PAMP:	Patrones moleculares asociados a patógenos
RE:	Retículo endoplasmático
REDOX:	Óxido-reductivo

RRP:	Receptor de reconocimiento de patrones
SASP:	Fenotipos secretores asociados a la senescencia
SAVI:	Vasculopatía asociada a STING en la infancia
S. Aureus:	<i>Staphylococcus Aureus</i>
SFN:	Sulforafano
SOD:	Enzima superóxido dismutasa
STING:	Estimulador de genes de interferón
TBK1:	Kinasa de unión a TANK 1
T_{EM}:	Células T de memoria efectora
T_{RM}:	Células T de memoria residente
T_{MM}:	Células T de memoria migratoria
T_{CM}:	Células T de memoria central
TIMP (1/2):	Inhibidores Tisulares de metaloproteinasas
TGFβ:	Factor de crecimiento transformante beta
TH:	Linfocitos T helper
TLR:	Receptores Tipo Toll
TNFα:	Factor de Necrosis Tumoral alfa
UV (A/B):	Ultravioleta (puede ser de tipo A y B)
VEGF:	Factor de crecimiento endotelial vascular
8-OH-dG:	8-hidroxi-2'-desoxiguanosina

RESUMEN

La piel es la primera barrera de defensa del organismo humano contra el daño. Los estados patológicos de este tejido dañan y alteran su función de barrera, abriendo una brecha a colonizaciones de microorganismos oportunistas y mayor propagación del daño. El daño a la piel y la respuesta inmune gatillada por patógenos aumenta la producción de las especies reactivas de oxígeno. Contribuyendo a la instauración de inflamación crónica y al daño oxidativo de biomoléculas como el ADN. El ADN dañado, activa a la vía de señalización cGAS-STING generando la inducción de factores transcripcionales implicados en el aumento de las moléculas inflamatorias que fisiológicamente contribuyen al llamado quimiotáctico de control de daños inmunológico y, según hallazgos recientes, a la reparación de los tejidos dañados en la piel. Hasta el momento no se había establecido una relación entre la vía cGAS-STING y el balance de las especies reactivas de oxígeno en la piel y sus enfermedades. Es por esto que, a través de la búsqueda y revisión bibliográfica de este estudio se describe una probable relación entre ellos, y es en base a la literatura actual que, se propone que tanto las especies reactivas de oxígeno como el factor transcriptor de las defensas antioxidantes NRF2, modulan negativamente la actividad de la vía cGAS-STING. Este mecanismo podría ser esencial para el abordaje de las patologías de la piel, sin embargo, se requiere de más estudios experimentales

Palabras claves: Piel, dermatopatologías, cGAS, STING, ERO, antioxidantes, NRF2, heridas, inflamación, cicatrización, respuesta inmune, daño al ADN.

ABSTRACT

The skin is the first defense barrier of the human organism against damage. The pathological states of this tissue damage and alter its barrier function, opening a gap to the colonization of opportunistic microorganisms and further spread of the damage. Impairment to the skin and the immune response triggered by pathogens is characterized by an increase in reactive oxygen species, which contribute to chronic inflammation and oxidative damage of biomolecules such as DNA.

DNA damage activates the cGAS-STING pathway, which induces transcription factors to increase inflammatory molecules that physiologically contribute to the chemotactic control of immunological damage that, according to recent discoveries, also repair damaged skin tissues. The relationship between the cGAS-STING pathway and the balance of the reactive oxygen species of the skin and its diseases has not been established so far. This review looks for a description of the probable relationship between them based on current literature that suggests that both reactive oxygen species and transcription factors of the NRF2 antioxidant response affect the activity of the cGAS-STING pathway negatively. Such a mechanism could be essential to address skin pathologies; however, more experimental studies are required to explain this relationship.

Keywords: Skin, dermatopathologies, cGAS, STING, ROS, antioxidants, NRF2, wounds, inflammation, healing, immune response, DNA damage.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

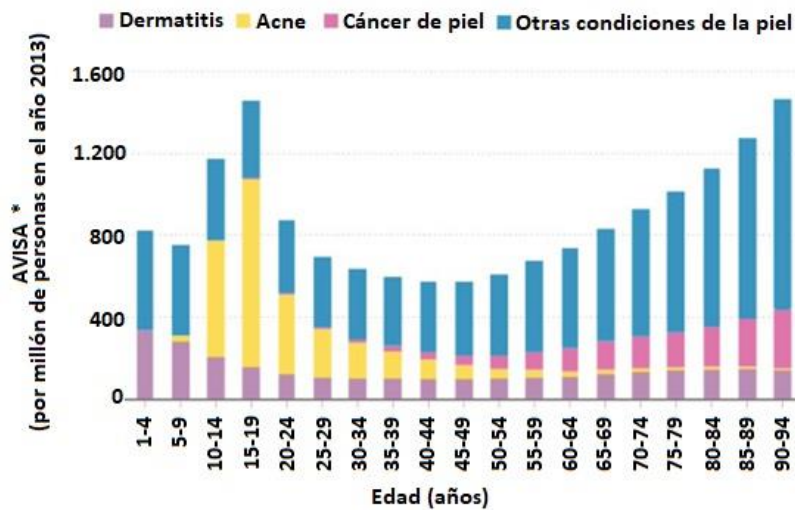
La piel es el órgano más grande, superficial y altamente visible del organismo (Yousef, Alhajj, & Sharma, 2021). Puede reflejar tanto el estado de salud y bienestar de una persona como su vitalidad o estados de nutrición e incluso en ocasiones, enfermedad (Humphreys, Manson, Cross, & Mehta, 2021). En cada uno de estos casos, la integridad y apariencia de este órgano genera un impacto que aborda desde el componente físico y funcional, hasta el componente psicológico (emociones, autopercepción, calidad de vida) y participación social del ser humano (Farage, Miller, & Maibach, 2009; Mian, Silfvast-Kaiser, Paek, Kivelevitch, & Menter, 2019). A razón de esto, en parte, se considera que existe un 'estigma' asociado a las enfermedades de la piel, generando inseguridad, vergüenza, temor a la crítica y juicio en las personas que padecen de estas enfermedades (Samson, Fink, & Matts, 2010; Dayan, y otros, 2019). Por lo que muchas veces estos pacientes no notifican sus padencias, ni consultan a médicos especialistas, limitando su evaluación, seguimiento y tratamiento. Aun más, no son considerados en ensayos de investigación o estudios internacionales, sesgando la información recabada y el conocimiento de su impacto real (Seth, Cheldize, Brown, & Freeman, 2017; Humphreys, Manson, Cross, & Mehta, 2021).

Probablemente estos motivos subyacen una subestimación en las estimaciones epidemiológicas de la carga de las enfermedades cutáneas en los países de forma individual o global en análisis mundial (Seth, Cheldize, Brown, & Freeman,

2017). De hecho, en esta búsqueda no se hallaron estudios ni reportes que indiquen un análisis de la incidencia e impacto de estas patologías en Chile.

Aun a pesar de esto, existen indicadores y estudios parciales a nivel mundial que refieren a las enfermedades de la piel como la cuarta causa principal de morbilidad no mortal en todo el mundo entre los años 2010 y 2013 (Seth, Cheldize, Brown, & Freeman, 2017). Asociado a esto, se estima que la población afectada es alrededor de 1.9 billones de personas, es decir, casi un tercio de la población mundial (Hay, Augustin, Griffiths, & Sterry, 2015). En efecto, durante el año 2013, las condiciones de la piel (como dermatitis, psoriasis, celulitis, piodermia, infecciones bacterianas de la piel, sarna, enfermedades fúngicas de la piel, enfermedades virales de la piel, acné vulgar, alopecia areata, prurito, urticaria, úlcera decúbito, melanoma maligno de la piel, carcinoma de queratinocitos, entre otras) contribuyeron con el 1,79% a la carga global total de enfermedades, medida en los 'años de vida ajustados por discapacidad' (AVISA) (Seth, Cheldize, Brown, & Freeman, 2017).

La incidencia de la carga de estas enfermedades es variable durante la vida (siendo mayor en la adolescencia debido a la mayor prevalencia del acné vulgar), sin embargo, las dermatitis y otras patologías de la piel (no oncológicas) persisten de manera constante durante la vida (FIGURA 1) (Gould, 2018).



* Los AVISA comprenden el total de años de vida perdidos más los años vividos con discapacidad debido a una afección.

FIGURA 1: Carga mundial de enfermedades en la Piel

La carga mundial de las enfermedades de la piel se cuantifica en AVISA (indicador compuesto que considera indicadores epidemiológicos, como mortalidad, morbilidad y calidad de vida), que refleja un año perdido de vida saludable. La carga principal recae en las personas de 15 a 19 años, principalmente debido al acné vulgar. A partir de los 50 años, hay un lento aumento de la carga a medida que la piel pierde función y aumenta la incidencia de cáncer de piel. La dermatitis, incluido el eczema, persiste durante toda la vida (Gould, 2018). Figura extraída y modificada de Gould, (2018).

Considerando la incidencia y carga mundial que representan las enfermedades de la piel, otra variable de impacto, que al igual que las características epidemiológicas es difícil de estimar por falta de información, es el costo económico del abordaje y tratamiento de estas enfermedades (Seth, Cheldize, Brown, & Freeman, 2017). No existen estimaciones mundiales del costo global de estas patologías por el sesgo asociado al escaso reporte de países, sin embargo, a pesar de esto, se conoce que en los Estados Unidos de América (EE. UU.), los costos directos e indirectos de las enfermedades de la piel durante el año 2013 fueron de \$ 75 mil millones y \$ 11 mil millones, respectivamente.

Lamentablemente Chile, está considerado entre los países que no reporta indicadores de estas afecciones patológicas, por lo que se desconoce su real impacto (Seth, Cheldize, Brown, & Freeman, 2017).

El costo e impacto económico de estas enfermedades, se exagera ante las complicaciones de las afecciones de la piel (heridas) pueden presentar (Seth, Cheldize, Brown, & Freeman, 2017; Nagle , Waheed, & Wilbraham, 2021). Entre estas se encuentra un aumento en el tiempo de reparación de heridas. Las heridas, generalmente se resuelven tras 2-4 semanas desde su inicio. Si la reparación ocurre en este período de tiempo, esta herida se considera de tipo aguda y, por el contrario, una herida es categorizada de tipo crónica cuando su tiempo de regeneración aumenta y por ende el proceso de reparación se enlentece, instaurándose un estancamiento que mantiene abierta y activa a la herida a través del tiempo (Nagle , Waheed, & Wilbraham, 2021). Por una parte y como se mencionó, la extensión de los procesos de tratamiento por heridas que no cicatrizan, en pacientes complejos que requieren de hospitalización, aumenta los costos de tratamiento y los días cama asociados a la estadía para la recuperación de estos individuos. Por ejemplo, en EE.UU se observó que al año 2014, este tipo de heridas alzó los costos de atención médica, generando un gasto total aproximado, para el tratamiento de heridas crónicas, entre US \$ 28,1 y US \$ 96,8 mil millones, sin considerar el costo por el aumento de los días cama (Seth, Cheldize, Brown, & Freeman, 2017; Tomic-Canic, Burgess, O'Neill, Strbo, & Pastar, 2020). Por otro lado, esto aumenta el riesgo de otras complicaciones

como morbilidad y e infecciones asociadas a estas heridas (Kirchner, Lei, & MacLeod, 2020). Esto ocurre principalmente porque las heridas cutáneas son una posible vía de infección, lo que alarga las estadías clínicas (Smith, Watkins, & Hewlett, 2012). Por ejemplo, años atrás, un estudio de la Organización Mundial de la Salud de 1988 encontró que las tasas de infección de heridas postoperatorias oscilaban en alrededor de un 34,4% en los hospitales (Kirchner, Lei, & MacLeod, 2020). Entre otros ejemplos, se sabe que en EE. UU. las infecciones afectan entre el 2 y el 5% de los sitios quirúrgicos y son el tipo más común de complicaciones adquiridas en los hospitales (Kirchner, Lei, & MacLeod, 2020). En cuanto a Chile, esto no es un escenario lejano ya que anualmente se notifican alrededor de 70.000 infecciones intrahospitalarias (IIH) y se estima que cada IIH prolonga en promedio 10 días la estadía hospitalaria, significando app. 700.000 días cama extra a nivel intrahospitalario, lo que implica un costo para el país de US\$ 70.000.000 (Brenner, P., y otros, 2003). En estrecha relación al riesgo de infecciones de estas heridas, las estadísticas indican que las heridas crónicas se asocian a una mortalidad alarmantemente alta (Tomic-Canic, Burgess, O'Neill, Strbo, & Pastar, 2020). En este sentido, tanto la integridad, indemnidad y los sistemas de defensa de la piel son fundamentales (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017; Coates, Blanchard, & MacLeod, 2018).

Entre las moléculas que secretan las células del sistema de defensa inmune están las Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), quienes pueden desempeñar un papel benéfico frente a infecciones, sin embargo, también pueden perpetuar

la destrucción de tejidos e inducir el desarrollo de heridas crónicas (Kirchner, Lei, & MacLeod, 2020). Las ERO son un conjunto de especies derivadas del oxígeno de alta reactividad química, producidas por el metabolismo aeróbico fisiológico normal (Sies & Jones, 2020; Akhigbe & Ajayi, 2021). Según sus características, las ERO tienen múltiples funciones en el organismo, por ejemplo, regulan estados pro-inflamatorios, modulan la señalización celular e incluso son capaces de inducir mecanismos de supervivencia o apoptosis, promoviendo la reparación de tejidos y manteniendo la homeostasis. Parte de esto, es debido a su capacidad de interactuar con biomoléculas estructurales como lípidos, proteínas y ADN, modificándolos e incluso dañándolos ocasionalmente según sus niveles (Alfadda & Sallam, 2012; Lushchak, 2014; Santo, Zhu, & Li, 2016). Lamentablemente, una desregulación en la producción de ERO y su regulación, en vez de promover la reparación de tejidos puede detenerla, favoreciendo la instauración de heridas crónicas (lábilis a infecciones) e inflamación persistente (Dunnill, y otros, 2017). Paradójicamente, uno de los roles más importantes ejecutados por las ERO y su balance, ocurre como parte de su desempeño en la defensa inmunológica (Alfadda & Sallam, 2012). Ya que, estas moléculas actúan como iniciadores, promotores y ejecutores de la respuesta de defensa. Las ERO en conjunto a los antioxidantes (AOX), que son moléculas que controlan el daño generado por ERO, se localizan en la barrera cutánea balanceando sus niveles (Rinnerthaler, Bischof, Streubel, Trost, & Richter, 2015; Dunnill, y otros, 2017). Constantemente favorecen la respuesta en contra de los patógenos oportunistas y al mismo

tiempo, evitan el daño colateral a los tejidos adyacentes (Rinnerthaler, Bischof, Streubel, Trost, & Richter, 2015; Dunnill, y otros, 2017). Las ERO actúan a través de la acción ejecutora de las células fagocíticas, quienes engullen a los patógenos como medida de su erradicación y control de daño (Santo, Zhu, & Li, 2016). Una vez fagocitado el microorganismo, es destruido por la acción de grandes cantidades de ERO a nivel intracelular (Ndiaye, Nihal, Wood, & Ahmad, 2014; Santo, Zhu, & Li, 2016). La destrucción de las estructuras patógenas permite la liberación de algunos de sus componentes esenciales al medio, los que son considerados como moléculas de alarma al tejido circundante (estas moléculas son azúcares, proteínas, ADN y otras ERO) (Yang, Bazhin, Werner, & Karakhanova, 2013). De esta manera, estas señales desencadenan un amplio reclutamiento de diversos tipos celulares que permiten las respuestas de inflamación, protección masiva y reparación (Dunnill, y otros, 2017; Sies & Jones, 2020). En estados patológicos de la piel, se genera una respuesta cíclica, con regulación positiva instaurando de este modo a la inflamación y el daño crónico en las células de la piel. Este proceso inflamatorio crónico genera labilidad celular, mayor propensión al daño a macromoléculas estructurales, respuesta fibroblástica alterada, lo que clínicamente se observa como procesos de queratosis (engrosamiento de la piel), entre otras alteraciones cutáneas (Niki, 2015; Kostner, y otros, 2017; Yadav, Kumar, Choi, Chaudhary, & Kim, 2019; Tomic-Canic, Burgess, O'Neill, Strbo, & Pastar, 2020).

Algunas de las señales de alarma comunes tanto para las células de la piel como para otros tejidos, corresponden al ADN dañado propio, ADN viral y/o bacteriano que son reconocidos por sensores que en conjunto forman la familia de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP) (Almine, y otros, 2017; Ergun & Li, 2020; Decout, Katz, Venkatraman, & Ablasser, 2021).

Los RRP se encuentran presentes en las membranas de diversas células, y las células de la piel no son una excepción, fibroblastos y queratinocitos, así como también células inmunes localizadas en la piel, entre ellas neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y mastocitos, expresan una amplia gama de RRP (Almine, y otros, 2017). Los RRP reconocen componentes de microorganismos como manosas, lipopolisacáridos (LPS), peptidoglucanos y ácidos nucleicos. Estas moléculas son consideradas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Por otro lado, los RRP también reconocen a moléculas propias liberadas frente al daño y/o estrés celular, estas son consideradas como patrones moleculares asociados a daño (DAMP), y entre ellos están los restos de células dañadas y sus componentes internos como proteínas y ADN (Ergun & Li, 2020).

El ADN según su origen puede ser considerado como un indicador de daño (DAMP) y/o como una señal de invasión patógena (PAMP), y su reconocimiento se ha convertido en un hecho crucial para evitar tanto las infecciones bacterianas como virales y también, para evitar el desarrollo de algunos tipos de cáncer (Gallucci & Maffei, 2017; Cheng, y otros, 2020; Zhou, y otros, 2020).

Existen varios receptores de la familia de los RRP que reconocen el ADN intracelular y uno de los más importantes es la proteína cíclica GMP-AMP sintasa (cGAS), que en conjunto con la proteína río abajo 'Estimuladora de genes de interferón' (STING), permiten generar una respuesta frente al ADN exógeno o al ADN propio endógeno dañado (Decout, Katz, Venkatraman, & Ablasser, 2021). La vía de señalización celular cGAS-STING, es fundamental en el inicio de la respuesta de defensa ante el daño celular por alteraciones de ADN o por la invasión patógena, a través del reconocimiento de ADN microbiano. La piel es un tejido ampliamente expuesto a este tipo de daños, por lo tanto, la vía cGAS-STING podría influir en la homeostasis, protección e indemnidad de este tejido (Piipponen, Li, & Landen, 2020). Recientemente, se demostró que la sobre-activación o activación inadecuada de la vía cGAS-STING puede conducir o participar en patologías inflamatorias graves, como auto-inflamación y enfermedades autoinmunes como es el 'Síndrome Vasculár y Pulmonar' (VAPS), lupus eritematoso sistémico y la enfermedad inflamatoria de 'Vasculopatía Asociada a STING en la Infancia' (SAVI) (Liu, y otros, 2014). Todas estas enfermedades son caracterizadas por la presencia de inflamación sistémica y tienen efectos adversos en la piel, generando lesiones cutáneas como, vasculitis periférica e incluso manifestaciones en las mucosas pulmonares (Liu, y otros, 2014). Sin embargo, hasta nuestro conocimiento no se ha documentado el mecanismo que explique la relación entre las alteraciones dermatológicas con la vía cGAS-STING.

Mizutani y colaboradores en el año 2019, publicaron un estudio que asocia la activación de STING a través de un tratamiento tópico con uno de sus precursores y evidenció que es un factor que influye en la capacidad de migración y regeneración celular en heridas cutáneas de modelos murinos (Mizutani, Kanbe, Ito, & Seishima, 2019). Lo que sugiere que la modulación de la actividad de cGAS-STING no solo actúa gatillando la respuesta inmune e inflamatoria, sino que también es capaz de influir en los estados de la piel, modificando los tiempos de reparación de una herida, por lo que su estudio y contribución a nivel patológico es de interés para nuestro equipo.

Como fue mencionado, las ERO en procesos inflamatorios y enfermedades de la piel se encuentran sobre-expresadas y des-reguladas (Trouba, Hamadeh, Amin, & Germolec, 2002; Bickers & Athar, 2006; Kruk & Duchnik, 2014; Baek & Lee, 2016). Una relación entre las ERO (como promotores de daño) y la actividad de cGAS-STING (como activador de la respuesta inmune y favorecedor de la reparación de tejidos) podría subyacer y explicar procesos de reparación bajo condiciones normales como patológicas, es por esto que esta revisión busca compilar información, para así proponer y conocer la relación de las ERO con la vía de señalización cGAS-STING, en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas de la piel. Relación que podría transformarse en un nuevo blanco de estudio, para futuros tratamientos de alteraciones de la piel y de esta manera optimizar la vida de quienes las padecen.

CAPÍTULO II: METODOLOGÍA

i. Hipótesis:

La vía de señalización cGAS-STING actúa frente al daño en el ADN causado por ERO en células cutáneas participando en el desarrollo de patologías de la piel.

ii. Objetivo General:

Describir la relación entre la vía de señalización cGAS-STING y las ERO, y como éstas se asocia con patologías cutáneas en base a información recopilada en la literatura.

iii. Objetivos Específicos:

- a) Describir los mecanismos fisiopatológicos de las ERO involucradas en enfermedades cutáneas.
- b) Describir del mecanismo de la vía de señalización cGAS-STING y su asociación en enfermedades cutáneas.
- c) Proponer una relación del daño provocado por las ERO y la activación de la vía de señalización cGAS-STING en enfermedades cutáneas.

iv. Criterios de búsqueda y elegibilidad:

Para este trabajo se siguieron los siguientes criterios de búsqueda y selección de artículos:

a) Criterios Temáticos:

- Estudios en inglés y español que contengan información sobre: especies reactivas de oxígeno (ERO), daño oxidativo, ADN, piel, heridas y reparación de heridas, sistemas de protección de la piel, vía de señalización cGAS-STING, foto-envejecimiento, enfermedades de la piel, entre otros estudios que contengan información sobre las temáticas mencionadas.

- Diseño del estudio: estudios primarios, experimentales o cuasi-experimentales, transversales, longitudinales, de cohorte, casos y controles, ensayos clínicos controlados aleatorizados. También se incluyen *reviews*, revisiones sistemáticas y libros.

- Investigaciones realizadas en especie humana con o sin patología y en especie animal.

-Artículos científicos indexados en base de datos.

-Investigaciones en idiomas inglés y español.

b) Criterios Metodológicos:

-Investigaciones de revistas científicas con *Impact Factor* > 3 o investigaciones de revistas científicas pertenecientes al primer y segundo cuartil (Q1 y Q2) de su temática.

v. Búsqueda digital de los estudios:

Se consultó a las siguientes fuentes de búsqueda electrónica:

- National Center for Biotechnology Information (NCBI)
- ScienceDirect
- Google Scholar.

CAPÍTULO III: DESARROLLO

La Piel

La piel es uno de los órganos más importantes en la mantención de la homeostasis de todos los organismos complejos (Lee, Jeong, & Ahn, 2006; Gilaberte, Prieto-Torres, Pastushenki, & Juarranz, 2016; Nguyen & Soulika, 2019). Se caracteriza por ser el órgano más grande, extenso y superficial de nuestro cuerpo (Yousef, Alhaji, & Sharma, 2021) y aporta el 15% del peso corporal total (Richardson, 2003).

Debido a su distribución, estructura y composición, una de sus funciones principales es actuar como barrera física de protección y así, por ejemplo, regular la entrada de xenobióticos tóxicos (incluidos factores ambientales como las radiaciones), defender al organismo frente a patógenos microbianos y generar protección contra lesiones (Lee, Jeong, & Ahn, 2006; Gilaberte, Prieto-Torres, Pastushenki, & Juarranz, 2016; Nguyen & Soulika, 2019). Entre otras de sus funciones se describe la regulación de la temperatura, la producción de vitaminas (como la vitamina D), la absorción y excreción de sustancias y posee capacidades sensoriales que nos ayudan a interactuar con el medio ambiente como un verdadero ecosistema (Gravitz L. , 2018).

Estructura y composición de la piel:

De forma general, la piel es una estructura sumamente diferenciada que está compuesta por agua y macromoléculas como proteínas, lípidos (grasas), diferentes minerales y productos químicos producidos por el metabolismo cutáneo (Pappas, 2009; Arda, Göksügür, & Tüzün, 2014). Presenta una estructura compleja debido a la intrincada red de capas (llamadas epidermis, dermis e hipodermis), estratos (subconjunto de capas) y tipos celulares que la conforman, incluyendo sensores de daño como terminaciones nerviosas (FIGURA 2 y 3), que serán descritos en las siguientes secciones (Yousef, Alhaji, & Sharma, 2021). También, posee anexos como folículos pilosos, glándulas sebáceas y otros elementos (Kim & Dao, 2021), que no serán abordados en detalle en esta revisión.

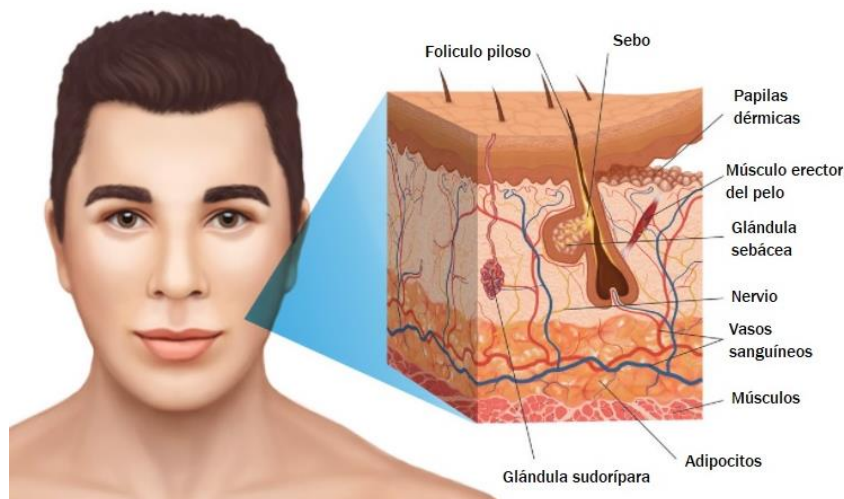


FIGURA 2: Composición general de la piel

La piel, el órgano más grande del cuerpo consta de tres capas principales: Epidermis, dermis e hipodermis. Estas capas están compuestas por células de la piel llamadas queratinocitos, así

como vasos sanguíneos, glándulas y nervios, entre otros. Imagen obtenida y modificada de Kern (2020).

Capas, estratos y uniones celulares de la piel:

A nivel macroestructural, la piel esta compuesta por 3 capas, más una zona de transición y anclaje: la epidermis, dermis, hipodermis (desde externo hacia interno) y la unión dermo-epidérmica, cada una con características diferentes en anatomía y función (descrito a continuación) (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014). Mientras que una de ellas, la epidermis, se encuentra subdividida en 5 estratos o sub-espacios (FIGURA 3) (Lopez-Ojeda, Pandey, Alhajj, & Oakley, 2020). Todas las secciones mencionadas serán descritas a continuación.

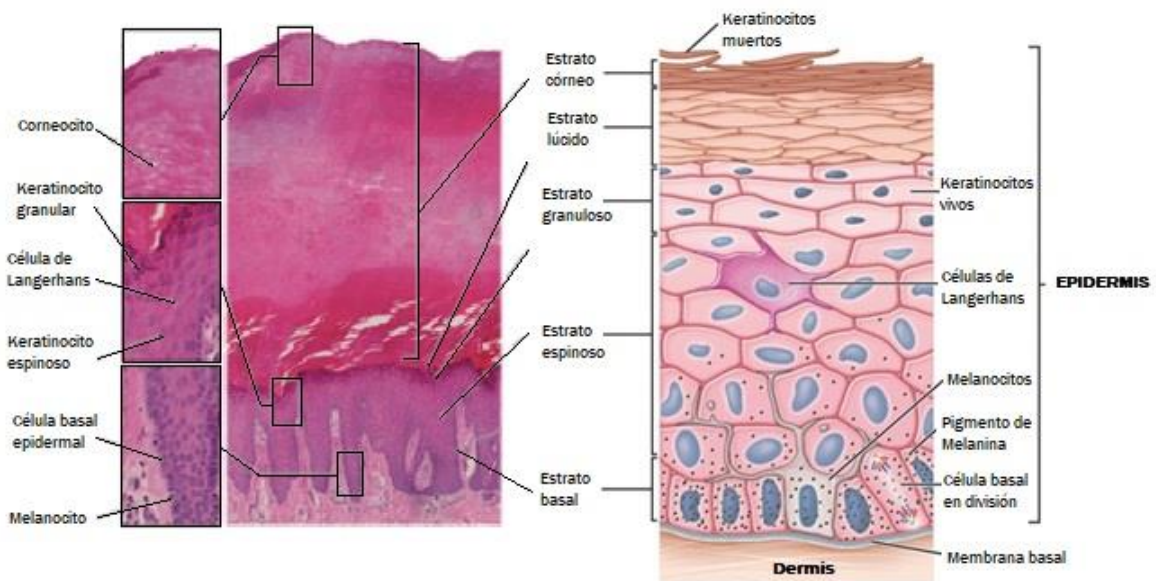


FIGURA 3: Estructura de la piel, capas, estratos y componente celular

La epidermis está compuesta por diferentes estratos hechos de queratinocitos desde la superficie más expuesta hasta el área más profunda y menos diferenciada: estrato córneo, estrato granuloso, estrato espinoso y estrato basal. En esta capa se encuentran células de inmunovigilancia como las células de Langerhans y las células especializadas que producen melanina, como los melanocitos. La dermis es la capa intermedia compuesta por células inmunes

especializadas como células dendríticas, macrófagos, células asesinas naturales, células linfoides innatas y células T. Además, los vasos sanguíneos y linfáticos están presentes en toda la dermis. La hipodermis (no representada) es la capa más interna constituida principalmente por tejido adiposo. imagen obtenidas y modificada de Crumbie (2021) .

1. Epidermis: Es la capa más externa de la piel y se encuentra clasificada como un epitelio de tipo escamoso estratificado (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014). Está compuesta principalmente por queratinocitos (80-90%) en etapas progresivas de diferenciación y maduración, melanocitos, células T CD8+, células de Langerhans y células de Merkel (FIGURA 3) (tipos celulares descritos posteriormente) (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014; Wikramanayake, Stojadinovic, & Tomic-Canic, 2014; Yousef, Alhaji, & Sharma, 2021).

Los queratinocitos en etapas progresivas de diferenciación y maduración dan origen a 5 estratos, denominados según sus características anatómicas (FIGURA 3) (Le Bitoux & Haftek, 2008).

Estrato basal: Es la capa más profunda de la epidermis (FIGURA 3). Contiene células madre columnares, mitóticamente activas, que producen constantemente queratinocitos que empujan a las células más seniles hacia arriba (Buendía, Mazuecos, & Camacho, 2018; Ishitsuka, Ogawa, & Roop, 2020; Yousef, Alhaji, & Sharma, 2021). Estas células, se encuentran separadas de la dermis por la membrana basal y, a su vez, unidas a la membrana basal mediante estructuras de unión celular, en esta situación llamadas hemidesmosomas (ver en detalle las uniones celulares en la FIGURA 4).

Las **uniones celulares** son estructuras multi-proteicas que proporcionan contacto o adhesión entre las células vecinas o entre una célula y la matriz extracelular. Son especialmente abundantes en los tejidos epiteliales y su papel es esencial para mantener la función de barrera, controlar el transporte y comunicación celular (Buendía, Mazuecos, & Camacho, 2018).

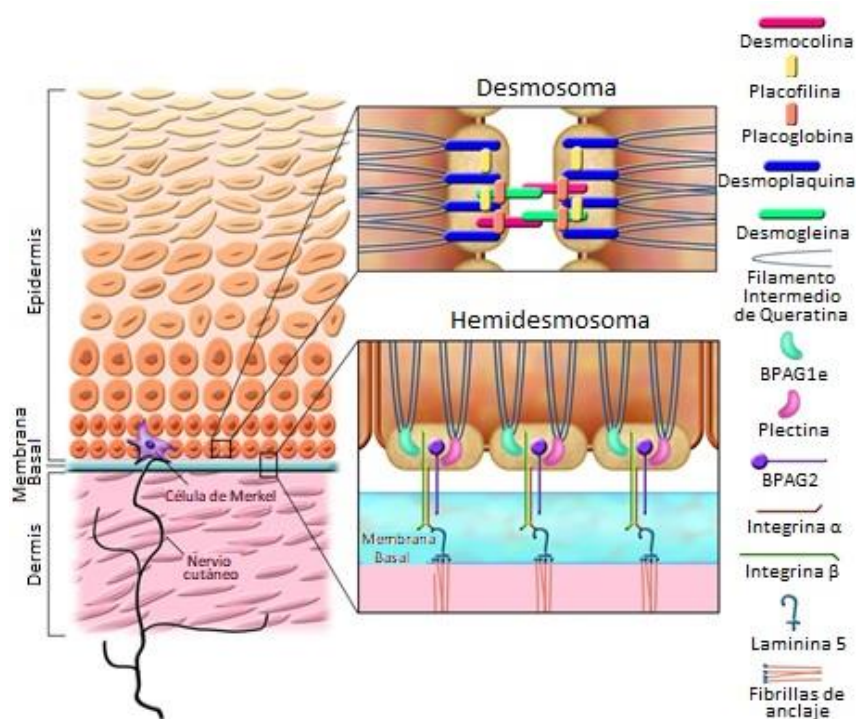


FIGURA 4: Uniones celulares

Las capas de la piel, epidermis (bronceado) y dermis (rosa), se encuentran separadas por una membrana basal (azul). La unión de las células de estas capas, entre célula-célula y célula-membrana basal esta dada principalmente por dos tipos de uniones celulares principalmente, ambas críticas para la integridad de la piel. Estas son los desmosomas y hemidesmosomas.

Los desmosomas (inserción superior derecha) forman uniones célula-célula, en las que las cadherinas (rosas y verdes), como las desmogleínas 1 y 3, forman puentes extracelulares. Los hemidesmosomas (inserción inferior derecha) unen las células a la membrana basal y están compuestos por una serie de proteínas, BP230 y BP180 (también conocidas como colágeno tipo XVII). La interrupción de estas interacciones resulta en la pérdida de adhesión de las células entre sí o a la membrana basal subyacente. Imagen extraída y modificada de Ross & Christiano, 2006.

Finalmente, otro tipo celular que compone este estrato son los melanocitos, células que controlan la pigmentación de la piel (descritas en particular más adelante) (Arda, Göksügür, & Tüzün, 2014; Yousef, Alhadj, & Sharma, 2021).

1.1. Estrato espinoso o escamoso:

El estrato espinoso se ubica a nivel supra-basal, dispuesto en filas apiladas (8-10 capas) de queratinocitos, en un estadio mayor de diferenciación son conocidas como células espinosas (FIGURA 3) (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014; Yousef, Alhadj, & Sharma, 2021). En el estrato espinoso, los queratinocitos alcanzan la maduración y son capaces de producir queratina (ver su función en BOX I). A

BOX I: Queratina

Es una proteína estructural estable, insoluble y fibrosa de cadena polipeptídica helicoidal triple, con estructura dimensional secundaria que dan origen a las láminas de α -queratina o β -queratina, cuya función es otorgar fuerza, estabilidad y flexibilidad a la piel (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014). Esto es debido a que contienen un alto grado de unión disulfuro, lo que confiere rigidez y resistencia química (Navone & Speight, 2018). En este sentido, las queratinas son resistentes a la digestión por las proteasas pepsina o tripsina y son insolubles en ácidos diluidos, alcalinos, agua y disolventes orgánico (Bragulla & Homberger, 2009).

En el ser humano se encuentran en los tejidos epiteliales y tejidos protectores como el cabello y las uñas (Navone & Speight, 2018).

Existen diferentes tipos de queratina según sus propiedades fisicoquímicas, o las células y tejidos que las producen. En la piel, las queratinas primarias de las células epiteliales se conocen como K5/K14 (Bragulla & Homberger, 2009).

este nivel, las células se encuentran unidas entre sí por desmosomas, otorgando una apariencia de “espinas” a nivel microscópico (Maceo, 2004). También en este estrato, se observan cambios morfológicos en las células espinosas. En su inicio (primeras filas) presentan forma poliédrica con un núcleo redondeado, y posteriormente, a medida que las células se van empujando hacia la superficie, su tamaño aumenta y su forma se aplanan (Agarwal & Krishnamurthy, 2021). En

este estrato, también son halladas las células de Langerhans o también llamadas células dendríticas residentes de la piel, las que desempeñan una función importante en la presentación de antígenos, dando así inicio y regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017; Yousef, Alhaji, & Sharma, 2021).

1.2. Estrato granuloso: Es el estrato más superficial de la epidermis que contiene células vivas, ya que el núcleo de estas células comienza a atrofiarse y a desaparecer (FIGURA 3) (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014; Agarwal & Krishnamurthy, 2021). Consta de 3-5 filas de queratinocitos superpuestos de forma aplanada y que contienen gránulos de queratohialina en su citoplasma (Yousef, Alhaji, & Sharma, 2021). La queratohialina es una sustancia precursora de la queratina y es aquí donde se inicia el proceso de queratinización (proceso descrito en el BOX II) (Freeman & Sonthalia, 2021) .

BOX II: Queratinización

La queratinización, es un proceso donde co-existen dos flujos celulares: un flujo principal, vertical, que conduce a la célula de un estado germinativo (basal), a un estado córneo (terminal) en la superficie de la epidermis; un movimiento lateral producido por la expansión de células basales (mitosis) que asegura una renovación epidérmica constante y una compensación de las pérdidas por descamación en la superficie (Le Bitoux & Haftek, 2008).

1.3. Estrato lúcido: Es un estrato compuesto por 2-3 capas de queratinocitos muertos, localizado solo en la piel glabra (sin pelo) y gruesa (palmas de las manos y plantas de los pies) (FIGURA 3) (Yousef, Alhaji, & Sharma, 2021). En esta sección, los queratinocitos tienen contornos poco definidos que contienen

queratina y eleidina. La eleidina, es una lipoproteína hidrofóbica intracelular clara, que otorga características fisicoquímicas de este estrato como la refracción de la luz, generando una apariencia de capa homogénea, brillante y transparente (Nguyen & Soulika, 2019; Agarwal & Krishnamurthy, 2021).

1.4. Estrato córneo: Es la capa más externa y superficial de la epidermis, puede tener varias células de espesor (20-30 filas), siendo mayor en la piel gruesa (Yousef, Alhajj, & Sharma, 2021). Contiene células muertas (carentes de núcleo y organelos) de forma aplanada, que han migrado desde el estrato granuloso y solo mantienen su citoesqueleto y moléculas de queratina (Bragulla & Homberger, 2009).

Debido a su composición y ubicación, esta capa actúa como una barrera eficaz contra la mayoría de los microorganismos o sustancias extrañas, gracias a la constante descamación de los corneocitos (células del estrato córneo) de su superficie, al pH ácido, al sebo y la gran cohesión de las células cornificadas cimentadas por una sustancia intercelular rica en lípidos (Niwa, y otros, 2003; Menon, Cleary, & Lane, 2012; Yousef, Alhajj, & Sharma, 2021). Este estrato también se caracteriza por la presencia de moléculas químicas llamadas defensinas, que corresponden a péptidos con función de protección inmune (Le Bitoux & Haftek, 2008). A parte de la protección contra patógenos, el estrato córneo también evita la pérdida de agua y absorbe una parte de los rayos ultravioletas (UV) del sol (detiene aproximadamente el 70% de los rayos

ultravioletas cortos (UV-B)), gracias a la melanina sintetizada por los melanocitos y depositada en los queratinocitos superiores (Le Bitoux & Haftek, 2008; Nguyen & Soulika, 2019).

Uno de los motivos que subyacen el comportamiento de 'barrera' en este estrato, esta dado por sus células, los 'corneocitos'. Los corneocitos son queratinocitos diferenciados que a este nivel se encuentran anucleados y se encuentran organizados entre lípidos como ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres. Cada corneocito contiene una envoltura lipídica compuesta por haces de filamentos de queratina, que rellenan los compartimentos intracelulares fortaleciendo así su rigidez (Menon, Cleary, & Lane, 2012).

Por otra parte, un gran componente de la función de la barrera física cutánea depende de las moléculas de adhesión y las proteínas de unión estrecha (Figura 4). Las interrupciones en la expresión o función de estos componentes resultarán en una formación inadecuada de barreras o trastornos de la piel que la dejarán expuesta a agentes tóxicos, desde aquí la importancia de los segmentos de unión entre las células y las capas de la piel como la unión dermo-epidérmica (Nguyen & Soulika, 2019).

2. Zona de Unión dermo-epidérmica: es la zona de la membrana basal de la piel que actúa como interfaz y unión entre los queratinocitos de la capa basal de la epidermis y la dermis (FIGURA 5) (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014; Sidbury, 2018). Es una estructura altamente especializada y su función es proporcionar

adhesión estructural, ayudando a resistir las fuerzas de cizallamiento y regulando las interacciones epitelio-mesenquimales, además, actúa como barrera de permeabilidad y participa en la transducción de señales (Goletz, Zillikens, & Schmidt, 2017).

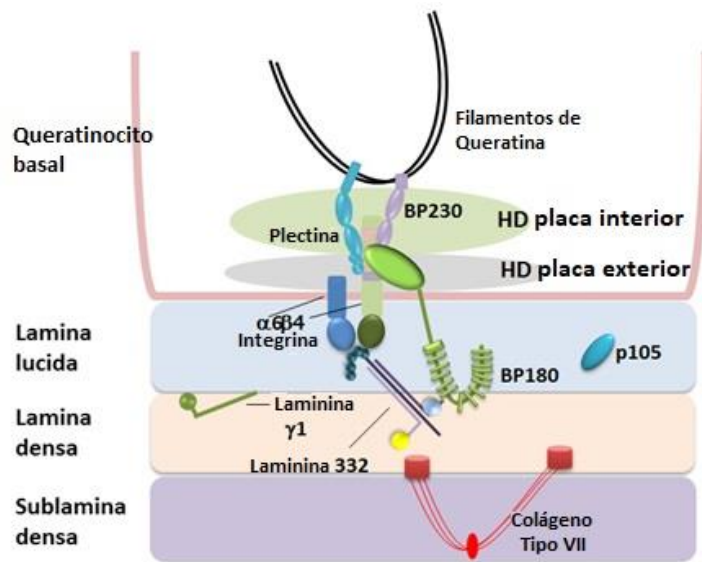


FIGURA 5: Unión dermo-epidérmica

En la figura se muestra esquemáticamente 4 subregiones principales en la unión dermo-epidermal: (i) Las membranas plasmáticas basales de los queratinocitos basales y las placas hemidesmosómicas. (ii) La lámina lúcida, ubicada en el aspecto superior de la membrana basal. Contiene filamentos de anclaje, es decir, estructuras en forma de hilo que unen los complejos de adhesión hemidesmosomal y queratinocitos con la lámina densa, la capa de membrana basal debajo de la lámina lúcida. (iii) La lámina densa, que está formada por polímeros de laminina/colágeno IV. En su parte inferior, la unión dermo-epidérmica se conecta a la dermis por una capa de fibrillas de anclaje, formada por estructuras de bucle de colágeno VII que unen laminina-332 en la lámina densa con fibrillas de colágeno I y III en la dermis; y (iv) la sublamina densa. La estabilidad mecánica de los hemidesmosomas depende de la interacción de las siguientes proteínas: isoforma de la plectina 1a (P1a), BP230 (también llamado antígeno pemphigoide buloso (BPAG)), integrina $\alpha6\beta4$, colágeno tipo XVII (también llamado antígeno pemphigoide buloso 180, o BP180) Figura extraída y modificada de Goletz, Zillikens, & Schmidt (2017).

Esta unión está compuesta por una red de varias proteínas estructurales que interactúan, fortalecen la adhesión y median en los eventos donde se requiera señalización (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014; Goletz, Zillikens, & Schmidt, 2017; Sidbury, 2018). Esta red estructural consiste en complejos filamentos de anclaje hemidesmosómico que conectan a los queratinocitos basales con la membrana basal, junto con filamentos de anclaje, que a su vez interactúan con las fibrillas de anclaje para unir la membrana basal a la dermis subyacente y al colágeno de tipo VII, que se combinan para unir la dermis a la epidermis (Para ver la descripción general de los colágenos ver BOX II) (Sidbury, 2018).

La importancia de la unión dermo-epidérmica y la unión de los queratinocitos a la membrana basal, se vuelve vital en enfermedades ampollosas que afectan a la piel, como en la Epidermólisis Bullosa (EB) o piel de cristal. La EB es un trastorno hereditario de fragilidad cutánea que se caracteriza por la separación de la piel debido a mutaciones en los genes que codifican

BOX III: Colágeno

Los colágenos son una familia de proteínas abundantes en los mamíferos, y comprenden a 28 tipos nombrados por su número romano desde el I al XXVIII. Estas proteínas se depositan en la matriz extracelular, donde la mayoría de ellos forman ensamblajes supramoleculares, ya que desempeñan funciones estructurales y contribuyen a las propiedades mecánicas, la organización y la forma de los tejidos. Interactúan con las células a través de varias familias de receptores y regulan su proliferación, migración y diferenciación (Ricard-Blum, 2011).

En la piel, los colágenos fibrilares I, III y V son los más comunes, seguidos por los tipos XII, XIV, XVI y VI. Los colágenos no fibrilares tipo IV, XVIII se encuentran en la membrana basal de la piel. En las heridas de la piel, los colágenos cambian y determinan la resistencia a la tracción de la piel curada. La composición de colágeno de la piel adulta ilesa es aproximadamente 80% de colágeno de tipo I: 10% de colágeno de tipo III. El colágeno III es el primero en sintetizarse en la cicatrización de heridas y es reemplazado luego por el colágeno I, el colágeno de piel dominante. A través del tiempo, el colágeno madura y se reorienta para la restauración de la resistencia a la tracción. El remodelado del colágeno continúa durante meses después del cierre de la herida (Mathew-Steiner, Roy, & Sen, 2021).

para las proteínas hemidesmosómicas generando defectos en el anclaje y, por lo tanto, fragilidad cutánea y formación de ampollas (Sidbury, 2018).

3. Dermis: Es la capa intermedia de la piel situada debajo de la epidermis, se caracteriza por ser una capa gruesa compuesta de tejido fibroso y elástico lo cual proporciona flexibilidad, elasticidad y apoyo estructural en la piel, permitiendo que ésta sea más resistente a fuerzas de tracción y protegiendo así al cuerpo de lesiones mecánicas (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014; Sidbury, 2018). Posee una amplia diversidad celular, entre ellas se encuentran células dendríticas, macrófagos, células asesinas naturales (natural killer (NK)), células linfoides como los linfocitos T CD4+ y fibroblastos, entre otras. Además, contiene vasos sanguíneos (que aportan nutrición al tejido) y linfáticos, ambos permiten la migración celular (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014). También contiene estructuras como las glándulas sudoríparas que permiten la secreción del sudor, los folículos pilosos que originan el crecimiento de vellos y las neuronas sensoriales, que a través de sus terminaciones nerviosas permiten que en esta capa se desarrolle la habilidad de sentir sensaciones como picazón, dolor, placer y calor (Fleming & Luo, 2013).

La dermis consta de dos capas: la dermis papilar fina y superficial, y una dermis reticular más gruesa y profunda (Rippa, Kalabusheva, & Vorotelyak, 2019). La dermis papilar se encuentra debajo de la unión dermo-epidérmica y contiene fibras de colágeno sueltas. Mientras la dermis reticular está formada por haces

más gruesos de colágeno, que corren paralelos a la superficie de la piel (Yousef, Alhaji, & Sharma, 2021).

El tejido elástico de la dermis está compuesto en un 70% de fibras de colágeno (que le da fuerza y dureza) y en un 30% por un gel de mucopolisacárido que se mantiene unido por colágeno y fibras elásticas (Gilaberte, Prieto-Torres, Pastushenki, & Juarranz, 2016). Las fibras elásticas de elastina, mantienen una elasticidad y flexibilidad normal, mientras los proteoglicanos proporcionan viscosidad e hidratación. La matriz extracelular (MEC) de la dermis, es degradada constantemente para mantener el equilibrio y homeostasis de la piel y así, permitir la expansión y renovación epidérmica. Esta degradación es realizada por enzimas proteolíticas llamadas metaloproteinasas de matriz (MMP) y es reemplazada permanentemente por nuevos componentes de la matriz. Las MMP son un grupo de enzimas proteinasas extracelulares que remodelan la MEC de manera dependientes de zinc. Son producidas principalmente por queratinocitos, fibroblastos, neutrófilos y mastocitos (Gilaberte, Prieto-Torres, Pastushenki, & Juarranz, 2016). Estas enzimas proteinasas, están reguladas por inhibidores tisulares de MMP (TIMP), especialmente TIMP-1 y TIMP-2 (Philips, Auler, Hugo, & Gonzalez, 2011; Gilaberte, Prieto-Torres, Pastushenki, & Juarranz, 2016). El equilibrio entre MMP y TIMP es importante en el mantenimiento de la estructura de la matriz dérmica (Philips, Auler, Hugo, & Gonzalez, 2011).

4. Hipodermis: La hipodermis, también conocida como fascia, grasa o tejido subcutáneo (Yousef, Alhaji, & Sharma, 2021). Es la capa más interna, profunda y gruesa de la piel, se encuentra entre la dermis y los órganos subyacentes (músculos y periostio de los huesos) (Arda, Göksügür, & Tüzün, 2014). Está formada principalmente por fibroblastos residentes (implicados en el mantenimiento de la matriz extracelular) y adipocitos (células metabólicas que almacenan grasas), que se organizan en lóbulos definidos por el tejido conectivo fibroso en forma de tabiques. Los nervios, la sangre y los vasos linfáticos se encuentran dentro de los tabiques (Arda, Göksügür, & Tüzün, 2014).

Entre sus funciones se incluyen el almacenamiento de grasa, la cual por una parte asegura el metabolismo energético, la protección interna (a través de la amortiguación de fuerzas) y la regulación de la temperatura funcionando como aislante. Otra de sus funciones, es la estimulación de la producción de hormonas como la leptina, hormona que regula la sensación de saciedad a nivel del sistema nervioso central (Arda, Göksügür, & Tüzün, 2014).

Composición, uniones celulares y sensores de daño:

En la Epidermis existen tres tipos celulares principales. A continuación, se describen los queratinocitos, melanocitos, y luego a las células de Langerhans. Además, se agregan componentes de importancia en la piel como el sistema somatosensorial.

Queratinocitos (KCs): Los KCs, son el tipo más común de células ubicadas en los cuatro estratos de la epidermis y juegan un papel importante al proporcionar la estructura a la piel. Se caracterizan por poseer un mayor tamaño, en comparación a sus células vecinas y, tienen puentes intercelulares (hemidesmosomas y desmosomas que los anclan a la membrana basal y a otros KCs, respectivamente) y un amplio citoplasma (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014).

En condiciones fisiológicas, los KCs proliferan durante un período de 28 a 50 días, sin embargo, en un contexto anormal, puede ocurrir un aumento en la tasa de proliferación como, por ejemplo, en la enfermedad cutánea psoriasis (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014). En este periodo de proliferación, los KCs experimentan importantes cambios funcionales y morfológicos, madurando y diferenciándose. A lo largo de su programa de diferenciación, los KCs producen una variedad de isoformas de queratina y, mutaciones en estas proteínas pueden provocar las variantes de la EB simple, que se asocian con mutaciones en las queratinas 5 y 14 (queratinas primarias de las células epiteliales de la piel) (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014).

Melanocitos: Son células con prolongaciones citoplasmáticas encontradas principalmente en la capa basal de la epidermis (Agarwal & Krishnamurthy, 2021). Estas extensiones les permiten ramificarse y alcanzar capas superficiales. Se caracterizan por tener núcleos oscuros que suelen ser más pequeños que los de los KCs basales circundantes, y pueden tener un halo claro correspondiente

al citoplasma (Barbieri, Wanat, & Sekyora, 2014). Tienen un papel importante en la protección de la piel de los rayos UV mediante la producción de melanosomas que se transfieren a los KCs para proteger sus núcleos (Solano, 2020). Los melanosomas son organelos sub-celulares que producen y contienen el pigmento melanina (responsable de la coloración de la piel), cuya secreción es la función principal de este tipo celular. La melanina tiene como papel esencial la protección de la información genética o el ADN a través de su función como antioxidante, ya que se ubica mayormente a nivel supra-nuclear y se sacrifica oxidándose ante la radiación UV en vez de exponer al ADN, evitando así, la formación de mutaciones producto de la acción de la radiación UV sobre el ADN (Solano, 2020; Agarwal & Krishnamurthy, 2021).

Células de Langerhans (LC): También llamadas células dendríticas, son el único tipo de célula mieloide en la epidermis (Nguyen & Soulika, 2019). Fenotípicamente, se caracterizan por una alta expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MCHII) (para conocer sobre los MHC ver BOX III) y la presencia de gránulos de Birbeck que contienen langerina o CD207 una lectina de tipo C (Nguyen & Soulika, 2019).

Desempeñan una función importante en la presentación de antígenos ya que, en la epidermis, las LC generan prolongaciones en forma de red, cuya función principal es capturar antígenos para luego procesarlos y migrar a los ganglios linfáticos, con el fin de presentarlos como antígenos a los linfocitos T para

estimular su proliferación y diferenciación, induciendo así la respuesta inmune adaptativa (descrita más adelante) (Nguyen & Soulika, 2019).

En homeostasis, las LC se anclan dentro de la epidermis a través de interacciones entre las moléculas de adhesión celular epitelial (EpCAM) o E-cadherina. Esta última expresada en las LC y E-cadherina expresada por KC. Mientras están anclados, los LC muestran antígenos y, tras la activación, pueden extender sus procesos hacia el estrato córneo o hacia abajo al

BOX IV: Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MCH)

El MCH, es una familia de genes cuya función es la codificación de moléculas (glucoproteínas) críticas para la inmunidad, procesamiento y presentación de antígenos, llamadas antígenos de histocompatibilidad. Estos antígenos de histocompatibilidad se expresan en la superficie celular para su reconocimiento por células T y discriminación de componentes exógenos al huésped (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001). Los MCH se han clasificado en tres clases: moléculas de clase I y II y moléculas III. Las proteínas de clase I y II son componentes integrales del sistema inmunológico cuyo papel principal es la presentación del antígeno peptídico al receptor de células T. Mientras las proteínas de clase III comprenden una mezcla de genes de complemento, quimioquinas y citoquinas que no participan en la presentación del antígeno (Bjorkman, 1997).

estrato basal. Las LC participan en la formación de uniones estrechas y, por lo tanto, pueden sentir el microambiente sin dañar la barrera (Nguyen & Soulika, 2019). Para migrar desde la epidermis a los vasos linfáticos locales, las LC se desprenden de las moléculas de adhesión, por lo tanto, la relación de las LC con moléculas de adhesión es fundamental en estados patológicos como procesos infecciosos (Nguyen & Soulika, 2019). Se ha demostrado que las LC desempeñan un papel en varias enfermedades de la piel, como psoriasis, dermatitis atópica y tumores cutáneos no melanoma (todo será abordado más adelante) (Nguyen & Soulika, 2019).

Células de Merkel: Son células especializadas ubicadas en la epidermis directamente sobre la membrana basal e inervadas con fibras sensoriales. Poseen forma ovalada y contienen filamentos intermedios de queratina, sus membranas interactúan con las terminaciones nerviosas y están unidas a los KCs adyacentes por desmosomas. Estas células son parte del sistema somatosensorial y cumplen una función sensitiva como mecano-receptor para el tacto ligero, permitiendo discriminar texturas, curvaturas y formas (Zimmerman, Bai, & Ginty, 2014).

El sistema somatosensorial está compuesto por receptores y neuronas sensoriales a nivel periférico (Nguyen & Soulika, 2019). Se encarga de recoger información y procesarla (McGlone & Reilly, 2010). Esto es fundamental para la activación de la respuesta inmune, dado que la inervación le permite a la piel reaccionar e interpretar los estímulos como las gradientes de temperatura, presión y daño físico (Nguyen & Soulika, 2019). Por ejemplo, el dolor es transmitido por neuronas sensoriales nociceptivas periféricas y contribuyen en la defensa del huésped al alertar a los organismos sobre la presencia de estímulos potencialmente dañinos, incluidos patógenos y células cancerosas (Donnelly, y otros, 2021).

A nivel cutáneo se encuentran los siguientes componentes del sistema somatosensorial en forma de terminaciones nerviosas libres como receptores (McGlone & Reilly, 2010; Fleming & Luo, 2013; Zhang, 2015). Dentro de estos están los mecanorreceptores (permiten la percepción de estímulos externos

como tacto), los termorreceptores que sensan variaciones de temperatura y promueven procesos de vasodilatación o contracción, los nociceptores que perciben dolor y los pruriceptores detectan e inducen la sensación de picazón (Fleming & Luo, 2013). Los receptores del dolor tienen una función polimodal, es decir, pueden detectar una serie de estímulos (por ejemplo, dolor, calor, frío, lesión química) (FIGURA 6) (Fleming & Luo, 2013).

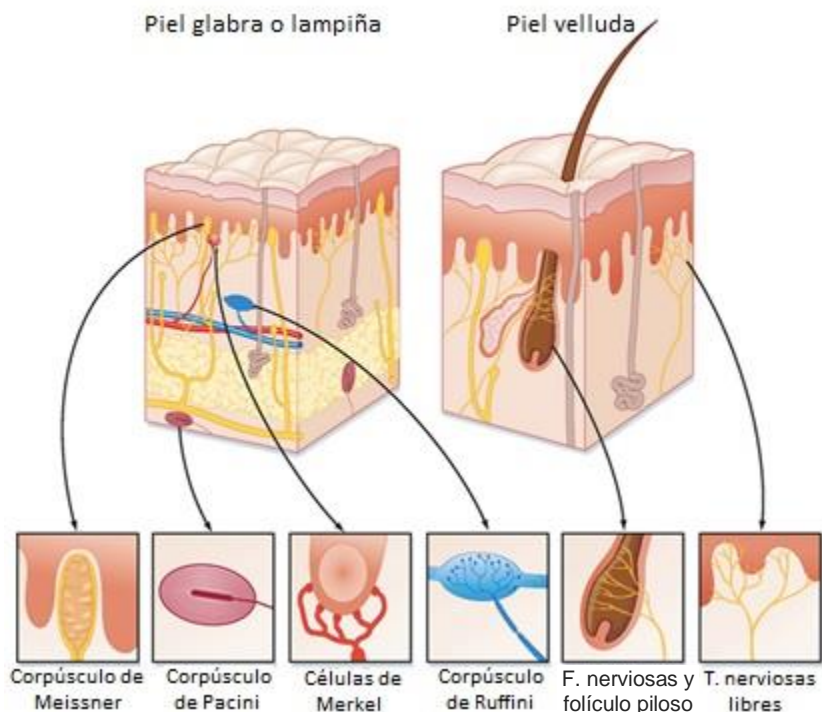


FIGURA 6: Mecanorreceptores cutáneos y fibra aferentes asociadas

Vistas esquemáticas de la piel glabra (sin pelo) y peluda que muestran la disposición de los diversos mecanorreceptores principales (Basicmedical key, 2016).

Los componentes del sistema somatosensorial en la piel son: Las **Fibras tipo C**, que corresponden a fibras nerviosas no mielinizadas encontradas solo en la piel velluda. Sensibles a estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y químicos entregando información dolorosa. Los **Corpúsculos de Ruffini**, encontrados en la dermis de la piel peluda y glabra, son receptores a la temperatura y estiramiento. Los **Corpúsculos de Pacini**, ubicados en lo profundo de la dermis, son receptores de presión profunda y vibración de alta frecuencia y finalmente, los **Corpúsculos de Meissner**, receptores nerviosos se encuentran justo debajo de la epidermis de la piel glabra, detectan el tacto suave (Gould, 2018). Figura extraída y modificada de Basicmedical key, 2016.

Sumado a estos, en la piel hay otros mecanorreceptores en forma de corpúsculos y fibras (Nguyen & Soulika, 2019). Los corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Pacini, corpúsculos de Ruffini y fibras tipo C (descritos en detalle en la FIGURA 6) (McGlone & Reilly, 2010; Zhang, 2015).

HERIDAS Y REPARACIÓN DE LA PIEL

La piel se caracteriza por ser un órgano altamente adaptativo y multifuncional, que brinda protección diaria ante un entorno hostil, evitando la deshidratación, el fotodaño, daño mecánico, químico y térmico a las estructuras internas. El entorno hostil externo a menudo resulta en lesiones (Wilkinson & Hardman, 2020). Las heridas cambian abruptamente las funciones homeostáticas de la piel, lo que proporciona ambientes viables para la infección. Para evitar las infecciones la piel ha desarrollado una sólida respuesta inmunológica que previene la invasión de patógenos y cicatrizar la herida (Kirchner, Lei, & MacLeod, 2020).

La cicatrización de heridas cutáneas es un proceso complejo y estrictamente controlado por varios tipos de células, a través de la secreción de factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas (Tomic-Canic, Burgess, O'Neill, Strbo, & Pastar, 2020), como se ilustra en la FIGURA 7. La interrupción de este proceso impide que la barrera cutánea se restaure adecuadamente; por tanto, la herida no cicatriza y se vuelve crónica. En heridas crónicas, por ejemplo, se han observado tasas más altas de proliferación por parte de los KCs, con ausencia de migración y el desarrollo de fibrosis como la queratosis (Tomic-Canic, Burgess, O'Neill, Strbo, & Pastar, 2020).

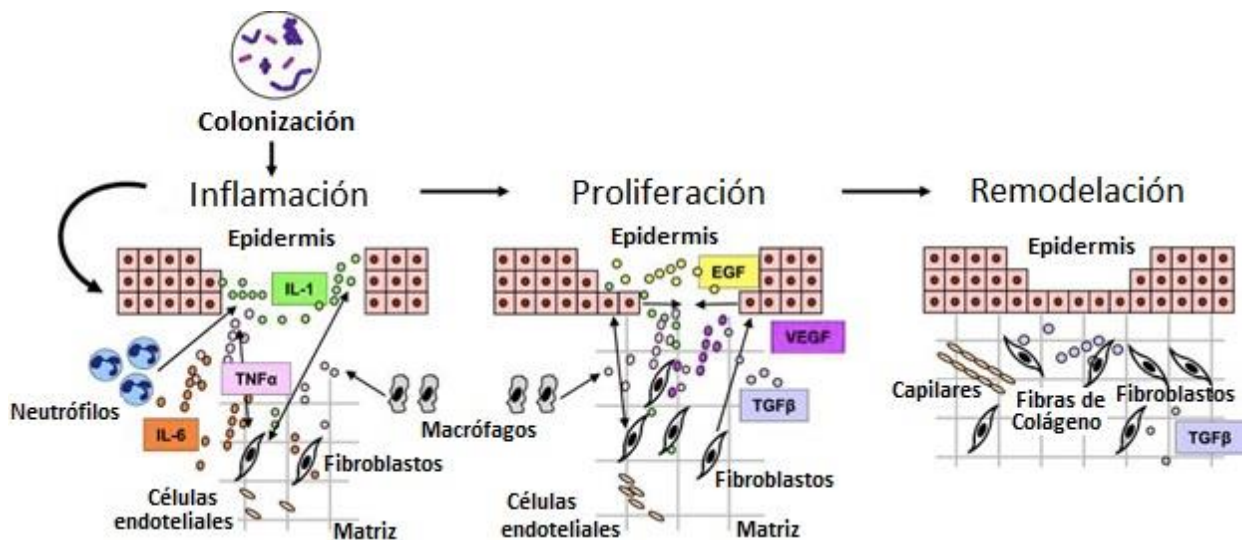


FIGURA 7: Cicatrización de heridas, fases superpuestas de la regeneración

Durante las fases de regeneración, los KCs, neutrófilos y macrófagos son los principales tipos de células involucradas en la respuesta inflamatoria. La que ocurre simultáneamente con la hemostasia en las primeras etapas de la cicatrización de heridas. La colonización de heridas con microbiota comensal promueve la cicatrización de heridas a través de la activación de la respuesta inmune innata. En la fase de proliferación, los KCs se multiplican y migran, mientras los fibroblastos migran y depositan matriz extracelular, y se produce angiogénesis. La remodelación de la MEC da como resultado la formación de cicatrices y la restauración definitiva de la barrera cutánea (Tomic-Canic, Burgess, O'Neill, Strbo, & Pastar, 2020). En la figura se muestran los factores de crecimiento y las citoquinas más comunes como factor de crecimiento epidérmico (EGF), IL-1, factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Figura extraída y modificada de Tomic-Canic, Burgess, O'Neill, Strbo, & Pastar (2020).

La reparación de heridas se divide clásicamente en cuatro fases principales: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación dérmica. Estas fases finalizan con la restauración arquitectónica y fisiológica de la piel (Boothby, Cohen, & Rosenblum, 2020). Las siguientes secciones describen estas etapas en detalle.

La **hemostasia** es la primera etapa de cicatrización de una herida, y es la fase encargada de detener el sangrado después del daño vascular (FIGURA 8-A).

Esta etapa se divide en hemostasia primaria y secundaria (Flores-Rivera, Ramirez-Morales, Meza-Marquez, & Nava-Lopez, 2014).

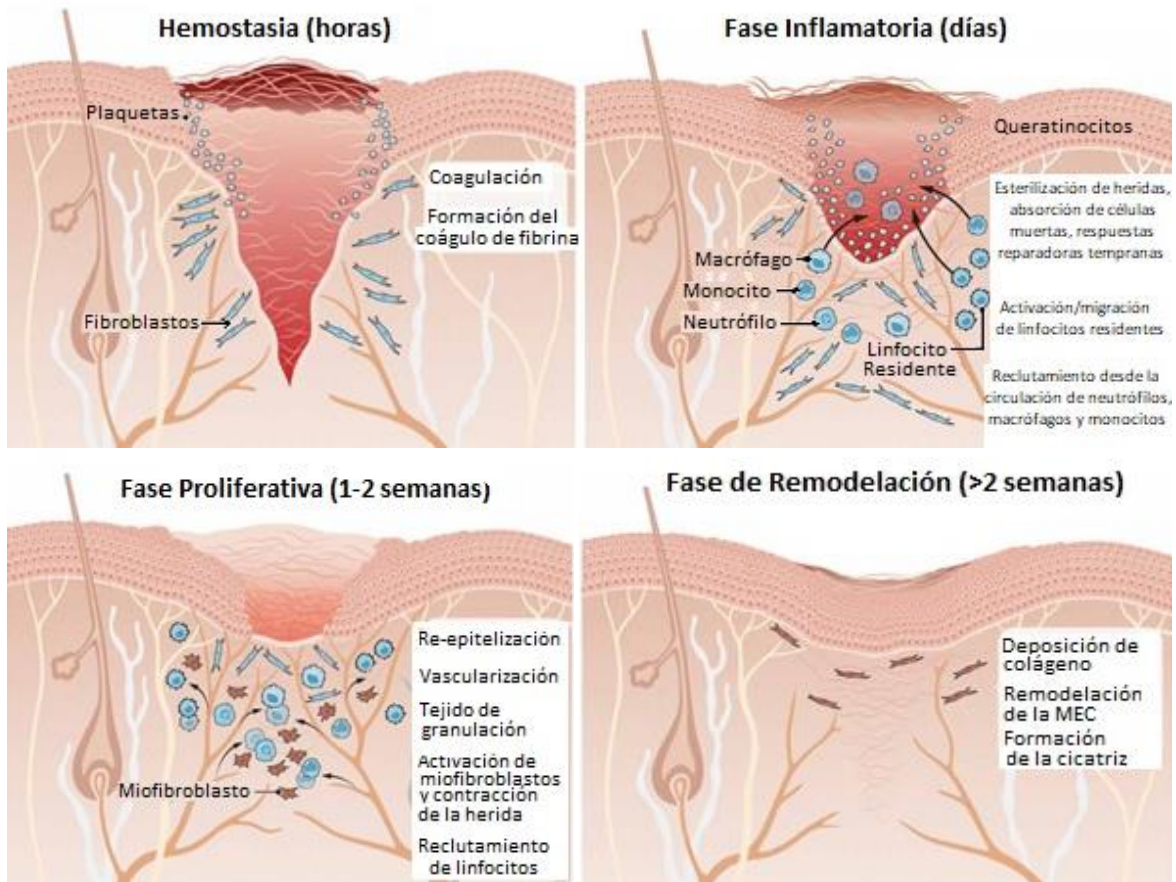


FIGURA 8: Progresión de la heridas en la piel

Fase de Hemostasia (A): Inmediatamente después de la herida, se forma un coágulo de fibrina para tapar el tejido dañado. **Fase de inflamación (B):** Durante varios días después de la lesión, la liberación local de señales de daño tisular conduce al reclutamiento de neutrófilos y monocitos/macrófagos de la circulación para prevenir infecciones y fagocitosis de células muertas y desechos. Evidencia reciente sugiere que los linfocitos residentes en tejidos cercanos también pueden movilizarse a los márgenes de las heridas durante este período de tiempo. **Fase de proliferativa (C):** A medida que la inflamación se resuelve, los queratinocitos en los márgenes de la herida proliferan, migran y diferencian para reepitelializar el sitio de la lesión y restaurar la integridad de la barrera. El tejido de granulación se forma en el lecho de la herida y está vascularizado por la angiogénesis de los vasos sanguíneos cercanos. Los miofibroblastos se acumulan en el tejido de granulación y se contraen para cerrar la herida. La afluencia de linfocitos a la herida alcanza su punto máximo, y la polarización de los macrófagos cambia de estados

proinflamatorios a pro-reparativos. **Fase de Remodelación (D):** Después de que se cierra la herida, la celularidad del lecho de la herida disminuye y se forma una cicatriz a través de una combinación de deposición de colágeno, reticulación y remodelación. Este proceso fortalece el sitio de la herida a expensas de regenerar la dermis normal. Imagen extraída y modificada de (Boothby, Cohen, & Rosenblum, 2020).

Las plaquetas (pequeñas células anucleadas), son el componente fundamental en la hemostasia ya que forman el coágulo, contribuyen a la hemostasia y la coagulación a través de su interacción con el endotelio (Wilkinson & Hardman, 2020). Usualmente, las plaquetas no se unen al endotelio, sin embargo, cuando hay una lesión (con rotura de vasos sanguíneos) el sub-endotelio dañado expone fibras de colágeno entre otros componentes, activando a las plaquetas y promoviendo su agregación (Rodrigues, Kosaric, C, & Gurtner, 2019).

Los receptores plaquetarios como la glicoproteína VI interactúan con las proteínas de la MEC (fibronectina, colágeno y factor Von Willebrand), promoviendo la adherencia a la pared de los vasos sanguíneos. Posteriormente, la trombina desencadena la activación plaquetaria, induciendo un cambio conformacional y la liberación de gránulos (α y β) que contienen moléculas bioactivas que refuerzan la coagulación (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018).

Los gránulos α liberados, permiten la salida de citoquinas como el CXCL4 (conocido como factor plaquetario 4, PF4) quien contribuye en la inhibición de la angiogénesis a través de su unión al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y al factor de crecimiento de fibroblastos básicos (FGF- β), también conocido como FGF-2, ambos promotores de la angiogénesis. Cuando CXCL4 se une al VEGF y al FGF- β , previene la unión a sus receptores inhibiendo la

proliferación de las células endoteliales vasculares (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018).

CXCL4, es la citoquina predominante en los gránulos α plaquetarios, es angiostático e inhibe la hematopoyesis y la actividad de la colagenasa. Sin embargo, existen otras citoquinas más liberadas en estos gránulos, como CXCL1, CXCL4, CXCL5, CXCL7, CXCL8, CXCL12, CCL2, CCL3 y CCL5 (en menor medida). Estas moléculas son relevantes una vez formado el coágulo, ya que permiten el reclutamiento de células inflamatorias para iniciar la siguiente fase de cicatrización (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018).

Las plaquetas, tienen otra función elemental, el reclutamiento de células inmunitarias en el sitio de la lesión, ya sea capturándolas directamente en el coágulo o secretando elementos como quimioquinas. También secretan factores de crecimiento que estimulan a fibroblastos y KCs. Como el tipo de célula más abundante durante la reparación temprana, las plaquetas inhiben tempranamente las infecciones. Para ello, expresan una serie de receptores tipo toll (TLR), que regulan la producción de péptidos antimicrobianos (AMPs) (Ver BOX IV) (Wilkinson & Hardman, 2020).

La etapa final de la hemostasia ocurre una vez que se ha formado un coágulo suficiente. En este proceso, la coagulación se apaga, para evitar la trombosis excesiva. Aquí, la agregación plaquetaria es inhibida por la prostaciclina, la trombina inhibida por la antitrombina III y los factores de coagulación V y VII, degradados por la proteína C activada. Al mismo tiempo, la pared del vaso lesionado es reparada por células musculares lisas y células endoteliales que proliferan en respuesta al factor de crecimiento derivado de plaquetas liberado (PDGF) (Wilkinson & Hardman, 2020).

BOX V: Péptidos Antimicrobianos (AMP)

Los péptidos antimicrobianos (AMP) son oligopéptidos con un número variable (de cinco a más de cien) de aminoácidos y tienen un amplio espectro de presentación organismos específicos que van desde virus hasta parásitos. Son una de las principales biomoléculas que participan en la defensa de la piel al interrumpir las membranas bacterianas.

Los AMP son péptidos anfipáticos y se expresan constitutivamente o inducidos después de la activación celular en respuesta a la estimulación inflamatoria u homeostática. Las familias AMP más estudiadas en la piel humana son las defensinas y las cathelicidinas, que son producidas por una variedad de células en la piel como queratinocitos, fibroblastos, células dendríticas, monocitos y macrófagos, y sudor y glándulas sebáceas (Bahar & Ren, 2013).

La **inflamación** es la segunda etapa de la cicatrización de heridas y es la principal defensa contra la invasión patógena, se caracteriza por la llegada de células inflamatorias y un aumento de moléculas pro-angiogénicas (FIGURA 8-B) (Wilkinson & Hardman, 2020).

El primer grupo de células inflamatorias es reclutado por CXCL8, CXCL1 y CXCL2, citoquinas que son liberadas por los gránulos α plaquetarios. CXCL8 es un potente atrayente de neutrófilos, que constituyen casi el 50% de las células en las primeras etapas de la herida (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018). Los neutrófilos, son reclutados por quimioatrayentes, incluida la interleucina 1 (IL-1),

el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las endotoxinas bacterianas (Wilkinson & Hardman, 2020). Estas células, eliminan el tejido necrótico y a los patógenos, a través de la fagocitosis y la liberación de ERO, así como AMPs, eicosanoides y enzimas proteolíticas. También atrapan y eliminan a los patógenos en una red conformada por ADN recubierta con AMP e histonas citotóxicas, llamadas trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) (Wilkinson & Hardman, 2020).

Sumado a esto, los neutrófilos (y otras células de las heridas) liberan citoquinas propias, incluidas la CCL2, CCL3 y CCL5, que reclutan a los macrófagos a la lesión. Del mismo modo, las células endoteliales y los KCs ya presentes en el borde de la herida, también liberan quimioquinas para reclutar a más macrófagos y así continuar promoviendo la angiogénesis (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018). Después del día 2-4 de haberse generado la herida, los neutrófilos se reducen notablemente en número, dejando a los macrófagos como las células inflamatorias dominantes en la herida, persistiendo durante aproximadamente 14 días posteriores a la herida (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018). Los macrófagos son importantes no solo para mantener la herida libre de microorganismos invasores, sino también para promover su reparación. Liberan factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas como VEGF, FGF- β , PDGF, TNF- α e interferón- γ (IFN- γ) que continúan estimulando la angiogénesis (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018).

Los macrófagos se dirigen a las células moribundas, los neutrófilos apoptóticos y los cuerpos extraños (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018). Tradicionalmente, los macrófagos de heridas se dividen en dos subconjuntos principales: los grupos activados clásicamente (o pro-inflamatorios), conocidos como M1 y alternativamente activados (o antiinflamatorios), conocidos como M2. Los macrófagos M1 son inducidos por estímulos pro-inflamatorios, como LPS e IFN- γ , y promueven la inflamación liberando ERO, citoquinas inflamatorias (como por ejemplo IL-1, IL-6 y TNF- α) y factores de crecimiento (como VEGF y PDGF) (Wilkinson & Hardman, 2020). Los macrófagos M2 expresan citoquinas pro-resolutorias (IL-4, IL-10, IL-13) y la arginasa, un factor clave para la reparación efectiva de heridas (Campbell, Saville, Murray, Cruickshank, & Hardman, 2013). Los macrófagos M2 también liberan factores de crecimiento para promover la re-epitelización, la fibroplasia y angiogénesis. La angiogénesis es esencial en esta fase para facilitar la migración de las células a la herida y satisfacer las necesidades metabólicas de las células que proliferan, para repoblar el sitio dañado (Wilkinson & Hardman, 2020).

La respuesta inflamatoria es compleja y modulada por una multitud de factores intrínsecos y extrínsecos. La inflamación incontrolada y excesiva promueve lesiones tisulares y retrasa la regeneración (Wilkinson & Hardman, 2020). Sin embargo, el reclutamiento insuficiente de células inmunitarias también dificulta la reparación (Lin, y otros, 2011). Por lo tanto, las respuestas de las células

inmunitarias deben ser transitorias, para responder adecuadamente a la infección, y luego, para permitir la resolución de heridas (Kim, y otros, 2008).

La **fase proliferativa**, es la tercera fase de la cicatrización de heridas y ocurre dentro del período de 3-10 días después de la lesión (FIGURA 8-C) (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018).

También hay una reducción en el número de células inflamatorias, que promueve el proceso de re-epitelización que cierra la herida. En los primeros días de la fase de proliferación, muchos neovasos están presentes para aportar con nutrientes desde la circulación a las células que están en proliferación celular y migración hacia la herida. Lo cual está mediado por citoquinas pro-angiogénicas como CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7 y CXCL8, y sus receptores respectivos, CXCR1 y CXCR2 (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018).

Los KCs migran entre desechos y el tejido necrótico a través de sus interacciones con las proteínas estructurales de la matriz preliminar, gracias a los receptores de integrina (Santoro & Gaudino, 2005). Los MMP, en particular MMP-1 y MMP-9, son vitales para la migración de los KCs, ya que ayudan a la disociación de los receptores de integrina, junto con estimular la producción de otras proteasas, como la plasmina, que facilita aún más la migración de KCs al degradar el lecho provisional de heridas ricas en fibrina (Wilkinson & Hardman, 2020). Cuando los KCs de los bordes opuestos se encuentran, la migración cesa (a través de la inhibición por contacto), y se establece una capa epitelial delgada donde los KCs forman nuevas uniones con la matriz subyacente. Los KCs luego reforman

completamente la membrana basal y se someten a diferenciación terminal, para estratificar y regenerar la epidermis (Baum & Arpey, 2005).

Los fibroblastos son las células responsables de reemplazar la matriz transitoria con alto contenido de fibrina, por un tejido de granulación más sustancial. Tanto los fibroblastos residentes como los derivados del mesenquimato (tejido embrionario) responden a moléculas de señalización provenientes de plaquetas, células endoteliales y macrófagos, entre ellas se cuentan al TGF- β y el PDGF (Wilkinson & Hardman, 2020). Estas señales inducen a los fibroblastos a convertirse en profibróticos, secretando proteínas de la ECM, o diferenciándose en miofibroblastos que impulsan la contracción de la herida. Es importante señalar que lo mencionado, es una simplificación, ya que los fibroblastos exhiben una diversidad funcional, las cuales no serán descritas en este trabajo (para conocer más de este tema, revisar el trabajo de (Plikus, y otros, 2021). Estas células degradan la matriz provisional con MMP y la reemplazan por un tejido de granulación rico en fibronectina, colágenos inmaduros y proteoglicanos. Este tejido de granulación actúa como andamio para la migración y diferenciación de las células heridas, permitiendo tanto la formación de nuevos vasos, así como la deposición de ECM madura (Wilkinson & Hardman, 2020).

Durante el proceso de angiogénesis se crean nuevos vasos sanguíneos para satisfacer las demandas metabólicas del tejido regenerativo altamente proliferativo. La angiogénesis es desencadenada por la hipoxia, que a su vez impulsa la expresión de factores inducibles por hipoxia (HIF), ciclooxigenasa 2,

con la posterior liberación de VEGF y otros factores (Wilkinson & Hardman, 2020). En respuesta a estos cambios, las células endoteliales microvasculares proliferan y migran al lecho herido, para dar origen a nuevos vasos que se fusionan con otros para desarrollar redes tubulares estables. El VEGF previene la apoptosis de las células endoteliales, al aumentar la regulación de proteínas anti-apoptóticas como Beclin-2, mientras que la matriz de fibrina promueve la angiogénesis, al desencadenar cambios fenotípicos en las células endoteliales para estimular su migración (Wilkinson & Hardman, 2020).

Los macrófagos juegan un papel importante en la angiogénesis ya que producen proteasas como las MMP, para degradar la densa red de fibrinas y factores quimiotácticos (por ejemplo, TNF- α , VEGF y TGF- β) para impulsar la migración endotelial (Du-Cheyne, Tay, & De Spiegelaere, 2020).

La **remodelación**, es la fase de regeneración más larga y ocurre durante varios meses o años luego de la generación de la herida (FIGURA 8-D) (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018).

En esta fase, los procesos de angiogénesis y proliferación cesan, el exceso de células abandona la herida o sufre apoptosis, y a los neovasos les ocurre regresión, dejando principalmente proteínas de colágeno y ECM en la herida. Durante este proceso, la ECM se descompone por MMP y TIMP, lo que permite la regresión de los neovasos y la deposición de colágeno tipo I. El colágeno tipo III depositado durante la fase de proliferación se degrada y se reemplaza por

colágeno tipo I más fuerte, grueso y permanente que forma la cicatriz final (Ridiandries, Tan, & Bursill, 2018).

Los fibroblastos son el principal tipo de células responsables del remodelado del ECM herido, reemplazando el coágulo de fibrina inicial por hialuronán, fibronectina y proteoglicanos, formando además, fibrillas de colágeno maduras más tarde en el proceso de reparación (Li, Chen, & Kirsner, 2007). Los proteoglicanos ayudan a la construcción de fibrillas de colágeno maduras, reticuladas y que actúan como conducto para la migración celular (Wilkinson & Hardman, 2020).

Estos cambios secuenciales en la MEC requieren un equilibrio regulado entre la degradación y síntesis del colágeno, lo que se logra a través de los niveles temporales de MMP (Darby, Laverdet, Bonté, & Desmoulière, 2014). Estas colagenasas, secretadas por macrófagos antiinflamatorios, fibroblastos y KCs, escinden colágenos helicoidales nativos durante toda la reparación (Darby, Laverdet, Bonté, & Desmoulière, 2014). La elastina, otro componente clave de la MEC a nivel dérmico, debe reformar las fibras elásticas para retener la elasticidad de la piel. La degradación de la matriz dérmica normal, causa la liberación de fragmentos de elastina, o elastocinas, que actúan como moléculas de señalización. La elastina se forma a partir de su precursora, la tropoelastina, y al principio de la regeneración muestra una disposición aberrante. De hecho, las fibras maduras de elastina a menudo sólo son evidentes en el tejido cicatricial meses después de la lesión (Wilkinson & Hardman, 2020).

La respuesta de cicatrización de heridas disminuye cuando los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos sufren apoptosis o salen del sitio de la lesión, dejando una cicatriz (Rodrigues , Kosaric, C, & Gurtner, 2019; Wilkinson & Hardman, 2020).

En consecuencia, la reparación de heridas, microlesiones de la barrera epidermal es esencial, ya que mantener un lecho abierto y expuesto pueden llevar a complicaciones en la función de esta barrera, a procesos infecciosos y estados crónicos e incluso patológicos. Las heridas son un riesgo latente para la invasión patógena y, la protección contra patógenos invasores son procesos fundamentales para una regeneración exitosa de la barrera cutánea (Kirchner, Lei, & MacLeod, 2020).

La piel y su respuesta inmune: un sistema de protección organizado

Para reparar y proteger las heridas, la piel promueve el desarrollo de un microambiente inmunológico específico y complejo, dentro y alrededor del tejido dañado. Este microambiente inmunológico incluye el reclutamiento de células inmunitarias innatas y adaptativas, incluida la secreción de factores extracelulares que pueden actuar directa o indirectamente para promover el cierre de heridas y la defensa antimicrobiana (Kirchner, Lei, & MacLeod, 2020). Esta defensa antimicrobiana se inicia con los receptores de reconocimiento de patrones (RRP), quienes reconocen PAMP y DAMP, y activan tanto a las defensas antimicrobianas como a la inmunidad adaptativa (descrito más adelante) (Gallucci & Maffei, 2017; Almine, y otros, 2017; Ergun & Li, 2020; Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019; Zhou, y otros, 2020).

El 'Sistema Inmunológico de la Piel' (SIP) incluye células residentes (como KC, células de Langerhans, fibroblastos, mastocitos, macrófagos, células endoteliales o leucocitos reclutados) y una amplia variedad de mediadores inflamatorios solubles AMP, citoquinas y quimioquinas. Este sistema permite el mantenimiento de la homeostasis cutánea y también, es responsable tanto de la activación como de la regulación de las reacciones inflamatorias normales y patológicas (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017; Nguyen & Soulika, 2019).

La búsqueda constante de la homeostasis cutánea, a través de este sistema de defensa altamente definido y organizado se divide en tres pasos principales: 1)

interacción del ecosistema cutáneo y la invasión de patógenos, 2) inicio de la respuesta inmune y 3) memoria inmunológica (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017).

1) Interacción del ecosistema cutáneo y la invasión de patógenos

La piel es un ecosistema complejo y dinámico colonizado por aproximadamente unos 10^{12} microorganismos, incluyendo bacterias, hongos y virus conocidos como microbiota cutáneo (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017). Los microorganismos que componen el microbiota de la piel se extienden desde su superficie hasta las capas más profundas en la dermis y el tejido adiposo dérmico. Estos microorganismos se clasifican como microorganismos residentes y transitorios (cada individuo tiene una firma única y específica de microbiota cutánea encontrada durante la infancia y estabilizada durante la edad adulta) (Kirchner, Lei, & MacLeod, 2020). Estas coexisten en equilibrio, jugando un papel fundamental en la protección de la salud y la homeostasis cutánea, con un papel importante en la maduración y regulación de la inmunidad cutánea (explicado en la FIGURA 9) (Chen, Fischbach, & Belkaid, 2018; Zhou, y otros, 2020).

Este equilibrio puede verse perturbado por alteraciones en las comunidades microbianas de la piel, ya que a menudo patógenos comensales compiten con la microbiota por el espacio y nutrientes. Cuando esto ocurre existe un desequilibrio negativo conocido como “disbiosis”. La disbiosis puede conducir a múltiples trastornos cutáneos (Zhou, y otros, 2020). En vista de esto, el análisis de los

componentes de la microbiota de la piel y en sus enfermedades, es crucial para definir el papel de los microbios comensales y el tratamiento a ejecutar (Kirchner, Lei, & MacLeod, 2020)

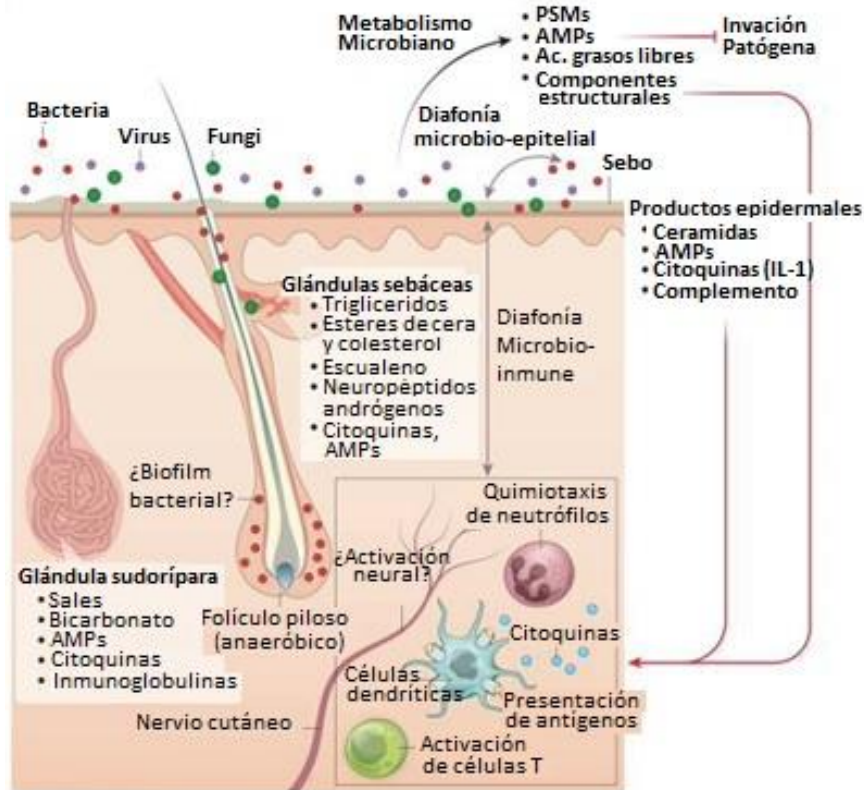


FIGURA 9: Interacción entre la microbiota cutánea y la piel

Diversos microbios (virus, hongos y bacterias) cubren la superficie de la piel y las estructuras asociadas (folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas), formando biopelículas en algunos sitios. Estos microbios metabolizan proteínas y lípidos del huésped y producen moléculas bioactivas, como ácidos grasos libres, péptidos antimicrobianos (AMP), modulinas solubles en fenol (PSM), componentes de la pared celular y antibióticos. Los que actúan sobre otros microbios para inhibir la invasión de patógenos, sobre el epitelio huésped para estimular mediadores inmunológicos derivados de KCs, como el complemento y la IL-1, y sobre las células inmunitarias de la epidermis y la dermis. A su vez, los productos hospedantes y la actividad de las células inmunitarias influyen en la composición microbiana de la piel (Chen, Fischbach, & Belkaid, 2018). Figura extraída y modificada de Chen, Fischbach, & Belkaid (2018).

El efecto simbiótico protector de la microbiota cutánea puede convertirse en un oponente dañino y devastador del SIP, lo que lleva a la disbiosis responsable de la génesis de la infección y/o el desarrollo de enfermedades cutáneas. Hay varias causas que inducen el cambio desde el equilibrio conocido como simbiosis a disbiosis. Por ejemplo, una tolerancia inmune modificada y una homeostasis microbiana interrumpida, como lesiones cutáneas (por ejemplo una herida abierta, quemaduras, picaduras de insecto o el uso de catéteres clínicos), lavado extenso, desregulación hormonal, entre otros factores (como el uso de antibióticos, cosméticos y alteraciones del estado de salud como un resfriado común) o predisposición/alteración genética pueden debilitar la piel (Kirchner, Lei, & MacLeod, 2020).

La disbiosis es un desencadenante importante de trastornos inflamatorios agudos o crónicos, como la dermatitis atópica, el acné y la rosácea (Zhou, y otros, 2020). Un ejemplo de esto es la bacteria '*Staphylococcus aureus*' (*S. Aureus*), ya que coloniza asintóticamente a más del 30% de los individuos en condiciones de estado estacionario, con una tasa de colonización relativamente baja y niveles de detección bajos, lo que indica que las bacterias potencialmente patógenas que colonizan la piel de individuos sanos están influenciadas por la comunidad microbiana comensal (Zhou, y otros, 2020). Este patógeno produce a las toxinas delta (δ), que son pequeños péptidos que se dirigen a una amplia variedad de células inmunitarias durante la infección, como leucocitos polimorfonucleares humanos, monocitos y macrófagos (Hodille, y otros, 2016;

Zhou, y otros, 2020). Este tipo de toxina tiene la capacidad de degradar membranas, formando poros transitorios, que causan la lisis y muerte celular, además, en células inmunes promueven su de-granulación (Nakamura, y otros, 2013; Pozzi, y otros, 2015). Estas toxinas se han relacionado con trastornos cutáneos, con respuestas alérgicas locales como es la dermatitis atópica (DA) y el lupus eritematoso sistémico (LES), así también, se ha visto que impiden la cicatrización y causan deterioro de la barrera epitelial (Zhou, y otros, 2020).

- Respuesta inmune

La respuesta inmune está dada por la **respuesta inmune innata**, la que responde directa y rápidamente frente a patógenos extraños, activando sistemas de reconocimiento y mecanismos efectoros (FIGURA 10). Las principales células inmunitarias innatas son macrófagos, células dendríticas y células asesinas naturales (NK), que expresan una amplia variedad de Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRP), incluidos los receptores TLR, receptores de lectina de tipo C (CLR), entre muchos otros. También expresan proteínas citosólicas como receptores similares al gen I inducibles al ácido retinoico (RIG-I) y receptores similares a la NOD (NLR), entre otros (Takeuchi & Akira, 2010).

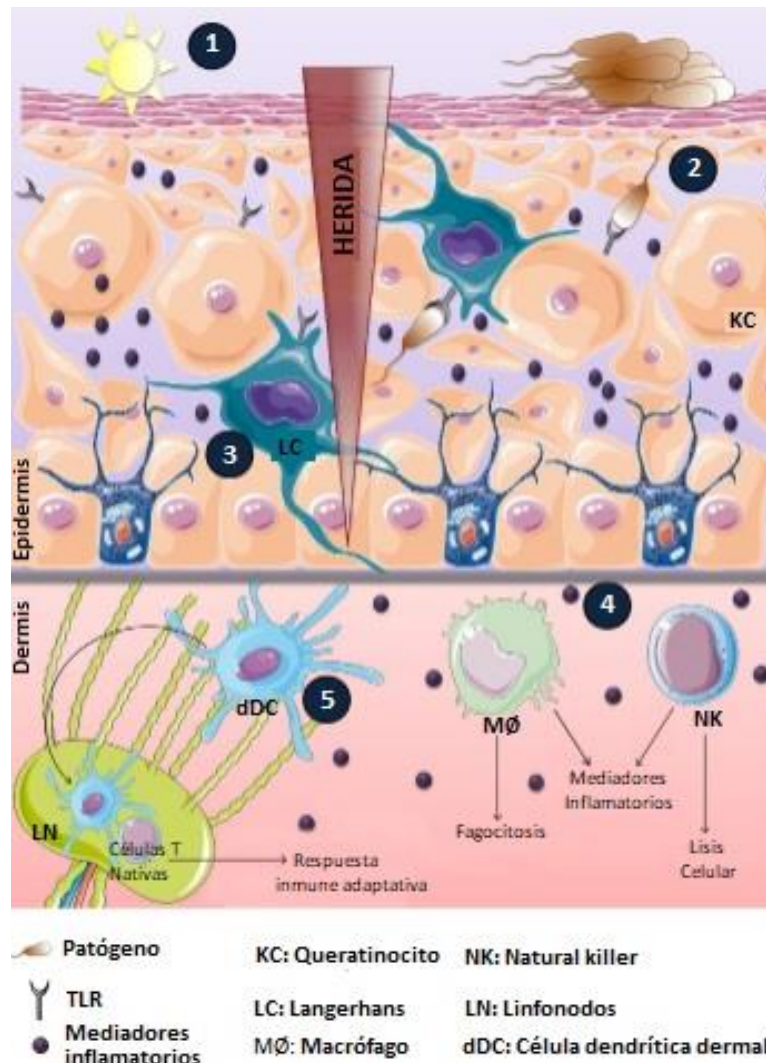


FIGURA 10: Inicio de la respuesta inmune cutánea primaria

La piel es una barrera inmunológica primaria para el entorno externo. Sin embargo, los patógenos pueden acceder directamente al interior del huésped a través de heridas en la piel y superando la flora normal (1). Las células portadoras de TLR (KC y LC) reconocen patógenos y establecen una respuesta inmune altamente coordinada: producción antimicrobiana para neutralizar el patógeno (2), secreción de mediadores inflamatorios para alertar a las células inmunitarias (3), activación de células inmunitarias innatas como células asesinas naturales (NK) para inducir la lisis celular y/o fagocitosis como macrófagos para engullir patógenos (4), y maduración de DC dérmicos que migran a ganglios linfáticos drenantes para respuestas primarias de células T (inmunidad adaptativa) (5). Figura extraída y modificada de Abdallah, Mijouin, & Pichon (2017).

Los RRP mejor caracterizados son la familia TLR compuesta por 11 y 12 miembros en humanos y ratones, respectivamente. Los TLR detectan una amplia gama de PAMP y estructuras microbianas conservadas, incluyendo LPS, peptidoglicano, flagelina y ligandos de ácidos nucleicos, entre otros (Piipponen , Li, & Landen, 2020; Yu & Liu, 2021). La señalización de los TLR se caracteriza por la activación de vías de señalización intracelulares que convergen en factores transcripcionales, dentro de los cuales se cuenta al factor de transcripción "factor nuclear kappa B (NF- κ B)" (ver BOX VI) y a la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) a través de proteínas adaptadoras, que incluyen al factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88), la proteína adaptadora tipo MyD88 (TIRAP/Mal), los IFN- β inductor de adaptador que contiene dominio TIR (TRIF) y la molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM) (Kaisho & Akira, 2006). En consecuencia, los genes involucrados en las

BOX VI: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B)

NF- κ B representa una familia de factores de transcripción inducibles, que regula una gran variedad de genes involucrados en diferentes procesos de las respuestas inmunes e inflamatorias. Esta familia está compuesta por cinco miembros estructuralmente relacionados, incluidos NF- κ B1 (también llamado p50), NF- κ B2 (también llamado p52), RelA (también llamado p65), RelB y c-Rel, que media la transcripción de genes diana por unión a un elemento de ADN específico, potenciador de κ B, como varios hetero u homodímeros. Las proteínas NF- κ B normalmente son secuestradas en el citoplasma por una familia de proteínas inhibitoras, que incluye miembros de la familia I κ B y proteínas relacionadas caracterizadas por la presencia de repeticiones de anquirina.

La activación de NF- κ B implica dos vías de señalización principales, las vías canónica y no canónica, ambas importantes para regular las respuestas inmunes e inflamatorias a pesar de sus diferencias en el mecanismo de señalización. Una función bien reconocida de NF- κ B es la regulación de las respuestas inflamatorias. Además de mediar la inducción de varios genes proinflamatorios en células inmunes innatas, NF- κ B regula la activación, diferenciación y función efectora de las células inflamatorias. No es sorprendente que la activación desregulada de NF- κ B sea un sello distintivo de las enfermedades inflamatorias crónicas (Sun, 2012) (Liu T. , Zhang, Joo, & Sun, 2017).

respuestas inflamatorias (un panel de AMP, citoquinas y quimioquinas) como IL-6, TNF- α , IL-8 e IL-12 están regulados positivamente. El entorno inflamatorio resultante estimula a las células vecinas a producir más mediadores inflamatorios y atrae a las células inmunitarias innatas al sitio estresado. Estas células reclutadas inducen la producción de ERO y especies reactivas de nitrógeno (ERN) las que promueven la lisis celular, la fagocitosis y estimulan las defensas autónomas celulares, como la apoptosis, para así eliminar a los invasores (Takeuchi & Akira, 2010; Bangert, Brunner, & Stingl, 2011).

En la piel, uno de los primeros sensores de invasión de patógenos son los KCs. Los KCs son los iniciadores de la respuesta inmune ya que pueden detectar estímulos externos inespecíficos como rayos UV, productos químicos, así como también, pueden detectar pequeños motivos moleculares específicos presentes en bacterias y otros microorganismos o PAMP (Piipponen , Li, & Landen, 2020). Los KC detectan una amplia gama de ligandos microbianos a través de varios RRP, incluidos los TLR, CLR, RIG-I (Piipponen , Li, & Landen, 2020). Los TLR presentes en su superficie son TLR1, 2, 3, 4, 5, 6 y 9 que se expresan de manera constitutiva o inducible en los KCs (FIGURA 11) (Olaru & Jensen, 2010; Piipponen , Li, & Landen, 2020).

La naturaleza de la respuesta inmune depende del estímulo. Por ejemplo, los rayos UV y las sustancias químicas activan vías de señalización pro-inflamatorias dependiente del inflamasoma, que conduce a la secreción de IL-1 β , mientras que una respuesta inmune tras la activación de la vía PAMP-TLR induce la

producción de los interferones de tipo 1 (IFN-1) (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017).

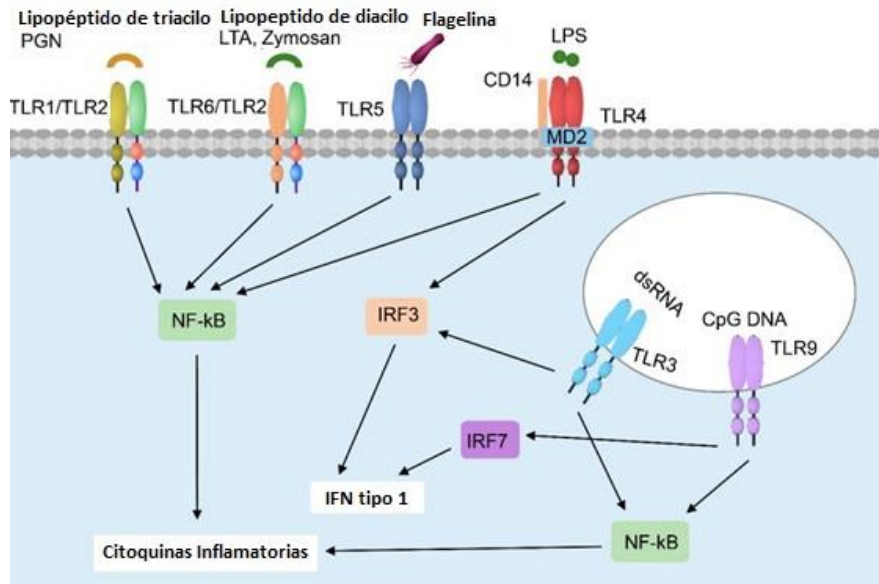


FIGURA 11: Vía de señalización mediada por TLR en queratinocitos

Los receptores TLR1, 2, 4, 5 y 6 están presentes en la membrana celular, mientras que TLR3 y 9 residen en los compartimentos intracelulares de los queratinocitos. TLR2 reconoce una amplia gama de PAMP, incluyendo lipopéptido de triacil (en combinación con TLR1), lipopéptido de diacil (en combinación con TLR6), peptidoglicano (PGN), ácido lipoteicoico (LTA) y Zymosan. TLR5 reconoce la flagelina, mientras que TLR4 reconoce los lipopolisacáridos (LPS), que es ayudado por dos grupos de proteínas accesorias de diferenciación (CD14) y factor de diferenciación mieloide 2 (MD2). TLR3 y TLR9 residen en la membrana endosómica y reconocen el ARN de doble cadena (dsRNA) y el ADN CpG no metilado, respectivamente. Tras la estimulación, estos TLR activan la vía de señalización del factor nuclear kappa-cadena de luz-potenciador de las células B activadas (NF-κB) para inducir la expresión de citoquinas inflamatorias. TLR3 y TLR4 también pueden activar el factor regulador de los interferón 3 (IRF3), mientras que TLR9 activa el factor regulador de los interferón 7 (IRF7) para inducir la expresión de IFN-1 (Piipponen , Li, & Landen, 2020). Figura extraída y modificada de Piipponen , Li, & Landen (2020).

Entre otros tipos celulares incluidos en la respuesta inmune están los fibroblastos, quienes interactúan con los KCs a través de su comunicación con las células cercanas a través del sistema paracrino y autocrino, modulando así los niveles de MMP-2, MMP-9 y a sus inhibidores, lo que resulta en una mejor calidad de curación en una etapa tardía del proceso de cicatrización de heridas. Por lo tanto,

el diálogo entre los fibroblastos y los KCs a través de las citoquinas juega un papel fundamental en la generación de inmunidad cutánea. Al mismo tiempo, las células de Langerhans (LC) entran en contacto con patógenos invasores de la piel, ya que son las primeras células inmunitarias involucradas en la respuesta al daño (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017).

El resultado óptimo de la inmunidad innata es eliminar patógenos y evitar que ocurran infecciones. Para este propósito los macrófagos, controlan la respuesta inmune en tres fases. Durante la primera fase, el macrófago reconoce los fragmentos (Fc) de inmunoglobulina G (IgG) unido a los microbios a través del receptor FcγR que conduce a la destrucción de patógenos mediante la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la fagocitosis. Alternativamente, los microbios recubiertos con el C3b del complemento, son identificados por macrófagos con la ayuda del receptor del complemento C3bR, que conduce a su lisis o fagocitosis. En la segunda fase, los macrófagos secretan mediadores pro-inflamatorios, incluidos las ERO y el óxido nítrico, así como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . La duración de esta fase pro-inflamatoria depende del equilibrio entre la capacidad del microorganismo para sobrevivir y la capacidad de los macrófagos para eliminarlos (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017). Finalmente, la última fase está destinada a suprimir la inflamación y mejorar la eliminación de los cuerpos apoptóticos e implica la activación de mecanismos antiinflamatorios desencadenados por la producción de TGF- β , mediadores lipídicos y la participación de macrófagos M2 (Piipponen , Li, & Landen, 2020).

Por otra parte, cuando la inmunidad y la señalización innatas son insuficientes para eliminar un patógeno y resolver la invasión de patógenos, la **respuesta inmune adaptativa** entra en acción (FIGURA 12) (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017).

A diferencia de la inmunidad innata, el sistema inmunológico adaptativo proporciona una respuesta más tardía, pero sumamente específica. Una característica única de la inmunidad adaptativa es su capacidad para generar memoria, proporcionando una respuesta más rápida y efectiva en caso de un posterior desafío por el mismo microbio. Este tipo de respuesta consiste en reacciones humorales y celulares generadas por los linfocitos B y T, respectivamente. Las células T son las principales contribuyentes a la protección de la barrera cutánea. Se encuentran junto a las vénulas papilares y debajo de la unión dermo-epidermal, así como adyacentes a apéndices cutáneos en la dermis. Las activaciones adaptativas de las células T se generan a través de la interacción del receptor de células T (TCR) con antígenos libres o unidos al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHCII) expresado en la superficie de APC como macrófagos y células dendríticas. Este encuentro induce a los linfocitos T a diferenciarse y multiplicarse (expansión clonal que ocurre en nódulos linfáticos y tejidos inmunes) para convertirse en células efectoras (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017).

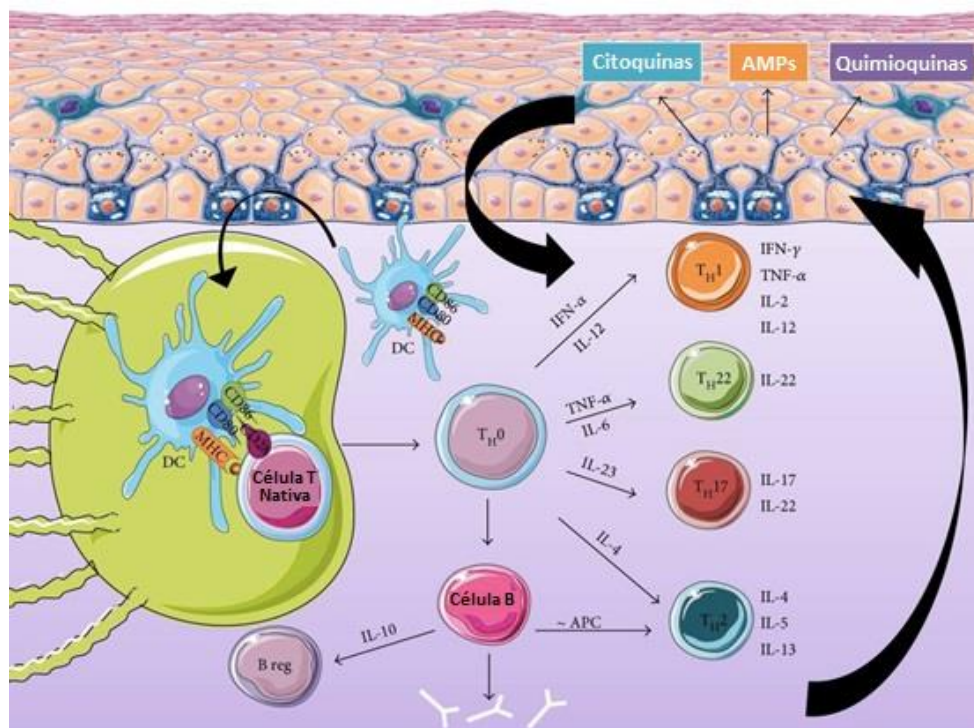


FIGURA 12: Principales actores de la respuesta inmune adaptativa

El sistema inmunológico adaptativo monta una respuesta inmune más fuerte y específica del antígeno cuando la respuesta inmune innata no elimina los patógenos. La primera fase consiste en la activación de células presentadoras de antígenos como los DC que permiten su migración a los ganglios linfáticos donde preparan las células T no sensibles. Las células T activadas migran de nuevo al sitio de la infección, donde inducen inmunidad mediada por células y humoral causando la liberación de mediadores por las células inmunitarias presentes en el sitio de la infección. El entorno citoquínico resultante estimula a las células epidérmicas, principalmente a los KC, a liberar más mediadores que activan y mantienen la respuesta inmune dérmica. Por lo tanto, se forma un bucle de retroalimentación positiva. DC: células dendríticas; KC: queratinocitos; TH: ayudante T; MHC: clase de histocompatibilidad mayor; IFN: interferón; EC: grupo de diferenciación; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017). Figura extraída y modificada de Abdallah, Mijouin, & Pichon (2017).

La activación de las células T nativas requiere dos señales proporcionadas por las APC. Las APC migran dentro de los ganglios linfáticos donde se encuentran con células T, proporcionando la primera señal, que es la unión del TCR con el MHCII que contiene al antígeno. La segunda señal es la unión de la molécula co-estimuladora CD28 expresada en células T con la co-estimuladora B7-1 (CD80)

o B7-2 (CD86) expresadas en la APC. Por último, la tercera señal es la secreción de moléculas solubles pro o anti inflamatorias (dependiendo de la respuesta requerida) por parte de la APC, las cuales se unen a sus receptores respectivos, expresados en las membranas plasmáticas de los linfocitos T. Estas 3 señales, inducen la diferenciación, especialización y expansión clonal o multiplicación de las células T, las cuales luego emergen desde los nódulos linfáticos a circulación, para ir a atacar a los antígenos presentes en los microbios y que las APC contenían en sus MHCII (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017).

Los linfocitos T residentes y circulantes en la piel son reconocidos por su capacidad para detectar una amplia gama de antígenos, debido a su capacidad para reorganizar las secuencias de las secciones que codifican para TCR. Existen dos tipos de células T, células $\alpha\beta T$ y células $\gamma\delta T$, que difieren entre si según la estructura de su TCR. Las células T están compuestas por dos subpoblaciones diferentes los $CD8^+$ y $CD4^+$ (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017). Las células T $CD4^+$ reconocen los péptidos antigénicos presentados por las moléculas MHC-II en APC. Por otro lado, los linfocitos T $CD8$ también conocidos como linfocitos T citotóxicos (CTL), son responsables de la lisis celular a través de la secreción de enzimas (perforinas y granzimas) que alteran la membrana de las células diana. Las células T $CD4^+$ o linfocitos T helper (TH), son esenciales para inducir la respuesta inmune humoral (anticuerpos) y para regular la respuesta celular de los CTL (Trinchieri, 2003).

Las células TH se diferencian en dos subconjuntos las TH1 y TH2. Esta diferenciación depende del entorno citoquímico y de la naturaleza del antígeno proveniente de parásitos, virus, bacterias, hongos y organismos extracelulares o desde moléculas propias intracelulares. Los macrófagos y DC liberan IFN- α e IL-12 para estimular la respuesta TH1, lo que resulta en la secreción de IFN- γ y linfoquinas, las que a su vez reclutan a células fagocíticas para eliminar a los patógenos (Trinchieri, 2003). La polarización hacia TH2 depende de la liberación de IL-4 por las células T CD4+ vírgenes, esta respuesta es importante contra organismos grandes como los helmintos. Para esta respuesta, los TH2 liberan citoquinas como IL-4, IL-5 e IL-13, las que promueven la acción de los eosinófilos y mastocitos. Consecuencias graves ocurren cuando se altera el equilibrio entre TH1 y TH2. El TH1 puede estar asociado con autoinmunidad y enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis, mientras, que el TH2 puede conducir a enfermedades alérgicas como la dermatitis atópica (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017). Recientemente, fueron identificadas dos poblaciones de células CD4+: TH17 y TH22. Los APC liberan la citoquina IL-23 que induce la diferenciación hacia TH17 células que producen principalmente IL-17 e IL-22 promoviendo la inmunidad contra diversas infecciones fúngicas y bacterianas (Weaver, Hatton, Mangan, & Harrington, 2007). La diferenciación hacia TH22 es promovida por TNF- α e IL-6 liberados por las APC, y son células T circulantes que producen IL-22 pero no IL-17 e IFN- γ . Después de que el daño cutáneo ha sido reparado y el patógeno eliminado el SIS mantiene en memoria la naturaleza del antígeno, es

decir, en caso de una segunda exposición al patógeno, la respuesta inmune será más rápida y efectiva (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017).

- Memoria inmunológica

Para lograr memoria inmunológica, las células T que pertenecen al subconjunto de células T de memoria, llegan a la piel después del desafío por patógenos y se mantienen como poblaciones residentes. Persisten en el tejido gracias a factores de crecimiento suministrados por KCs y otras células residentes de la piel. De hecho, las células T de la piel en un estado no patológico representan, casi el doble del número de células T en la circulación. Esta enorme cantidad de células T residentes en la piel es necesaria para la inmuno-vigilancia de la barrera cutánea. Por lo tanto, existe una combinación de linfocitos T de memoria, y de células T provenientes de la recirculación (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017).

Watanabe y sus colaboradores desarrollaron un modelo de xenoinjerto (trasplante de tejido de otra especie) de piel que les permitió identificar cuatro poblaciones distintas de células T de memoria: dos subconjuntos residentes (memoria efectora (T_{EM}) y memoria residente (T_{RM})) y dos subconjuntos en recirculación (memoria migratoria (T_{MM}) y memoria central (T_{CM})), estos subconjuntos se pueden distinguir por su localización y actividades funcionales (Watanabe, y otros, 2015). T_{EM} son los primeros actores durante una respuesta inmune y se caracterizan por expresar altos niveles de marcadores de membrana CD44 y carecer de moléculas de adhesión celular y citoquinas como L-selectina

y CCR7 respectivamente, impidiéndoles ser células T circulantes, permitiendo que se encuentren en tejidos no linfoides. Ejercen una función efectora inmediata y secretan citoquinas principalmente IFN- γ y citoquinas pro-inflamatorias que inducen esta respuesta T_H1 , T_H17 y T_H22 . Sin embargo, estos T_{EM} desaparecen una vez que la infección se resuelve dejando el lugar para T_{CM} . En contraste con T_{EM} , los T_{CM} expresan altos niveles de L-selectina, CCR7, antígeno de linfocitos cutáneos (CLA) y CCR4, los que permiten su migración en ambas direcciones, ya sea a los ganglios linfáticos o a la piel. También pueden producir citoquinas IL-2 y T_H2 (IL-4 e IL-13). Curiosamente, tras la re-exposición, las T_{CM} persistentes se activan en los ganglios linfáticos donde proliferan ampliamente y se convierten en fenotipo T_{EM} para asegurar una respuesta inmune local apropiada y eficaz. Por lo tanto, los T_{CM} juegan un papel clave en el mantenimiento de una memoria inmunológica duradera (Watanabe, y otros, 2015; Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017).

Algunos estudios describen un nuevo y poderoso subconjunto de células T de memoria residentes (T_{RM}) que permanecen en los tejidos después de la infección, preparadas ante el eventual reencuentro con el antígeno. Tienen una función efectora más potente que las células T circulantes, y tienen propiedades de proliferación limitadas. El fenotipo de T_{RM} es bastante similar al de T_{EM} . La eficacia de los T_{RM} en proporcionar una inmunidad local rápida inmediata y altamente protectora no se comprende completamente (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017).

Hay dos subconjuntos de T_{RM} que incluyen células $CD103^+$ que están enriquecidas en la epidermis con una mayor producción de $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$ e $IL-22$; y las $CD103^-$ células, presentes en la dermis con una función efectora menor. Se consideran un producto intermedio en la producción de citoquinas entre T_{CM} y T_{EM} (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017). Recientemente, Watanabe y colaboradores, definió un nuevo subconjunto de células T recirculantes, las T_{MM} que son CLA^+ , $CCR7^+$ y $L\text{-selectina}^-$, que recirculan entre la piel y los ganglios linfáticos. No obstante, dado que carecen de $L\text{-selectina}$, se sospecha que estas células residen en la piel después de la resolución de la infección (Watanabe, y otros, 2015).

En resumen, la activación de la respuesta inmune y la protección contra las infecciones inicialmente está gatillada por los RRP, quienes son expresados en las membranas y citosol de las células inmunes, reconocen y discriminan señales propias de las producidas por agentes microbianos para proteger al organismo y, activar ante el compromiso del tejido (Cheng, y otros, 2020). Una de las señales de daño que frecuentemente es sensada y discriminada son los ácidos nucleicos. La detección de daño y patógenos a través de sensores de ácido nucleico es un principio que define la inmunidad innata. Por ejemplo, la presencia de ADN exógeno sirve como un elemento crucial de la inmunidad en muchos organismos (Decout, Katz, Venkatraman, & Ablasser, 2021), orquestando las respuestas inmunológicas de protección y así, evitar la pérdida de la homeostasis en los

tejidos expuestos y la puesta en riesgo de todo el organismo (Cheng, y otros, 2020).

Hoy en día el reconocimiento de ácidos nucleicos se atribuye a distintos RRP, entre ellos TLR, receptores similares a AIM-2 (ALR) y en los últimos años se ha atribuido fuertemente a la expresión del receptor cíclico GMP-AMP sintasa (cGAS) y su estimulador efector de señalización descendente de genes de interferón (STING), así como los componentes moleculares y la regulación de esta vía (Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019; Cheng, y otros, 2020).

Vía de señalización cGAS-STING y elementos de protección del sistema inmune

La detección de daños es un mecanismo de supervivencia importante que está presente en la vida (Gallucci & Maffei, 2017; Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019). Existen varios mecanismos que permiten el reconocimiento de daño y en presencia de un agente invasor (microorganismos). Los mecanismos de sensaje de daño están presentes en plantas como mamíferos (Gallucci & Maffei, 2017). En los mamíferos se pueden encontrar en células inmunes y no inmunes, a través de la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (RRP) (Gallucci & Maffei, 2017).

El ADN puede ser un mecanismo productor de daño o un agente que indique la presencia de microorganismos, ya que puede derivar de patógenos extracelulares o intracelulares, de células del huésped y/o mitocondrias dañadas (Gallucci & Maffei, 2017; Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019; Cheng, y otros, 2020; Zhou, y otros, 2020). Como señal de peligro endógena, el ADN alerta sobre una lesión (como en las heridas), actuando como un patrón molecular asociado a daño (DAMP) (Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019); en este caso, la compartimentación del ADN es fundamental para separar su función homeostática de su función como DAMP (Cheng, y otros, 2020; Zhou, y otros, 2020). Ya que, la presencia de ADN fuera del núcleo o de las mitocondrias desencadena una respuesta como DAMP, a través de la activación receptores específicos de ADN (RRP) en el citoplasma y en el compartimento endosómico.

Paralelamente, el ADN exógeno, también es reconocido por los RRP y en este caso, alerta sobre la presencia de un organismo extraño, actuando como un patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) (Gallucci & Maffei, 2017; Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019; Zhou, y otros, 2020).

El reconocimiento de los ADN por parte de los RRP es independiente de su origen PAMP o DAMP. Usualmente los RRP se unen a el ADN mostrando o no especificidad de secuencia, y desencadenando las mismas vías de señalización y respuesta inflamatoria río abajo, reclutando a fagocitos e incluso activando a sistemas como el inflamasoma (Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019).

Existe una gran variedad de RRP, entre ellos se incluyen a los TLR, CLR, RIG-I, NLR y los receptores similares al melanoma 2 (AIM2) (ALR) (Yu & Liu, 2021).

Los TLR y CLR son receptores asociados a la membrana, mientras que los RLR, NLR y ALR son sensores de nucleótidos citosólicos. Hay cuatro ALR principales, todos pertenecientes a los miembros de la familia de proteínas que contienen dominios de pirina e HIN (PYHIN) identificados en humanos, incluyendo AIM2, proteína 16 inducible por interferón (IFI16), proteína X inducible por interferón (IFIX) y antígeno de diferenciación nuclear mieloide (MNSA) (Yu & Liu, 2021). En particular, a diferencia de otros sensores de ADN que estimulan la producción de los interferones, la activación de AIM2 en macrófagos desencadena la formación de un complejo multiproteico llamado inflamasoma (Swanson, 2017; Dunphy, y otros, 2018).

Los RRP mencionados son específicos del tipo celular o secuencia de ADN (Decout, Katz, Venkatraman, & Ablasser, 2021). Sin embargo, en la última década, la GMP-AMP cíclica (cGAMP) sintasa (cGAS) se identificó como uno de los sensores de ADN citosólico más importantes ya que se reconoce como el sensor de ADN citosólico universal (Yu & Liu, 2021).

cGAS el sensor universal del ADN

La enzima cGAS es miembro de la familia nucleotidil transferasa (NTasa) y es una proteína reconocida como sensora universal de ADN citosólico. Esto es debido a que reconoce y se une a el ADN de una manera independiente de su secuencia, pero dependiente de su longitud en varios tipos de células (Yu & Liu, 2021). De hecho, a mayor longitud de las cadenas de ADN, la actividad enzimática de cGAS es mayor (Tao, Zhou, & Jiang, 2016; Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019; Ablasser & Hur, 2020).

Esta proteína, se expresa en un amplio espectro de células del organismo humano, así como en otras especies como los murinos. Sin embargo, el cGAS humano y el de ratón son evolutivamente divergentes, ya que son evolutivamente divergentes en relación a sus secuencias aminoacídicas. Aun así, las estructuras de los complejos cGAS-ADN homólogos de mamíferos proporcionan un modelo de importancia crítica para el reconocimiento del ADN (Zhou, y otros, 2018). En el ser humano, cGAS se expresa en células del sistema inmunológico (como macrófagos) y en células de las barreras físicas de nuestro organismo como la

piel (Hopfner & Hornung, 2020; Wan, Jiang, & Hao, 2020). La ubicación a nivel genómico del gen *mb21d1* que codifica para cGAS, se encuentra en el cromosoma 6q13 y codifica una proteína de 522 aminoácidos y de 59 kDa (Tao, Zhou, & Jiang, 2016; Ablasser & Hur, 2020; Yu & Liu, 2021). A nivel celular, por muchos se consideró una proteína de dominio citosólico, sin embargo, hoy es conocido que también se encuentra como proteína de membrana periférica que reside principalmente en la membrana plasmática de macrófagos humanos y de ratón (Barnett, y otros, 2019). La asociación de membrana está mediada por un dominio de unión a fosfoinositoles en el N-terminal, que interactúa selectivamente con el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PI(4,5)P₂), un lípido residente en la membrana plasmática. Por lo que cGAS es encontrada tanto en la membrana plasmática unida a PIP(4,5)P₂, como en el citosol y a nivel nuclear en su forma activa (Barnett, y otros, 2019) (Briard, Place, & Kanneganti, 2020) (Hopfner & Hornung, 2020). Al unirse al ADN, cGAS sufre un cambio conformacional hacia un estado activo como se observa y se describe en la FIGURA 13 (Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019). Una vez activo (unido al ADN), a partir de ATP y GTP citoplasmático, cGAS produce al segundo mensajero dinucleótido cíclico GMP-AMP (cGAMP) (Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019).

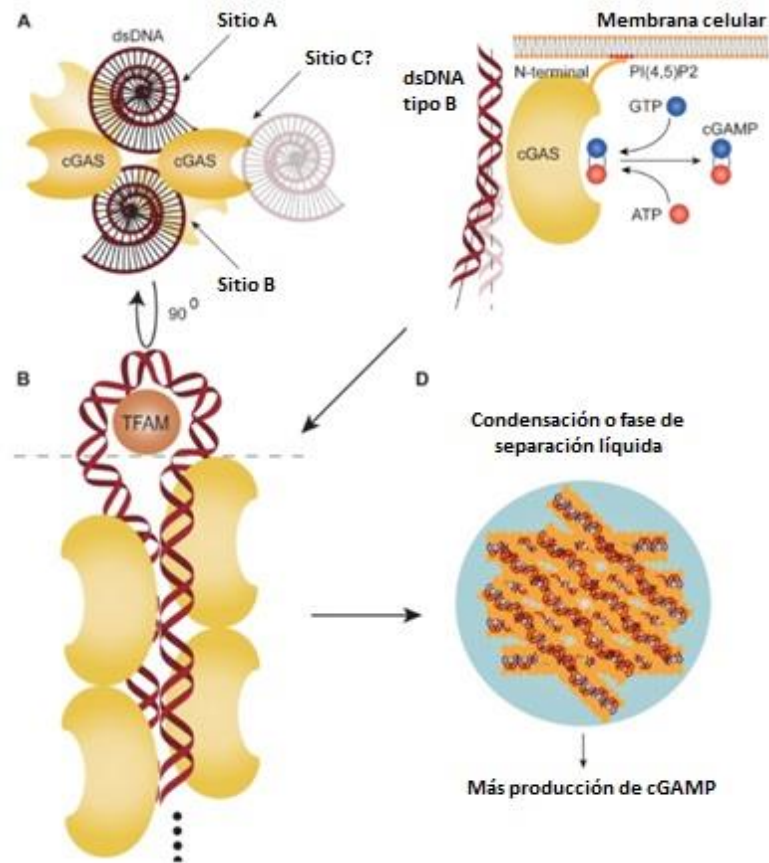


FIGURA 13: cGAS, reconocimiento del ADN citosólico y producción de cGAMP

(A) cGAS tiene dos sitios de unión al ADN en lados opuestos de la zona catalítica (sitio A,B) y un sitio de unión al ADN propuesto en el dominio catalítico de la síntesis cíclica-GMP-AMP (cGAS) (sitio C). (B) Múltiples moléculas de cGAS se unen a dos ADN de doble cadena para formar una oligomerización. El factor de transcripción mitocondrial A (TFAM) puede doblar el ADN en una estructura en forma de U y promover la polimerización. (C) cGAS reconoce ADN de tipo B. En los seres humanos, el residuo de interfaz de ADN cGAS del sitio A afloja la interacción del ADN con la curva del ADN para una unión más conveniente con el siguiente cGAS adyacente. cGAS cataliza GTP y ATP para sintetizar monofosfato de guanosina cíclico-adenosina monofosfato. La cola N-terminal se une a la membrana celular, asociándose con fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato [PI (4,5)P2]. (D) La acumulación del complejo cGAS-ADN pasa por una separación en fase líquida y se condensa en gotas en forma de gel. (Wan, Jiang, & Hao, 2020)

cGAMP un dinucleótido cíclico

Tras la activación de cGAS y su interacción con ATP y GTP, se produce el dinucleótido cíclico (CDN) cGAMP (Cai, Chiu, & Chen, 2014; Tao, Zhou, & Jiang,

2016). Los CDN son compuestos heterocíclicos sintetizados por ciclasas o NTasas que actúan como segundos mensajeros, su origen proviene desde la señalización celular rudimentaria entre bacterias (Zaver & Woodward, 2020). En un contexto evolutivo mayor y en el ser humano, cGAMP funciona igualmente como un segundo mensajero endógeno (Cai, Chiu, & Chen, 2014; Tao, Zhou, & Jiang, 2016; Kuriakose & Kanneganti, 2017). Es de carácter único a razón de que tiene inusuales enlaces fosfodiéster mixtos entre el grupo 2'-hidroxilo de GMP y el 5'-fosfato de AMP, así como, entre el 3'-hidroxilo grupo de AMP y el 5'-fosfato de GMP, que dan el origen a su isómero 2'3'-cGAMP (Paludan & Bowie, 2013; Cai, Chiu, & Chen, 2014; Tao, Zhou, & Jiang, 2016; Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019; Zhou, y otros, 2020). Tradicionalmente, la isoforma de cGAMP tras su formación, migra a través del citoplasma y se une a la proteína sensora de CDN, STING, activándolo y permitiendo un cambio conformacional que genera la formación de dímeros, tetrámeros y oligómeros de orden superior (Paludan & Bowie, 2013; Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019; Zhou, y otros, 2020). A través de estos cambios conformacionales, STING se activa y río abajo promueve la expresión de la respuesta inflamatoria mediada por IFN (FIGURA 14) (Tao, Zhou, & Jiang, 2016; Swanson, 2017; Motwani, Pesiridis, & Fitzgerald, 2019; Zhou, y otros, 2020).

Entre las actividades de cGAMP, destaca una función no tradicional o no canónica. Esta es inducir una respuesta inflamatoria a través de la activación del inflamasoma (Swanson, 2017). Este proceso está dado por la activación del

sensor de ADN: AIM2, y del inflamasoma de tipo NLRP3, que facilita el montaje y la activación del complejo inflamasoma independiente del adaptador STING (Kuriakose & Kanneganti, 2017). Por lo que cGAMP, coordina la respuesta de defensa e inflamación a través de las vías de IFN por medio de la activación de STING, y la activación del inflamasoma a través de AIM2 (Swanson, 2017).

STING un sensor de Dinucleótidos Cíclicos

La proteína STING, es una molécula de señalización conocida por su papel esencial en el control de la transcripción de genes de defensa, principalmente a través de la estimulación de genes de IFN y citoquinas pro-inflamatorias (Barber, 2015). Se expresa tanto en células de tipo endotelial como epitelial y también en células hematopoyéticas, células T, macrófagos y células dendríticas (DC), donde se incluyen las células dendríticas plasmocitoides (pDC) (Ishikawa, Ma, & Barber, 2009).

La proteína STING se caracteriza por ser de tipo dimérico con ubicación a nivel de transmembrana en el RE (Barber & Ishikawa, 2008) y, está compuesta de 379 aminoácidos con una masa molecular de ~ 40 kDa (Barber & Ishikawa, 2008) y es codificada por el gen TMEM137, que en humanos puede tener 5 variantes que difieren en la capacidad de inducir señalizaciones río abajo (Yi, y otros, 2013). La función de STING es actuar como un sensor directo de CDN, entre los cuales se incluye cGAMP y otros CDN bacterianos como GMP dicíclico y AMP dicíclico, por

lo que contribuye tanto en la respuesta antiviral como a la antibacteriana (Sintim, Mikek, Wang, & Soreshjani, 2019).

Específicamente, su ubicación a nivel celular varía según su estado activo o inactivo. En su estado de reposo, STING se une a la proteína de interacción estromal residente de RE-1 (STIM1), que contribuye a su retención en el RE (Cheng, y otros, 2020). La unión a cGAMP interrumpe las interacciones entre STING y STIM1, activándolo e iniciando así la translocación de STING desde el RE hacia el aparato de Golgi, a través del compartimento intermedio de RE-Golgi (ERGIC). Además, la unión a cGAMP desencadena la liberación de la cola C-terminal (CTT) de STING y la polimerización de los dímeros STING. El CTT liberado, recluta a la quinasa de unión a TANK (TBK1), mientras que la polimerización de los dímeros STING promueve la trans-autofosforilación y, por lo tanto, la activación de TBK1. TBK1 activado fosforila el residuo de Serina 366 de STING en su CTT, lo que permite el reclutamiento del factor regulador 3 de IFN (IRF3). TBK1 fosforila al IRF3 reclutado, el que luego dimeriza y se transloca al núcleo para promover la transcripción y posterior expresión de los IFN tipo I (Murthy, Robinson, & Kumar, 2020). Por otra parte, después de la activación por STING, TBK1 y su homólogo I κ B quinasa ϵ (IKK ϵ) conducen a la activación del complejo IKK, quien activa al factor nuclear de transcripción κ B (NF- κ B). NF- κ B sinergiza su actividad con la de IRF3 para inducir mayores niveles de IFN tipo I y de otras citoquinas de carácter pro-inflamatorio (FIGURA 14) (Yum, Li, Fang, & Chen, 2021).

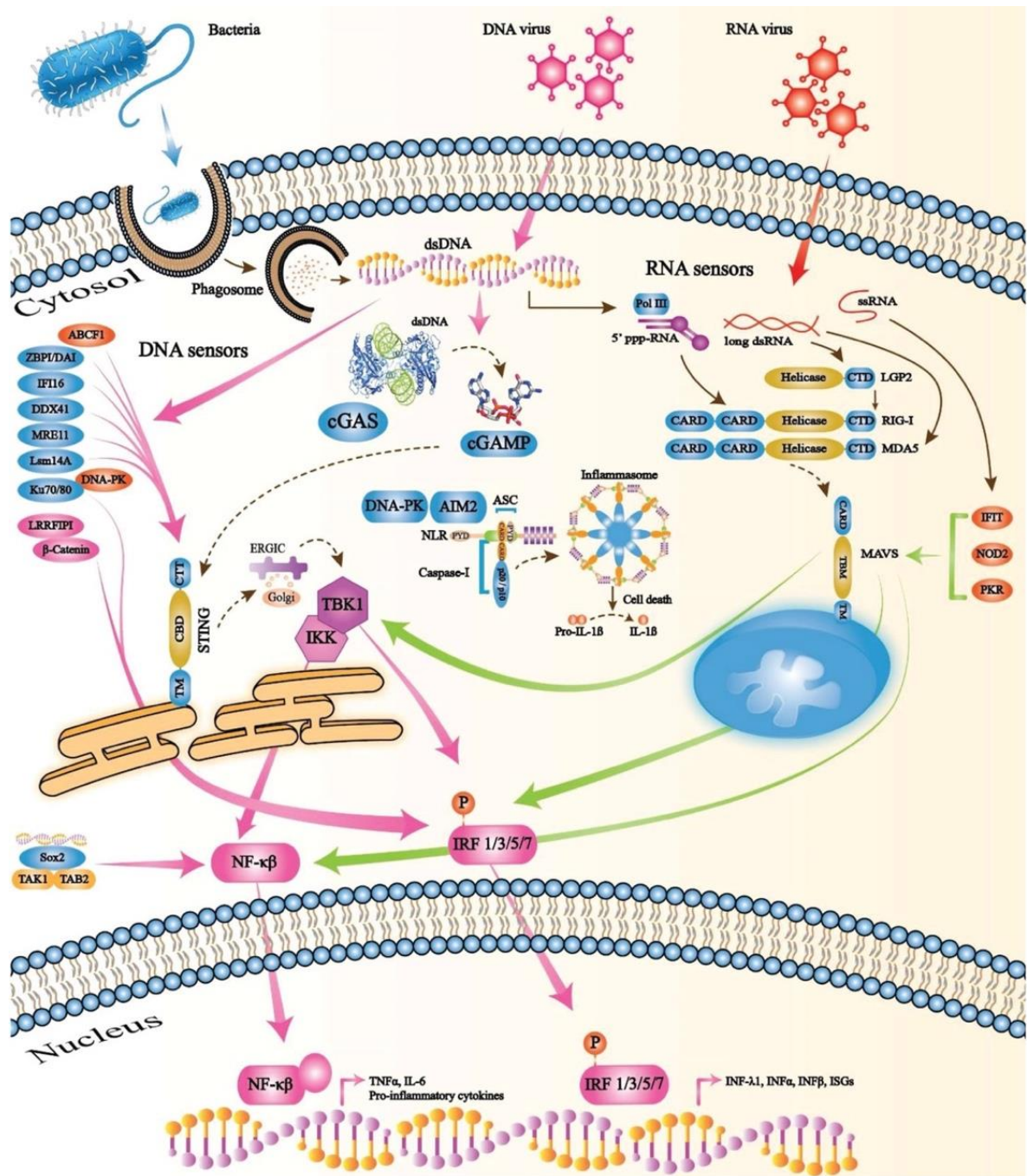


FIGURA 14: Vía de señalización cGAS-STING

Inicialmente, los ácidos nucleicos (es decir, ARNs, dsRNA y ADN) presentados por virus, bacterias y células huésped deterioradas son filtrados y reconocidos por sensores de ADN en el citosol. Durante la infección, los ácidos nucleicos extraños son reconocidos por receptores RLR, no RLR y cGAS. cGAS tras el reconocimiento del DNA citoplasmático, produce al segundo mensajero cGAMP. Posteriormente, cGAMP se une a STING quien se dimeriza y sale del RE hacia el Golgi. Luego, STING experimenta una oligomerización y palmitoilación y luego se une a

TBK1 para formar un complejo. Luego TBK1 fosforila de forma paralela a IRF3 y a I κ B kinasa (IKK). IKK fosforila al inhibidor de NF κ B (I κ B), para generar la liberación de NF κ B. Posteriormente, ambos factores de transcripción, IRF3 y NF κ B traslocan al núcleo y generan la transcripción de IFN-1 y citoquinas inflamatorias, respectivamente (Saeed, Ruan, Guan, J, & Ouyang, 2020). Paralelamente, la vía cGAS-STING interactúa con otras vías sensibles al ADN y su papel en la supervivencia celular AIM2. AIM2 puede ser activado por cGAMP y formar un inflamasoma, desencadenando en consecuencia la producción de interleucina (IL)-1 y la piroptosis. El estimulador del tráfico de genes de interferón (STING) al lisosoma rompe la membrana lisosómica, lo que resulta en eflujo K⁺ y activación del inflamasoma NLRP3, lo que conduce a la piroptosis (Wan, Jiang, & Hao, 2020). Imagen extraída y modificada de Saeed, Ruan, Guan, J, & Ouyang, (2020).

Los IFN de tipo I (IFN-1) corresponden a los IFN α e IFN β , que son una familia de citoquinas esenciales para la respuesta inmune del huésped, contra infecciones virales y bacterianas, debido a su capacidad para limitar la replicación viral y promover la activación inmune (González-Navajas, Lee, David, & Raz, 2012). Por lo cual tienen un rol fisiológico de importancia, guiando a las células inmunitarias innatas y adaptativas para que ejerzan sus funciones como mecanismo de defensa del huésped y de esta manera velan por la homeostasis de los tejidos y del organismo (González-Navajas, Lee, David, & Raz, 2012; Ivashkiv & Donlin, 2014). Los IFN-1 son producidos por todas las células nucleadas, sin embargo, se expresan preferentemente por un tipo de células de la piel, las pDC.

Las pDC producen grandes cantidades de IFN-1 en el reconocimiento mediado por TLR7 y TLR9 del ARN viral, y por el ADN localizado en los compartimentos endosomales producto de la fagocitosis de virus invasores (Conrad & Gilliet, 2012). Los IFN-1 no se expresan en piel sana, pero se inducen rápidamente en piel infectada con infiltración de pDC, así como en heridas cutáneas comunes. Esto es debido a que reclutan a las pDC. Así mismo, se ha visto que los IFN-1

inician respuestas inflamatorias locales y aceleran la re-epitelización de heridas cutáneas (Conrad & Gilliet, 2012).

Dados los efectos que produce la activación de esta vía, los mecanismos de regulación de esta cobran relevancia. En este sentido la vía de señalización cGAS-STING está altamente regulada principalmente por 4 mecanismos: 1) La degradación de ADN citosólico; 2) La regulación de cGAS a nivel transcripcional, epigenético y por modificaciones postraduccionales; 3) Regulación de la actividad y ubicación de cGAMP; y, 4) Por la modificación de STING a nivel postraducciona, degradación del tráfico y afinidades vinculantes con el cGAMP (Chen, Sun, & Chen, 2016). Mecanismos que no serán abordados en detalle en esta sección, sin embargo, pueden ser hallados en el trabajo de Chen, Sun, & Chen (2016).

El papel multi-efector de la vía de señalización cGAS-STING

La mayor función de la vía cGAS-STING que ha sido mencionada hasta aquí es la regulación de las respuestas antimicrobianas, sin embargo, actualmente es conocido que su importancia va más allá de esto, cumpliendo papeles reguladores en la reparación del ADN, la muerte, la respuesta antitumoral y la senescencia celular, así como en la disfunción mitocondrial, entre otras como la resistencia de las células oncológicas a tratamientos (Gao, y otros, 2020).

Dependiendo de diferentes amenazas endógenas y exógenas, las células tienen 3 destinos diferentes: (1) Restaurar y volver a la función normal si las amenazas

se eliminan con éxito; (2) Ingresar la senescencia si el daño es persistente, pero es tolerable; (3) Someterse a apoptosis o necroptosis si el daño está fuera de control (Gao, y otros, 2020). La vía de señalización cGAS-STING participa en la regulación de estos 3 destinos, por lo tanto, su regulación adecuada es vital para la mantención de la función celular y su sobrevivencia (Galluzzi, y otros, 2018) (Gao, y otros, 2020).

En este sentido y según las alteraciones morfológicas el proceso de muerte celular programada se clasifica en diferentes subtipos, apoptosis, autofagia, necroptosis y muchos otros (Galluzzi, y otros, 2018). En la apoptosis, por una parte, se ha visto que la vía cGAS-STING participa en el reconocimiento y respuesta frente al ADN propio proveniente de células apoptóticas o necróticas (Chen, y otros, 2018) (Sze, y otros, 2013). De hecho, se ha demostrado que IRF3 puede unirse a los factores pro-apoptóticos como BAX/BAK, y formar un complejo para inducir la apoptosis, a través del aumento de volumen de los poros de la membrana mitocondrial, extruyendo su contenido (Sze, y otros, 2013). Además, se ha visto que STING también es activado, a través del reconocimiento del ADN liberado por la mitocondria, mediante la activación del factor p53 que es un modulador de la apoptosis conocido como PUMA. Este actúa permeabilizando la membrana mitocondrial y permitiendo la liberación o escape del ADN mitocondrial (ADNmt), a su vez este proceso regula eventos intermedios de señalización para la auto-fosforilación de moléculas efectoras de la necroptosis

como RIPK3/MLKL, en donde se inhiben las caspasas y se potencia la necroptosis (Chen, y otros, 2018).

Por otra parte, se ha visto que la sobreexpresión de STING en linfocitos T genera apoptosis, debido a que STING induce la transcripción de genes pro-apoptóticos dependientes de la proteína supresora de tumores p53, como Noxa y PUMA (entre otros) (Gulen, y otros, 2017). En contraste, en macrófagos y células dendríticas, STING no induce fácilmente la apoptosis. Por lo tanto, la inducción de la apoptosis mediada por la vía cGAS-STING es influenciada por el tipo de célula (Gulen, y otros, 2017).

Normalmente cuando ocurre apoptosis celular, la vía de señalización cGAS-STING no se activa, ya que se genera la inhibición de cGAS e IRF3 por parte de las caspasas efectoras, como la caspasa 3, 6 y 9 (Gao, y otros, 2020). Durante la permeabilización de la membrana mitocondrial externa (MOMP), en el proceso de apoptosis intrínseca, se libera ADNmt el que es reconocido por cGAS (Rongvaux, y otros, 2014). Este ADNmt puede estar oxidado, debido al estrés mitocondrial, lo que lo hace más resistente a la degradación por la exonucleasa TREX1, y de esta manera se facilita su acumulación en el citoplasma, gatillando la activación de la señalización mediada por STING con activación río abajo de NFκB (Gehrke, y otros, 2013).

Otra de las funciones observadas en esta vía, está en la reparación del daño al ADN, ya que se ha visto que cGAS transloca desde el citoplasma al núcleo, para interactuar con proteínas reparadoras, como PARP1, durante la ruptura de ADN

bicatenario y así, impedir la recombinación homóloga (Liu H. , y otros, 2018). Por lo tanto, cGAS además de actuar como un sensor citoplasmático, contribuye a la regulación de la reparación del ADN y a la respuesta ante el daño del ADN, promoviendo la muerte celular (Jiang, y otros, 2019).

Se suma a las funciones no canónicas de esta vía, la importante interacción entre cGAS-STING con células senescentes, ya que esta vía es un eje importante en las respuestas de senescencia celular e inflamación tras el reconocimiento del ADN propio (Hopfner & Hornung, 2020). La senescencia celular se define como un paro irreversible del ciclo celular a través de la señalización p53-p21 que ocurre cuando las células experimentan estrés. A pesar de que estas células no inician la replicación de su ADN, se mantienen como células metabólicamente activas y secretan proteasas, factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas con propiedades pro-inflamatorias (Dou, y otros, 2017; Yang, Wang, Ren, Chen, & Chen, 2017; Gao, y otros, 2020). Estas secreciones se denominan 'fenotipos secretores asociados a la senescencia' (SASP) y tienen efectos complejos en los comportamientos celulares, especialmente en el envejecimiento y la tumorigénesis (Gao, y otros, 2020). cGAS se une a los fragmentos de ADN de células senescentes y a través de esta vía activa la expresión de NFκB, quien desencadena la producción de SASP en estas células senescentes (Loo, Miyata, Tanaka, & Takahashi, 2020). El incremento de las SASPs por la vía la activación de la vía cGAS-STING se ha visto que es necesaria para el desarrollo del fenotipo senescente (Dou, y otros, 2017; Yang, Wang, Ren, Chen, & Chen, 2017; Loo,

Miyata, Tanaka, & Takahashi, 2020). De hecho, distintos estudios muestran que al suprimir la vía cGAS-STING o NFκB en ratones y células humanas suprime la expresión de genes inflamatorios asociados a la senescencia celular en respuesta al daño (Yang, Wang, Ren, Chen, & Chen, 2017; Gao, y otros, 2020). Finalmente, una de las funciones de gran interés investigativo de la vía cGAS-STING se encuentra en sus efectos en el cáncer, ya que la señalización defectuosa de cGAS-STING está estrechamente asociada con la oncogénesis, evasión inmune y metástasis tumoral (Woo, y otros, 2014). Los hallazgos le atribuyen un papel antineoplásico a cGAS en múltiples modelos de tumores de ratón, incluyendo neoplasias malignas de colon, cerebro, piel, páncreas, hígado, mama y células B (Ng, Marshall, Bell, & Lam, 2018). Estos efectos protectores se logran principalmente a través de respuestas inmunitarias inducidas por IFN y en algunos casos a través de la autofagia y por, sobre todo, por la detección del ADN propio dañado o mutado que es reconocido por cGAS (Gao, y otros, 2020).

En cuanto a la resistencia antitumoral, se sabe que la resistencia a los agentes dañinos del ADN es una causa importante de fracaso del tratamiento y malos resultados en oncología (Gao, y otros, 2020). Hayman y cols. (2021) identificaron reguladores no reconocidos de la supervivencia celular al utilizar un tratamiento con radiación ionizante, mediante una prueba de detección CRISPR-Cas9 del genoma completo. Se identificó a STING como un modulador intrínseco de la supervivencia de las células tumorales, dado que induce un programa transcripcional de la generación de ERO. La pérdida de STING altera la

homeostasis de ERO, reduciendo el daño al ADN lo que causa resistencia terapéutica. Hayman y cols., también demostraron que la activación farmacológica de STING, mejora los efectos de la radiación ionizante *in vivo*, proporcionando una justificación para las combinaciones terapéuticas de agonistas de STING y agentes dañinos para el ADN. Destacando el papel de STING más allá de su función canónica en la detección de CDN y daño al ADN, sino que como un regulador de la homeostasis de las ERO. La pérdida de STING conduce a un aumento de las ERO con un mayor metabolismo de estas especies, lo que se traducen entonces en una mayor resistencia terapéutica frente a los agentes antineoplásicos dañinos para el ADN (Hayman, y otros, 2021).

Entre otros de los multi-efectos de la vía cGAS-STING, en los últimos cinco años de forma incipiente, se ha visto que esta vía tiene efectos en tejidos epiteliales como la piel y como gran motivo de interés en esta revisión se describen individualmente estos hallazgos a continuación.

Función de la vía de señalización GAS/STING en la piel:

La vía cGAS-STING, se expresa en células de la piel como KCs, DC, fibroblastos y células macrófagas (Barber, 2015; Almine, y otros, 2017; Scumpia, y otros, 2017; Li, Wilson, & Kiss-Toth, 2017; Guo, y otros, 2021). Por lo que se puede presumir que esta vía influye en la homeostasis, protección e indemnidad de la piel.

Parte de los mecanismos en que se ha evidenciado la intervención de cGAS-STING en la piel es a través de la respuesta inflamatoria de la piel, la migración celular en el cierre de heridas y estados patológicos cutáneos (Liu, y otros, 2014; Almine, y otros, 2017; Mizutani, Kanbe, Ito, & Seishima, 2019; Hile, Gudjonsson, & Kahlenberg, 2020; Piipponen, Li, & Landen, 2020).

Mizutani y colaboradores en el año 2020, publicaron un estudio que demostró que la activación de STING mediante la estimulación de un tratamiento tópico con cGAMP, influye en la capacidad de migración y regeneración celular en heridas. Esto lo hicieron a través de la inducción de heridas cutáneas en la región subescapular derecha e izquierda de la piel de ratones, donde analizaron por medio de seguimiento fotográfico, la migración celular y la regeneración de las heridas (Mizutani, Kanbe, Ito, & Seishima, 2019).

En este estudio también se determinó que, la expresión de IFN- β y factores quimiotácticos como CXCL10 y CCL2 en los sitios de la herida tratados con cGAMP, fueron mayores en comparación con el control. La administración de anticuerpos bloqueantes para el receptor de los IFN-1 (IFNR) o anti-IFNR, en conjunto con el anticuerpo anti-CXCR3 retrasó la regeneración de heridas cutáneas lograda previamente por cGAMP. Concluyendo que el tratamiento tópico con cGAMP acelera la cicatrización de las heridas cutáneas, mediante una mayor activación de STING y un consecuente aumento en la expresión de IFN- β en las zonas de las heridas (Mizutani, Kanbe, Ito, & Seishima, 2019).

La señalización de los IFN-1 son un importante mediador de las respuestas antivirales y la activación inmunitaria en la piel. Este tejido cutáneo mantiene una respuesta basal de tipo INF en la epidermis, dado que los KCs los expresan de forma constitutiva para desencadenar su respuesta de manera inmediata si es necesario y altos niveles de IFN producen un alza en las quimioquinas CXCL9 y CXCL10 (Hile, Gudjonsson, & Kahlenberg, 2020). Sin embargo, en la piel sana su expresión se mantiene en concentraciones bajas (Klaeschen, Wolf, Brossart, Bieber, & J, 2017; Hile, Gudjonsson, & Kahlenberg, 2020). El desequilibrio en la respuesta de tipo IFN-1 se observa en enfermedades como las interferenopatías, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, psoriasis, alopecia areata y vitíligo, entre otras. Enfermedades que se caracterizan por presentar alteraciones cutáneas (Hile, Gudjonsson, & Kahlenberg, 2020). Entre otras enfermedades con características clínicas de inflamación sistémica y dérmica, se encuentran aquellas con mutaciones que implican la ganancia de función de STING, las que pueden inducir notablemente la producción exacerbada de los IFN β y citoquinas inflamatorias (Liu, y otros, 2014), como en el síndrome vascular y pulmonar (VAPS), el lupus y la enfermedad inflamatoria “vasculopatía asociada a STING en la infancia” (SAVI) (Liu, y otros, 2014). A pesar de que, bajo estos antecedentes, se observa una tendencia que relaciona la expresión de alteraciones dérmicas con respuestas de tipo IFN y citoquinas inducidas por estos, no existe evidencia sustentable que las relacione (Zhou, y otros, 2020).

Es por esto que, los efectos que la vía cGAS-STING en la piel abren una brecha de investigación por su relación con los trastornos dermatológicos. Más adelante en esta revisión, se aborda y discute esta posible relación con las dermatopatologías.

Especies reactivas de oxígeno, balance y daño oxidativo

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son un conjunto de especies de alta reactividad química, producidas por el metabolismo aeróbico fisiológico normal (Sies & Jones, 2020; Akhigbe & Ajayi, 2021). Estas especies, son sustancias necesarias para el correcto funcionamiento celular y su homeostasis, por ejemplo, regulan estados pro-inflamatorios, y cumplen un papel importante en la señalización celular, por ejemplo como segundos mensajeros, favoreciendo la comunicación celular, induciendo mecanismos de supervivencia o apoptosis, promoviendo la reparación de tejidos y manteniendo la homeostasis (Alfadda & Sallam, 2012; Ndiaye, Nihal, Wood, & Ahmad, 2014; Lushchak, 2014; Santo, Zhu, & Li, 2016). Además, desempeñan un importante rol en la defensa inmune y el tono vascular (Alfadda & Sallam, 2012; Ndiaye, Nihal, Wood, & Ahmad, 2014).

Sin embargo, las ERO también contribuyen a la fisiopatología de enfermedades crónicas inflamatorias como enfermedades de la piel, cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer, entre otras (Pisoschi & Pop, 2015; Santo, Zhu, & Li, 2016).

Las ERO pueden ser de tipo radicalarias, caracterizadas por poseer un electrón desapareado en el último orbital, lo que hace que sean altamente inestables, muy reactivos y de vida media muy corta. O bien, ser de tipo no radicalarias, obtenidas de productos intermedios de la reducción del oxígeno y con capacidad pro-oxidante (Alfadda & Sallam, 2012; Kehrer & Klotz, 2015; Santo, Zhu, & Li, 2016).

La reactividad de estas moléculas disminuye y se estabiliza, al reaccionar con cualquier molécula capaz de disminuir su inestabilidad y reactividad, entre estas se encuentran algunos componentes celulares como carbohidratos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y sus derivados (Yang, Bazhin, Werner, & Karakhanova, 2013). Cuando la ERO inicial disminuye su reactividad al oxidar a otra molécula, el ERO inicial gana estabilidad reduciéndose. Sin embargo, la nueva molécula inestable y oxidada, gana reactividad, promoviendo así una cadena de reacciones de oxido-reducción (REDOX) buscando la estabilidad química (FIGURA 15) (Pisoschi & Pop, 2015; Phaniendra, Jestadi, & Periyasamy, 2015; Khan, Kumar-Garg, Kumar-Singh, & Tinku, 2018).

Las principales ERO generadas en sistemas biológicos son: anión superóxido (O_2^-), radical hidroxilo (OH^\bullet), peroxinitrito ($ONOO^-$), oxígeno singlete (1O_2) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (FIGURA 15) (Cooke, Olinski, & Evans, 2006; Alfadda & Sallam, 2012; Ndiaye, Nihal, Wood, & Ahmad, 2014; Santo, Zhu, & Li, 2016).

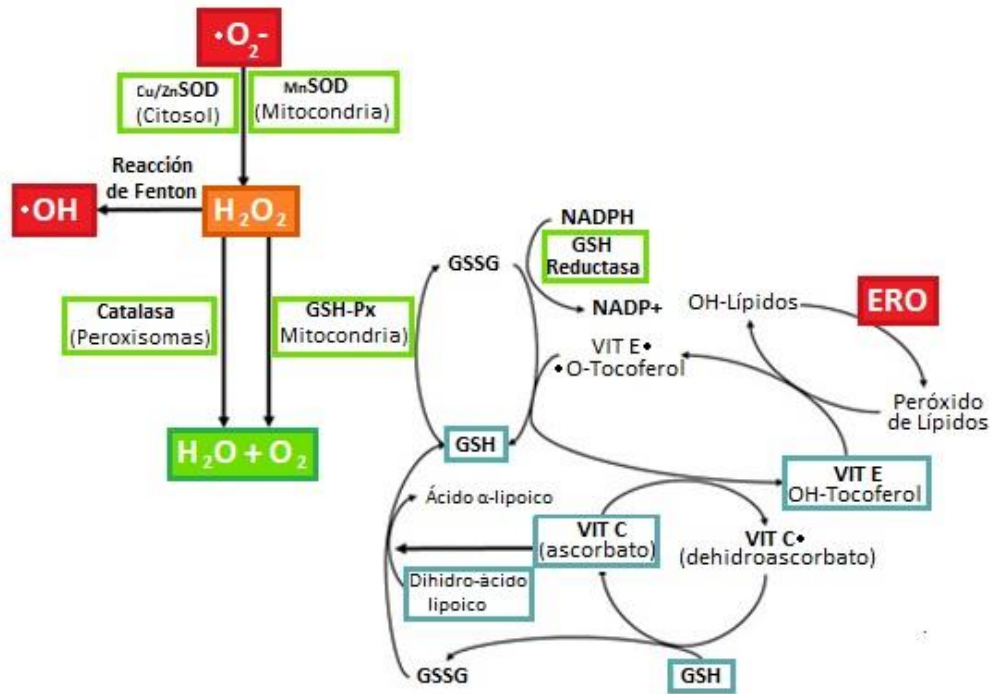


FIGURA 15: Mecanismo de interacción entre las ERO y la defensa AOX
 Figura extraída y modificada de Kurutas (2016).

Estas ERO se producen fisiológicamente prácticamente por todo tipo de células como subproductos de procesos celulares como el metabolismo y actividades enzimáticas (Kehrer & Klotz, 2015).

Fuentes generadoras de Especies Reactivas de Oxígeno

Las fuentes generadoras de ERO son diversas, tanto a nivel exógeno como endógeno. A nivel exógeno, se encuentran fuentes como radiación ionizante y no ionizante, el ozono, humo del tabaco, contaminantes ambientales, pesticidas, metales pesados, entre otros (Santo, Zhu, & Li, 2016). Sin embargo, la mayor

producción de ERO se encuentra a nivel endógeno, a través de distintos componentes celulares como se muestra y ejemplifica a través de un modelo de células de la piel en la FIGURA 16.

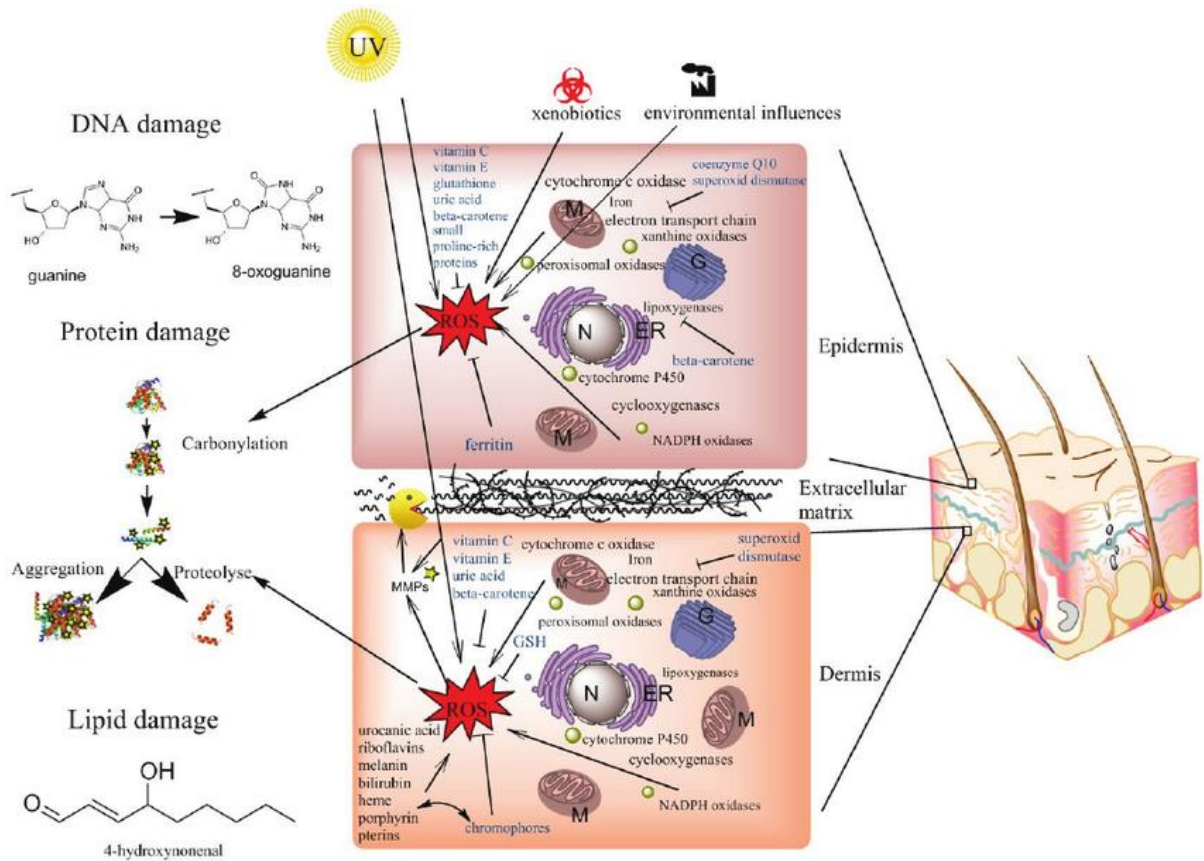


FIGURA 16: Esquema de la interacción entre diferentes fuentes de ERO y los sistemas antioxidantes en la piel

Las fuentes ERO de esta imagen se ejemplifican en letras negras: citocromo c oxidasa, cadena transportadora de electrones, iones de hierro, xantina oxidasa, oxidasa peroxisomales, lipoxigenasas, citocromo P450, ciclooxigenasas, NADPH oxidasas, radiación UV, xenobióticos y varios cromóforos que conducen a ROS. Los ejemplos de sistemas antioxidantes se dan en letras azules: vitamina C y E, GSH (glutatión), peroxidasas GSH, ácido úrico, betacaroteno, SOD (superóxido dismutasa), CoQ10 (coenzima Q) y ferritina. Simbología: (M) mitocondrias, (ER) retículo endoplásmico, (N) núcleo y (G) aparato Golgi. Figura extraída y modificada de Rinnerthaler, Bischof, Streubel, Trost, & Richter, 2015.

Una de las principales fuentes de producción de ERO en la célula, corresponde a la mitocondria (FIGURA 17) (Santo, Zhu, & Li, 2016; Sies & Jones, 2020). Esto se debe a que la mitocondria tiene la función de generar la energía para el uso y supervivencia de la célula. Proceso que se realiza a través de un fenómeno denominado fosforilación oxidativa, que utiliza la energía liberada por la oxidación de los nutrientes para producir energía en forma de ATP (Alberts, y otros, 2015). La fosforilación oxidativa tiene lugar en la membrana interna de la mitocondria, donde se ubican los complejos de proteínas que forman la cadena transportadora de electrones (CTE) (Ma, Zhao, & Turk, 2012). La formación de ERO en la mitocondria ocurre en la CTE, donde el O_2^- es producido en la membrana mitocondrial interna a través de la enzima nicotinamida adenina dinucleótida (NADH) deshidrogenasa, explicado en detalle en la FIGURA 17 (Ma, Zhao, & Turk, 2012; Alberts, y otros, 2015; Akhigbe & Ajayi, 2021).

También se pueden encontrar ERO en el retículo endoplasmático, en peroxisomas, específicamente en reacciones catalizadas por metales de transición y por enzimas oxidasas, como la Xantina Oxidasa (XO), la Óxido Nítrico Sintasa (NOS) y la Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH) Oxidasa (NOX), entre otras (Sies & Jones, 2020).

Los hábitos y el modo de vida del ser humano también participan en la promoción o no de la formación de ERO, entre estos hábitos se encuentran la mantención de ciclos circadianos y hábitos saludables como actividad física, ausencia del

hábito tabáquico y el tipo de dieta, entre otros. (Ndiaye, Nihal, Wood, & Ahmad, 2014; Kruk & Duchnik, 2014).

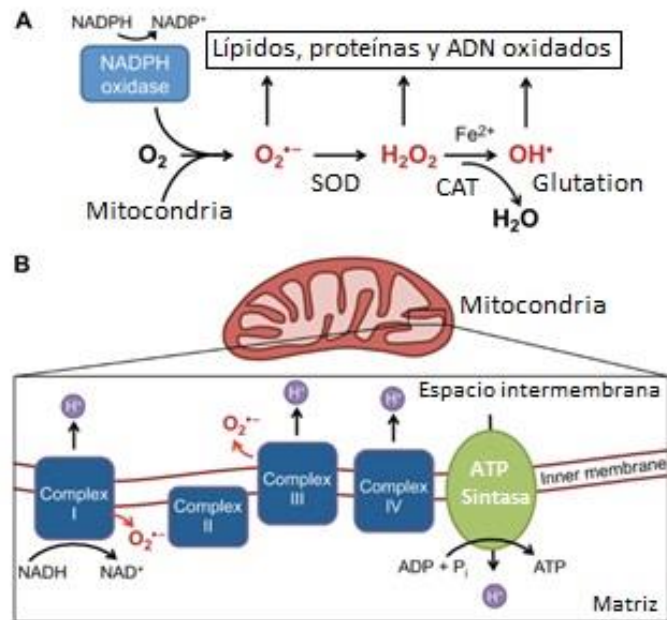


FIGURA 17: ERO en la cadena transportadora de electrones

Las ERO, en la CTE se producen tras el movimiento de electrones, que permite un bombeo de protones desde la matriz de la mitocondria hacia el espacio intermembranal, constituyendo una gradiente electroquímica. La fuerza protón-motriz que se genera de la acumulación de los protones, es posteriormente utilizada por la enzima ATP sintasa para la generación de ATP, ubicada al final de la CTE. El traspaso de electrones que se genera en la CTE se realiza por medio de sucesivas reacciones de óxido-reducción, desde el complejo I y II hasta llegar al complejo IV, donde se produce la reducción de una molécula O₂ a H₂O. Bajo condiciones normales, se produce la salida de electrones desde los complejos I y III de la cadena transportadora de electrones de la mitocondria. Esta fuga de electrones reacciona con O₂ y generan O₂^{•-}, que puede ser convertido rápidamente por la enzima SOD manganeso (SODmn) en la matriz, o SODcobre/zinc (Cu/Zn) en el espacio intermembranoso, en H₂O₂, un compuesto menos tóxico, pero altamente difusible a través de distintos compartimentos celulares (Alberts, y otros, 2015). Figura extraída y modificada de FitnessGenes (2021).

Considerando lo anterior, la producción de radicales libres y ERO en la célula animal es inevitable. Normalmente, hay un equilibrio entre una formación de

radicales libres, ERO y mecanismos endógenos de defensa antioxidante (AOX) (Santo, Zhu, & Li, 2016; Sies & Jones, 2020).

Balance y Sistemas de defensa Antioxidante

Cuando las ERO son producidas en exceso, constituyen un riesgo para la célula dada la alta reactividad que tienen estas especies con biomoléculas constituyentes de la célula y su actividad como segundos mensajeros (Alfadda & Sallam, 2012; Akhigbe & Ajayi, 2021). Para garantizar que los niveles de ERO no se salgan de control, se regulan cuidadosamente y se mantienen bajo control mediante mecanismos fisiológicos de atrapamiento, bloqueo y eliminación de ERO, a través de una serie de enzimas AOX que se generan en el organismo (De la Fuente & Miquel, 2009; Ndiaye, Nihal, Wood, & Ahmad, 2014; Alfadda & Sallam, 2012).

Los antioxidantes son moléculas que pueden prevenir o neutralizar la actividad de los radicales libres, las ERO y/o la de sus intermediarios, al aceptar o donar electrones para eliminar la condición desapareada del radical o neutralizar a las ERO (Kurutas, 2016). Las moléculas antioxidantes pueden reaccionar directamente con los radicales reactivos y destruirlos, mientras que pueden convertirse en nuevos radicales libres que son menos activos, de larga vida y menos peligrosos que los radicales o especies que han neutralizado (Santo, Zhu, & Li, 2016; Sies & Jones, 2020).

En el sistema AOX se encuentran dos tipos de defensa, los AOX no enzimáticos y los AOX enzimáticos (Valko, y otros, 2007; Hamanaka & Chandel, 2010; Birben, Sahiner, Sackesen, Erzurum, & Kalayci, 2012).

El sistema antioxidante no enzimático, depende en su mayoría de la mantención de hábitos alimenticios saludables, ya que son obtenidos de la ingesta de alimentos como frutas, verduras y frutos secos entre otros (Griffiths, y otros, 2016). Ejemplos de estos AOX son ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), β -caroteno (vitamina A), el glutati3n (GSH) y compuestos polifen3licos (FIGURA 16) (Santo, Zhu, & Li, 2016; Kurutas, 2016).

Por otra parte, el sistema AOX enzimático, depende de la actividad del factor nuclear eritroide 2, conocido por sus siglas como NRF2 (Zhang, Davies, & Forman, 2015).. NRF2 es capaz de regular la expresi3n de las enzimas AOX como las enzimas super3xido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutati3n peroxidasa (GPx) y glutati3n reductasa (GR), entre otras (FIGURA 16) (Valko, y otros, 2007; Hamanaka & Chandel, 2010; Birben, Sahiner, Sackesen, Erzurum, & Kalayci, 2012; Kurutas, 2016).

NRF2, junto a prote3nas y mol3culas reguladoras con las que interactúa se ha convertido en un sistema y vía de seálalizacion, que promueve la defensa y supervivencia celular más importante en contra del EO y agentes t3xicos (Zhang, Davies, & Forman, 2015).

- **NRF2, un regulador de la defensa antioxidante enzimática y la respuesta inflamatoria**

En los mamíferos, el factor nuclear eritroide 2 (NRF2) asociado al sistema de proteína 1 (Keap1) evolutivamente corresponde a un mecanismo anti-estrés, es un sistema de defensa destinado a preservar la homeostasis celular (Ma Q. , 2013; Kasai, Shimizu, Tatara, Mimura, & Itoh, 2020). Un aumento de ERO conlleva a la activación de NRF2, este factor es un regulador maestro de múltiples enzimas antioxidantes (SOD, GPx, Grx, NADPH y otras como hemo oxigenasa-1 (HO-1), tiorreductasas (Trx), también modula el equilibrio oxidativo y detecta el estado del estrés oxidativo (EO) celular (explicado en el siguiente apartado). Esto lo hace estimulando la actividad de los componentes de la defensa antioxidante a través de su transcripción génica (Bellezza, Giambanco, Minelli, & Donato, 2018; Chao & Jian-Hui, 2021).

Curiosamente, NRF2 también regula la respuesta inflamatoria y esto no se atribuye solo a su función en la respuesta de defensa AOX, sino a que se ha demostrado que NRF2 posee un papel importante como regulador negativo de STING (Olagnier, y otros, 2018). Ya que al estar activado NRF2 disminuye la expresión de STING alterando la estabilidad de su ARN mensajero, lo que a su vez aumenta la susceptibilidad a infecciones. Y se ha visto que inductores de su actividad como el compuesto orgánico sulforafano, encontrado en algunos vegetales, son suficientes para reprimir la actividad de STING y su consecuente producción de IFN-1 (Olagnier, y otros, 2018).

En condiciones basales, NRF2 se encuentra ubiquitinado y secuestrado por la proteína Keap1 y la ligasa cullin-3 a nivel citoplasmático, para luego ser dirigido hacia la degradación proteosómica (FIGURA 18). La degradación de NRF2 se inhibe por la oxidación de Keap1. En un entorno de estrés oxidativo la interacción NRF2-Keap1 se regula de manera dosis dependiente, es decir, si NRF2 aumenta constitutivamente, la proteína keap1 se encontrará saturada y en cantidades insuficientes para mantener a NRF2 inhibido (Kasai, Shimizu, Tatara, Mimura, & Itoh, 2020; Chao & Jian-Hui, 2021). Cuando NRF2 está libre y recién sintetizado se transloca al núcleo, donde induce la activación transcripcional de genes diana. Para ello, NRF2 heterodimeriza con una de las pequeñas proteínas Maf y reconoce a los elementos de respuesta antioxidante (ARE), que son secuencias potenciadoras presentes en las regiones reguladoras de los genes diana de NRF2. Estos son alrededor de 500 genes que codifican proteínas que actúan como factores de equilibrio oxidativo, enzimas desintoxicantes, proteínas de respuesta al estrés y enzimas metabólicas (Bellezza, Giambanco, Minelli, & Donato, 2018; Chao & Jian-Hui, 2021).

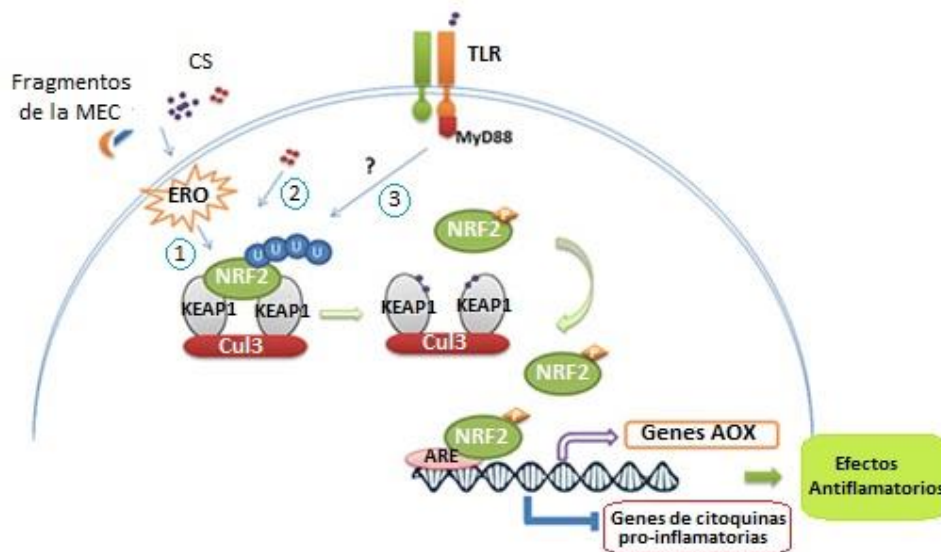


FIGURA 18: Mecanismo de activación y acción de NRF2

En condiciones homeostáticas, NRF2 es continuamente reprimido por el complejo Keap1-Cul3 y ubiquitinado. La exposición a sensibilizadores químicos (CS) activa la vía NRF2/Keap1 de diferentes maneras: (1) activación mediada por ERO resultante de la irritación CS y la degradación de la matriz extracelular (ECM), (2) modificación química directa de Keap1, (3) activación dependiente de TLR. Por lo tanto, las modificaciones en Keap1 conducen a la estabilización y fosforilación de Nrf2. Nrf2 se transloca luego al núcleo donde se une a secuencias ARE promoviendo la transcripción de genes AOX e inhibiendo la actividad transcripcional de varios genes que codifican citoquinas pro-inflamatorias.

Figura extraída y modificada de Helou, Martin, Pallardy, Chollet-Martin, & Kerdine-Römer, 2019.

Estrés y Daño Oxidativo

Cuando los niveles de ERO, superan las concentraciones fisiológicas de funcionamiento regular se genera “distrés”, conocido a nivel oxidativo como “estrés oxidativo (EO)”, generando y activando reacciones negativas en la célula como activación de procesos inflamatorios, daño oxidativo, alteraciones proliferativas, desarrollo de tumores, muerte celular, entre otros (Sies & Jones, 2020). Uno de los tipos celulares mal altamente afectados, son las células de la

piel debido a su exposición directa al ambiente y oxígeno molecular, por lo que el EO parecen inevitable en este órgano (Ndiaye, Nihal, Wood, & Ahmad, 2014). El EO se define como una serie de alteraciones que se producen debido a un desequilibrio entre la producción de ERO y AOX, a favor de las ERO y/o en contra de las respuestas homeostáticas de defensa AOX (Kehrer & Klotz, 2015). El equilibrio a favor de las sustancias pro-oxidantes conduce a una interrupción de la señalización REDOX y daño molecular (FIGURA 19)(Sies & Jones, 2020).

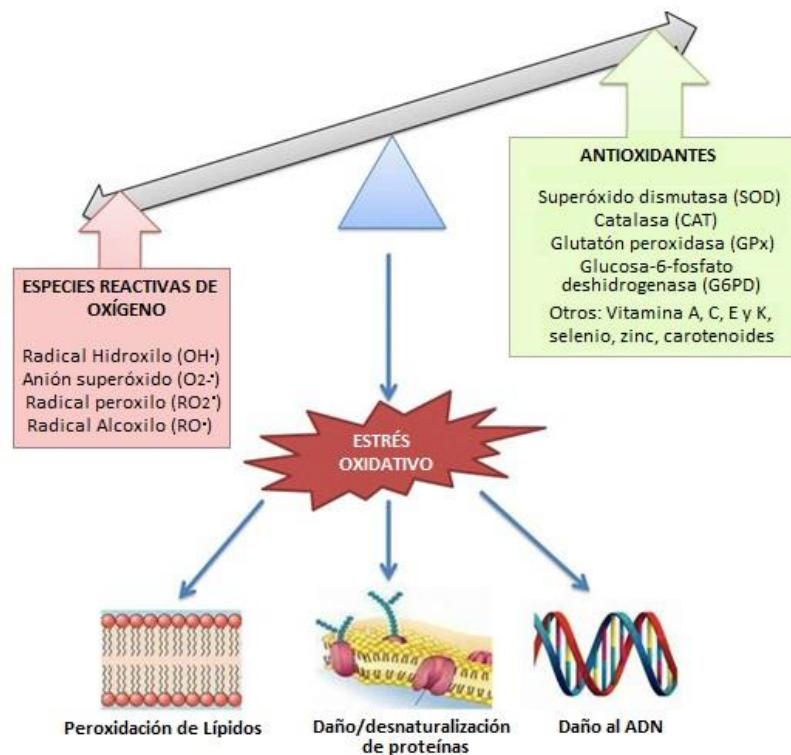


FIGURA 19: ERO y el daño a biomoléculas

El estrés oxidativo resultante de un desequilibrio entre la generación de ERO y el sistema antioxidante puede resultar en una serie de reacciones bioquímicas (iniciada por ERO) que alteran componentes importantes como proteínas, ADN (generando roturas de cadena simple y doble del ADN, enlaces cruzados de ADN y proteínas, ADN y aberración cromosómica), lípidos de membrana o incluso otras estructuras como colágeno y funciones como la mitocondrial, eventos que incluso puede causar la muerte celular (Sivaranjani, Rao, & Rajeev, 2013) (Kehrer &

Klotz, 2015; Pisoschi & Pop, 2015; Santo, Zhu, & Li, 2016; Baek & Lee, 2016). Figura extraída y modificada de (Akhigbe & Ajayi, 2021)

- Oxidación Lipídica: Las ERO a nivel lipídico inducen lipoperoxidación, que se considera el principal mecanismo de destrucción de la membrana y daño celular (Sivaranjani, Rao, & Rajeev, 2013). Alterando y modificando la función de la bicapa lipídica de la membrana celular (Kehrer & Klotz, 2015). La lipoperoxidación impacta en la capacidad de permeabilidad y señalización (inactivando receptores y modificando enzimas unidas a la membrana), provocando incluso la muerte celular (Ayala, Muñoz, & Argüelles, 2014; Niki, 2015; Kehrer & Klotz, 2015). En este proceso, los ácidos grasos poliinsaturados son oxidados por especies reactivas formando radicales peroxilo (LOO^\bullet) e iniciando una cadena de óxido-reducción (FIGURA 20) para finalizar en productos intermediarios como los hidroperóxidos lipídicos (LOOH), para producir epóxidos, compuestos carbonilos tales como el hexanal y 4-hidroxi-2-nonenal, cetonas, isoprostanos y aldehídos, como el malondialdehído (MDA), los cuales sirven como biomarcadores de este tipo de daño (Sivaranjani, Rao, & Rajeev, 2013; Ayala, Muñoz, & Argüelles, 2014).

Uno de los tejidos más afectados por la peroxidación lipídica es la piel, ya que en su composición es un tejido rico en lípidos tanto de origen sebáceo como epidérmico y, además, posee gran cantidad de ácidos grasos, los cuales en conjunto le confieren su característica de impermeabilidad. La oxidación de lípidos en la piel puede inducir diversos estados alterados y enfermedades, entre

ellas el foto-envejecimiento y el cáncer de piel (Niki, 2015). Los efectos del EO en la piel serán discutidos más adelante en este trabajo

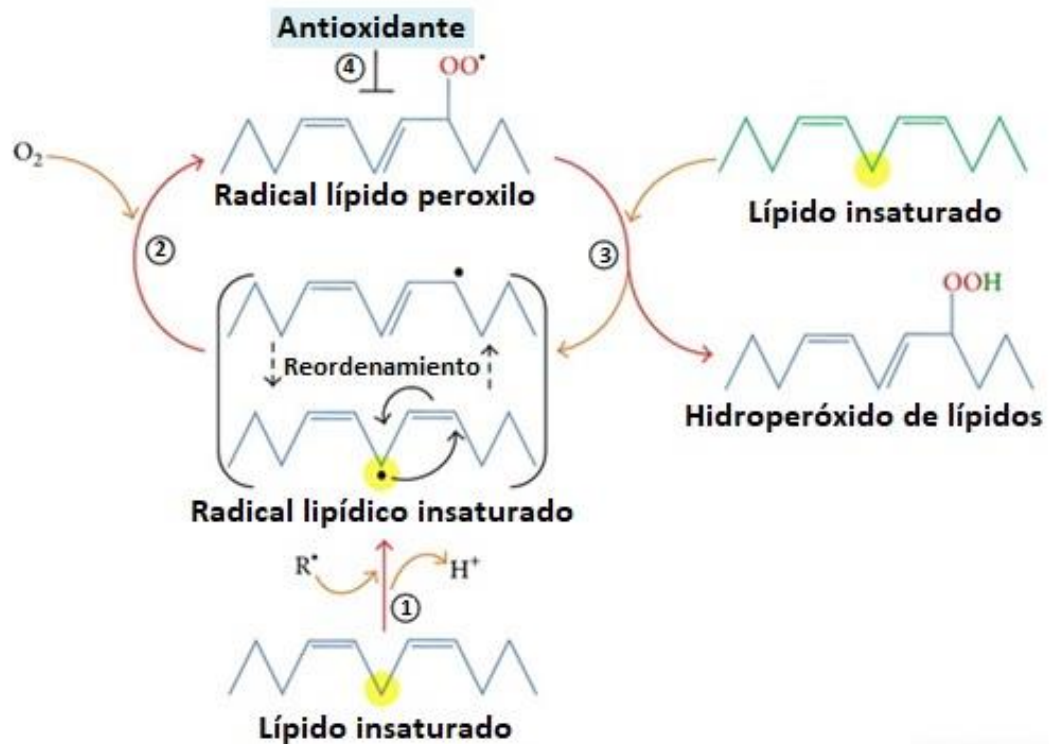


FIGURA 20: Proceso de peroxidación lipídica

En la figura se observa la fase de iniciación (1), donde los prooxidantes extraen el hidrógeno alílic que forma el radical lipídico centrado en carbono; el radical de carbono tiende a estabilizarse mediante una transposición molecular para formar un dieno conjugado. En la fase de propagación (2), el radical lipídico reacciona rápidamente con el oxígeno para formar un radical lipídico que extrae un hidrógeno de otra molécula lipídica generando un nuevo radical lipídico e hidroperóxido lipídico (3). En la reacción de terminación, los antioxidantes donan un átomo de hidrógeno a la especie de radicales peroxi de lípidos, lo que da como resultado la formación de productos no radicales (4) (Ayala, Muñoz, & Argüelles, 2014). Imagen extraída y modificada de (Ayala, Muñoz, & Argüelles, 2014).

- Oxidación de proteínas: El daño por ERO a nivel proteico puede causar fragmentación de la cadena peptídica, alterar la carga eléctrica y entrecruzar proteínas, oxidar aminoácidos específicos y, finalmente, inducir procesos proteolíticos; lo que puede resultar en alteración en la señalización y las

actividades tanto funcionales como estructurales de las proteínas (Trnkova, Drsata, & Bousova, 2015; Kehrer & Klotz, 2015). Los residuos de cisteína y metionina en las proteínas son particularmente más susceptibles a la oxidación. Además, la oxidación de los grupos sulfhidrilo o los residuos de metionina de las proteínas provocan cambios conformacionales, desdoblamiento y degradación de las proteínas. Se ha demostrado que la fragmentación de la proteína está relacionada con la pérdida de su función enzimática, de señalización o de transporte (Stadtman & Levine, 2000). El mecanismo de oxidación de proteínas se muestra en la FIGURA 21.

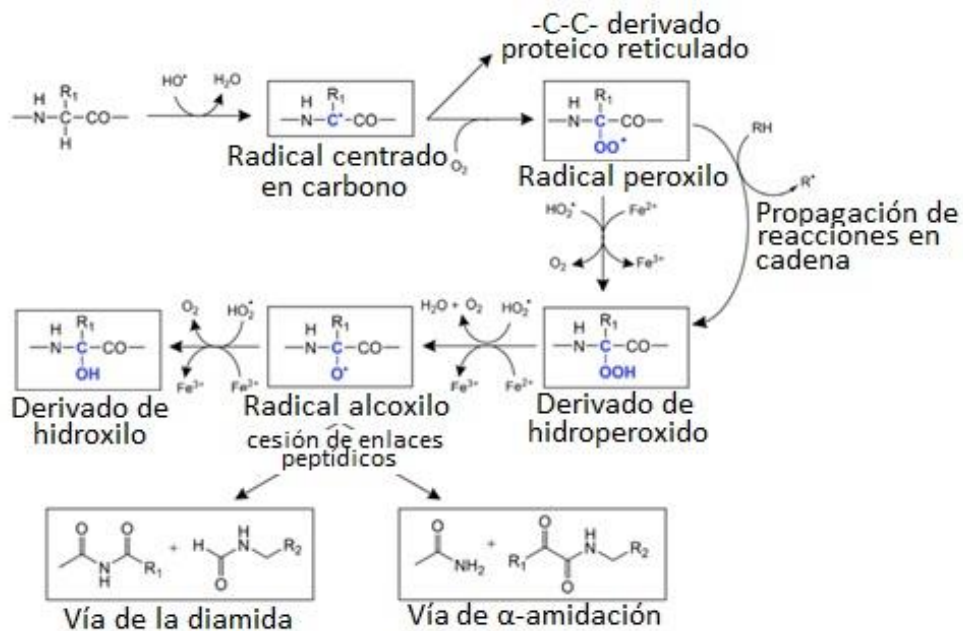


FIGURA 21: Esquema de oxidación de la cadena principal de proteínas

La reacción de la proteína con el radical hidroxilo (•OH), conduce a la abstracción de un átomo de hidrógeno de la estructura del polipéptido proteico para formar un radical centrado en carbono ($\sim \text{NHC} \cdot \text{RCO} \sim$), que puede reaccionar con otro derivado proteico centrado en carbono para formar un derivado proteico reticulado -C - C- , o producir un radical peroxilo ($\sim \text{NHCOO} \cdot \text{RCO}$)

~) en condiciones aeróbicas. El radical peroxilo puede además abstraer un átomo de hidrógeno de otro residuo de aminoácido en la misma u otra molécula de proteína para formar otro derivado de radical centrado en carbono, o puede convertirse gradualmente en un derivado de peróxido de alquilo (~ NHC(O)OHRCO ~), un radical alcoxilo (~ NHC(O) • RCO ~), o un derivado de hidroxilo (~ NHC(O)HRCO ~) en presencia de forma protonada de superóxido (HO₂ •) o iones de metales de transición (Dean et al. 1997; Hawkins y Davies 2001). Sin embargo, la oxidación de proteínas mediada por HO₂ • parece irrelevante para los sistemas biológicos debido a su bajo pKa. El radical alcoxilo también puede sufrir un enlace peptídico que se escinde a través de las vías de α-amidación o diamida, ambas involucrando un mecanismo de escisión de β-escisión (Cadet y Di Mascio 2009). Los hidroperóxidos de proteínas pueden ser especies de propagación importantes en la oxidación de proteínas, ya que pueden iniciar una oxidación adicional a través de reacciones radicales y no radicales (Hampton et al. 2002; Morgan et al. 2002). La escisión del enlace proteico también puede ocurrir por el ataque iniciado por radicales hidroxilos del ácido glutámico y los residuos de prolina de las proteínas (Stadtman 2004). Imagen extraída y modificada de (Trnkova, Drsata, & Bousova, 2015)

- Oxidación del ADN: Entre las biomoléculas afectadas por las ERO, el daño al ADN es una de las consecuencias más graves del EO. El daño al ADN puede afectar tanto su integridad como la regulación de los genes, por lo que debe ser reparado a través de mecanismos celulares para prevenir la mutagénesis, mantener la estabilidad genómica de la célula y proteger las funciones biológicas normales (Evans, Dizdaroglu, & Cooke, 2004; Kehrer & Klotz, 2015; Santo, Zhu, & Li, 2016). Las ERO pueden generar modificaciones en el ADN, en más de una forma. Por ejemplo, generando degradación de bases nitrogenadas, roturas de ADN monocatenario o bicatenario, modificaciones en purinas, pirimidinas y azúcares, mutaciones, deleciones o translocaciones y entrecruzamiento con proteínas. Estas modificaciones repercuten y alteran procesos fisiológicos esenciales como la reparación, replicación y transcripción del ADN, desestabilizando a las células a nivel genómico, promoviendo mutaciones y

modificación de las funciones biológicas normales (Valavanidis, Vlachogianni, & Fiotakis, 2009).

Una de las ERO más reactivas y peligrosas es el radical OH^\bullet y tiene la capacidad de reaccionar con el ADN, mediante la adición a doble enlaces en las bases del ADN (Santo, Zhu, & Li, 2016). Entre las bases nitrogenadas del ADN, la guanina es altamente susceptible al EO, formando al principal producto de daño al ADN, el 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OH-dG) (FIGURA 22) (Evans, Dizdaroglu, & Cooke, 2004; Cooke, Olinski, & Evans, 2006; Santo, Zhu, & Li, 2016).

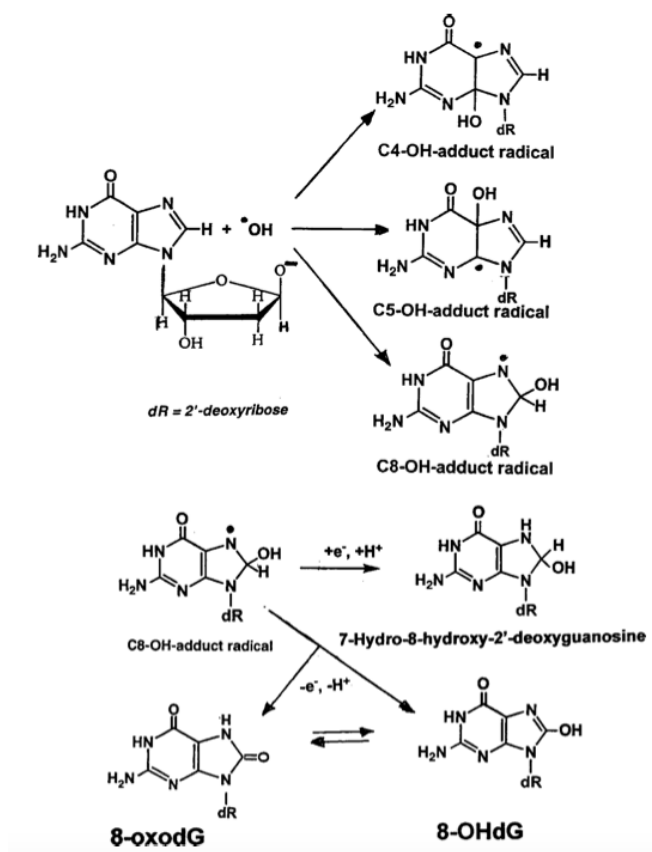


FIGURA 22: Esquema de oxidación del ADN

El ADN es oxidado por ERO, la luz UV o agentes genotóxicos. Específicamente, la guanina es quien se oxida fácilmente en 8-oxo-7,8-dihidroguanina (8-oxo-Gua). Esta molécula es generada

a través de la interacción del radical OH• en el carbono 8 de la guanina, conduciendo a la formación de C8-hidroxiguanina (8-OHGua) o su forma nucleósida desoxiguanosina (8-hidroxi-2'-desoxiguanosina) Inicialmente, la reacción de la adición de HO • conduce a la generación de aductos radicales, que luego mediante la abstracción de un electrón, se forma la 8-OH-dG. Usualmente, la 8-OH-dG es usada como un biomarcador de daño a ADN (Evans, Dizdaroglu, & Cooke, 2004) (Valavanidis, Vlachogianni, & Fiotakis, 2009). La existencia de esta guanina oxidada en el ADN genómico puede causar mutaciones de transversión como la unión a G-T o G-A, cuya acumulación puede conducir a consecuencias perjudiciales. Afortunadamente, las células de mamíferos tienen múltiples sistemas de reparación, como enzimas de reparación de escisión base o enzimas de reparación de escisión de nucleótidos (NER), que contrarrestan los efectos peligrosos del 8-oxo-Gua (Valavanidis, Vlachogianni, & Fiotakis, 2009). Imagen extraída y modificada de (Valavanidis, Vlachogianni, & Fiotakis, 2009)

El ADN propio dañado, puede provocar la muerte celular, por lo cual su detección es fundamental para el organismo. Como fue mencionado, una de las vías encargadas de esta detección es cGAS-STING (Hopfner & Hornung, 2020). La relación entre ADN dañado por ERO y la vía cGAS-STING ha sido de interés en el abordaje de resistencia en procesos oncológicos, donde se busca la inducción de la muerte celular por aumento en la producción de ERO (este proceso se discute más adelante en esta revisión) (Hayman, y otros, 2021).

ERO y su relación con la vía cGAS-STING

La relación de las ERO con las vías de señalización que detectan ADN ha sido investigada en los últimos años. Hoy es conocido que las ERO regulan la detección de ADN citoplasmático al inhibir la actividad de STING frente a infecciones virales (Tao, y otros, 2020). De este modo la activación de TBK1 e IRF3 y la transcripción de IFN β también se reduce. Este efecto se genera por la oxidación del residuo de cisteína C147 en STING de murinos, y el C148 en

STING humano (Tao, y otros, 2020). La oxidación de C148 de STING como una modificación postraducciona, regula negativamente la activación de STING. De esta forma, el aumento de ERO promueve la oxidación de C148 (Tao, y otros, 2020). Esta cisteína entonces es fundamental para el ensamblaje de puentes de disulfuro entre los dímeros STING, lo que conduce a la formación de polímeros estabilizados en el RE (Ergun, Fernandez, Weiss, & Li, 2019; Shang, Zhang, Chen, Bai, & Zhang, 2019). Cuando C148 se oxida, STING ya no forma polímeros estables, impidiendo así el reclutamiento y la activación de TBK1 y el apagamiento completo de la vía cGAS-STING río abajo (Zhang, y otros, 2019). En particular, los niveles elevados de ERO en el contexto de la infección viral son de alta relevancia clínica, ya que las ERO aumentan en personas mayores, así como en muchas enfermedades, incluidas enfermedades de la piel, cardiovasculares, pulmonares, metabólicas y oncológicas (Trouba, Hamadeh, Amin, & Germolec, 2002; Okayama, 2005; Bickers & Athar, 2006; Ma, y otros, 2013; Kurundkar & Thannickal, 2016; Di Pietro, Filardo, Falasca, Turriziani, & Sessa, 2017). Este desbalance oxidativo, es interesante de considerar asociado a la actividad de cGAS-STING, ya que como menciona Hayman y colaboradores, la actividad de cGAS-STING también tiene la capacidad de modular las concentraciones de ERO, disminuyendo el daño provocado por estas especies (FIGURA 23) (Hayman, y otros, 2021). En este sentido un aumento descontrolado de las ERO, inhibirían a uno de sus mecanismos de regulación dado por la vía cGAS-STING, aumentando el daño e inflamación en los tejidos y

específicamente la barrera cutánea. Por lo que el estado de actividad de la vía cGAS-STING es fundamental en el análisis de enfermedades comandadas por desbalance REDOX.

Una patología asociada a estos hallazgos es la enfermedad de SAVI (Tao, y otros, 2020). Una interferenopatía causada por mutaciones que implican la ganancia de función en el gen que codifica STING, *TMEM173* (Liu, y otros, 2014). En un estudio se observó que de seis pacientes identificados con SAVI, todos tenían mutaciones puntuales muy cerca del residuo C148, por lo tanto, es factible que esta región sea esencial en la regulación negativa de la actividad de STING y la homeostasis de los interferones en las células (Gough y otros, 2012). Los cambios en los niveles de ERO endógeno en las células podrían regular los IFN basales, a través de la activación de STING y podrían contribuir a las características clínicas que se observan en las interferenopatías (Tao, y otros, 2020).

La actividad de las ERO en la supresión de la actividad de la vía cGAS-STING, contribuye a la comprensión de esta vía y por sobretodo abre brechas de investigación en patologías inflamatorias asociadas a la producción de ERO, la vía cGAS-STING y la producción de IFN (Tao, y otros, 2020).

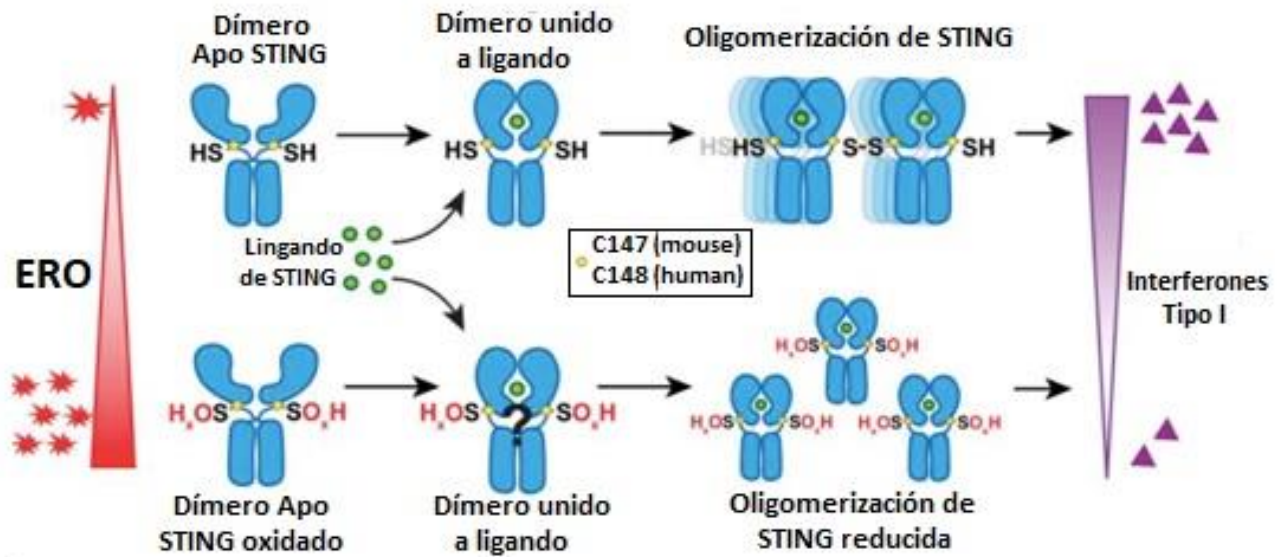


FIGURA 23: Modelo de modificación desde las ERO hacia STING

El aumento de ROS conduce a la oxidación del tiol libre en C148 de STING humano y C147 de STING de ratón. Esto evita la polimerización de STING al unirse a 2',3'-cGAMP y conduce a una reducción de la producción de interferón (Tao, y otros, 2020).

ERO y su relación con la Piel

- ERO en la reparación de heridas

El proceso de cicatrización de heridas está regulado por una gran variedad de diferentes factores de crecimiento y citoquinas. Las ERO cumplen un rol fundamental y fisiológico en la inducción del proceso de reparación de heridas (FIGURA 24) (Schäfer & Werner, 2008).

Inicialmente las ERO gatillan la respuesta pro-inflamatoria del proceso de cicatrización y, además según estudios recientes, moléculas como el óxido nítrico (precursor de la ERO peroxinitrito) y otras ERO como el H₂O₂ son reguladores

cruciales de este proceso, ya que dirigen la irrigación sanguínea en las heridas (Dunnill, y otros, 2017).

El H_2O_2 es el mensajero secundario principal en las respuestas de reparación de heridas, y sus niveles están regulados en el borde de la herida por la liberación local de antioxidantes como SOD y GPx (Dunnill, y otros, 2017).

El papel funcional del H_2O_2 es el resultado de algunas de sus propiedades fundamentales, ya que se sintetiza y degrada fácilmente, está presente en todo tipo de células, tiene una vida media más larga que los ERO de tipo radical. Entre sus características se destaca el pequeño tamaño de esta molécula y la ausencia de carga, lo cual le permite difundirse libremente a través de membranas y tejidos (Roy, Khanna, Nallu, Hunt, & Sen, 2006). Además, no reacciona indiscriminadamente con moléculas vecinas como tienden a hacer otros radicales. Se ha demostrado que una concentración de H_2O_2 de 10 μM actúa como quimioatrayente para las células inflamatorias. El H_2O_2 en rangos definidos también estimula la proliferación de fibroblastos y células endoteliales vasculares. También se ha demostrado que niveles bajos de H_2O_2 (100 μM) estimulan la angiogénesis a través de la señalización del VEGF (Loo, Ho, & Halliwell, 2011). Esto es importante a considerar ya que, el control del sangrado y la necesidad de angiogénesis, en distintas etapas de la regeneración, es esencial para la reparación de heridas (Wilkinson & Hardman, 2020). Otra función del H_2O_2 es que actúa como agente quimiotáctico para KCs, por lo que niveles bajos de

H₂O₂ promueven también la migración y proliferación de células (Roy, Khanna, Nallu, Hunt, & Sen, 2006).

Por otra parte, se sabe que la defensa contra patógenos invasores es fundamental en la reparación de heridas, otro proceso donde las ERO interactúan con un rol esencial (mecanismo explicado en el siguiente apartado) (Schäfer & Werner, 2008).

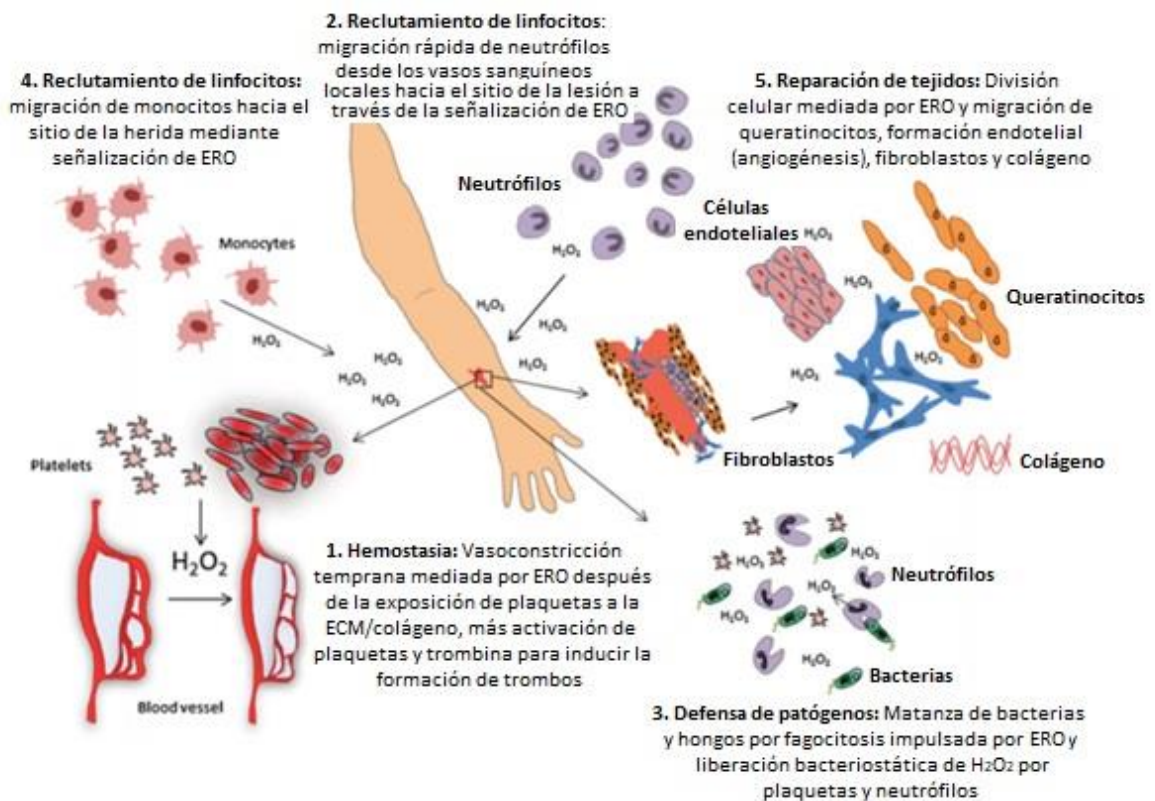


FIGURA 24: ERO y su papel en la cicatrización de heridas

El diagrama muestra las múltiples funciones de ERO durante la cicatrización aguda de heridas. (i) Las ERO son importantes en la protección inicial de heridas al reducir el flujo sanguíneo y la señalización celular local para la formación de trombos; (ii) la liberación local de ERO atrae a los neutrófilos locales unidos a los vasos sanguíneos al sitio de la herida para la protección bacteriana; (iii) la fagocitosis libera ERO para atrofiar el crecimiento bacteriano y proporcionar más señales que apoyen la respuesta de la herida; (iv) otros inmunocitos, incluidos los monocitos,

migran hacia el sitio de la herida para ayudar a atacar los patógenos invasores; (v) el borde de la herida y la liberación general de ERO estimula el endotelio, la división celular y migración para la reforma de los vasos sanguíneos, la división de fibroblastos y la migración para la formación de nuevas MEC (incluida la síntesis de colágeno), promueven la proliferación y migración de queratinocitos (Dunnill, y otros, 2017).

Sin embargo, la producción excesiva de ERO conduce a un EO que puede tener efectos perjudiciales en la cicatrización de heridas (Dunnill, y otros, 2017). Se han detectado niveles de ERO elevados y sostenidos *in vivo*, lo cual se ha asociado con deterioro de la reparación de heridas en heridas crónicas y no curativas (Schäfer & Werner, 2008).

A nivel molecular, más allá de la transcripción mediada por ERO que puede conducir a la secreción pro-inflamatoria sostenida de citoquinas y a la inducción de MMP, el ERO y los derivados de nitrógeno excesivos, pueden modificar y/o degradar directa e indirectamente (a través de la activación de la proteólisis) las proteínas de la matriz extracelular, provocando fibroblastos dérmicos deteriorados y alterar la función de los KC (Moseley, Stewart, Stephens, Waddington, & Thomas, 2004).

En la mayoría de los estudios, los niveles de ERO en el sitio de la herida se han determinado indirectamente mediante el análisis de los productos de oxidación de lípidos, proteínas o ADN (Schäfer & Werner, 2008). De hecho, se ha encontrado que el producto de peroxidación, MDA, está en niveles significativamente más altos en las heridas de ratas tratadas con hidrocortisona, y esto conlleva a una mayor cicatrización al compararlas con los animales de control (Gupta, Singh, & Raghubir, 2002). En otro estudio se observó un fuerte

aumento en los niveles de proteínas oxidadas en la piel herida de ratón en comparación con la piel intacta de ratón donde, además, se evidenció que las heridas de los ratones macho tenían niveles más altos de proteínas oxidadas que las heridas de las hembras (Kümin, y otros, 2007).

A través del tiempo, se ha sugerido que el uso de AOX podría regular el entorno REDOX de manera benéfica en la curación de heridas en la piel, dado que se presume que existe un agotamiento de los AOX durante la reparación de heridas (Schäfer & Werner, 2008). En este sentido, se ha demostrado en heridas agudas de roedores, que los niveles de vitamina E, ascorbato y glutatión se encuentran disminuidos en un 60-70% en comparación con la piel normal, y luego de 14 días posteriores, los niveles de glutatión fueron repuestos por completo, sugiriendo que la mejora de este tipo de AOX puede ser una estrategia para el tratamiento y reparación de heridas (Shukla, Rasik, & Patnaik, 1997). Otros estudios más recientes, muestran que en heridas de ratas diabéticas con suplementación de vitamina E se reducen los niveles de peróxidos de lípidos y a su vez, mejoran el proceso de cicatrización de heridas (Musalmah, y otros, 2005). Finalmente, otro potente AOX polifenólico como es la curcumina (presente en la cúrcuma), fue aplicado tópicamente a heridas cutáneas de rata y se observó que la proliferación celular y la síntesis de colágeno en el sitio de la herida mejoraron, así también las heridas cicatrizaron significativamente más rápido. También, en los ratones tratados con curcumina, los niveles de peróxidos de lípidos se redujeron, mientras que los niveles de varias enzimas desintoxicantes de ERO aumentaron

(Panchatcharam, Miriyala, Gayathri, & Suguna, 2006). Estos resultados indican que el desbalance REDOX es un efecto que se genera en las heridas cutáneas y que la recuperación del equilibrio debe alcanzarse para evitar el desarrollo de heridas crónicas.

- **ERO y defensa inmunológica en la piel**

Las ERO en la piel tienen un rol fundamental durante la defensa del huésped, particularmente en la curación de heridas, ya que los neutrófilos y macrófagos fagocíticos utilizan sus propiedades reactivas y destructivas para eliminar a patógenos potencialmente colonizadores (Yang, Bazhin, Werner, & Karakhanova, 2013; Dunnill, y otros, 2017).

Los neutrófilos y macrófagos realizan la fagocitosis, proceso de ingesta del microorganismo por medio de la endocitosis que consiste en la formación de un fagosoma, luego una fagolisosoma y finalmente un lisosoma. Esto desencadena la activación de la NOX (proceso descrito en la FIGURA 25), posteriormente, se produce una absorción intensa de O_2 , conocida como ráfaga respiratoria, por la cual NADPH reduce el O_2 molecular en el fagosoma a $\cdot O_2^-$ o H_2O_2 (Dunnill, y otros, 2017). Durante este proceso, la NOX es la encargada de iniciar la producción de grandes cantidades de ERO, las que entran en contacto directo con el patógeno durante la fagocitosis o también, son liberadas al espacio extracelular para destruir membranas, proteínas, ADN y carbohidratos de los microbios por oxidación (Yang, Bazhin, Werner, & Karakhanova, 2013).

Las ERO inducen cambios en la composición iónica, acidificación del fagolisosoma y activación de proteasas para la degradación proteolítica de los patógenos engullidos (Dikalov, 2011; Yang, Bazhin, Werner, & Karakhanova, 2013; Gordon, 2016). A medida que los macrófagos fagocíticos y los neutrófilos destruyen los microbios invasores en sus fagosomas, liberan altas concentraciones de H_2O_2 , atrofiando el crecimiento de las bacterias adyacentes y contaminantes (Gordon, 2016).

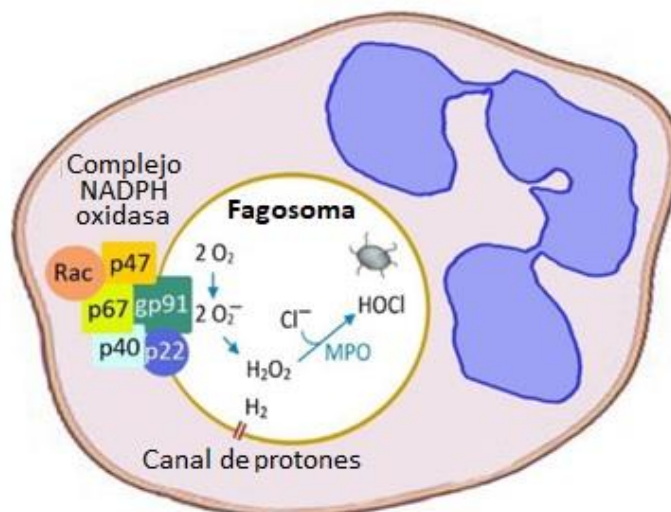


FIGURA 25: Formación de ERO en células fagocíticas

Luego de la fagocitosis del microorganismo se genera la activación de la enzima NADPH Oxidasa (NOX) para la formación de ERO en el interior del fagosoma que darán muerte al patógeno (Modificada de Santo et al., 2016). La enzima NOX está compuesta por seis subunidades que en reposo permanecen separadas, y que tras la ingesta del microorganismo, se activan y se ensamblan (Santo et al., 2016). Las subunidades gp91 y p22, son el centro catalítico que produce la conversión de O_2 en $O_2^{\bullet -}$ (Santo et al., 2016). El $O_2^{\bullet -}$ liberado es convertido rápidamente en H_2O_2 , por la enzima de SOD (Yang et al., 2013). El H_2O_2 tras reaccionar con Cl^- , debido a la acción de la enzima mieloperoxidasa (MPO), genera $HOCl$, un compuesto ácido y con gran potencial bactericida. Además, en presencia de aniones metálicos, como Fe o Cu, el H_2O_2 es transformado en OH^{\bullet} , o también puede ser convertido en $ONOO^-$. Al reaccionar con ON, tanto OH^{\bullet} como $ONOO^-$ se generan compuestos altamente tóxicos y con gran capacidad bactericida. MPO: enzima mieloperoxidasa; $HOCl$: ácido hipocloroso; Cl^- : anión cloro; H_2O_2 : peróxido de hidrogeno; H_2 : Hidrógeno molecular; $O_2^{\bullet -}$: anión superóxido; O_2 : oxígeno molecular; Complejo NADPH: subunidades Rac-p47-p67-gp91-p40-p22. Figura extraída y modificada de Santo et al., 2016.

Otro mecanismo de defensa observado en la piel ha sido la formación de ETosis, que son trampas extracelulares de ADN generadas por la extrusión del contenido intracelular de células inmunes como neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos (Guimarães-Costa, Nascimento, Wardini, Pinto-da-Silva, & Saraiva, 2012). Este tipo de respuestas se ha observado en los neutrófilos en enfermedades como la psoriasis promoviendo la respuesta inflamatoria de la piel a través de la activación de IL-36 y la señalización de receptores TLR4 (Shao, y otros, 2019) y la cantidad de ETosis de neutrófilos en esta enfermedad varía según su severidad, siendo mayor en sus versiones más complejas (Hu, y otros, 2016).

- Otros efectos de las ERO en la piel

Por otra parte, en la piel la acumulación de ERO genera impacto en las vías de señalización en los KCs (Ndiaye, Nihal, Wood, & Ahmad, 2014). Desencadena la activación de la vía MAPK, la quinasa p38 e IKK induciendo al factor nuclear potenciador de NF- κ B, un regulador clave de las respuestas pro-inflamatorias en la piel (Natarajan, Ganju, Ramkumar, Grover, & Gokhale, 2014).

Además de que las ERO son responsables de modular varias cascadas de señalización, se ha demostrado que ciertos antioxidantes desempeñan un papel importante en la señalización de eventos que no sean a través de la neutralización de moléculas reactivas. Un excelente ejemplo de una proteína antioxidante que regula importantes procesos celulares en la piel son las

peroxiredoxinas (Prx), que se sabe que eliminan radicales de peróxido, desintoxican de peróxidos lipídicos e interfieren en la diferenciación de KCs (Ndiaye, Nihal, Wood, & Ahmad, 2014).

Considerando todo esto, se debe remarcar el papel de las ERO en la piel como un factor esencial y multifacético, ya que las ERO son producidos tanto por KCs como prácticamente todos los tipos de células de la piel, en respuesta a las señales de las citoquinas, factores de crecimiento, contaminantes ambientales, radiación UV, entre otros (Baek & Lee, 2016). Y, pueden actuar de forma positiva o negativa dañando a biomoléculas y estructuras, alterando la homeostasis y microambiente celular que, de mantenerse dan pie a la instauración de estados patológicos agudos y/o crónicos de la piel. De hecho, se sabe que el EO influye en numerosas enfermedades cutáneas como se muestra en la FIGURA 26 (Baek & Lee, 2016).

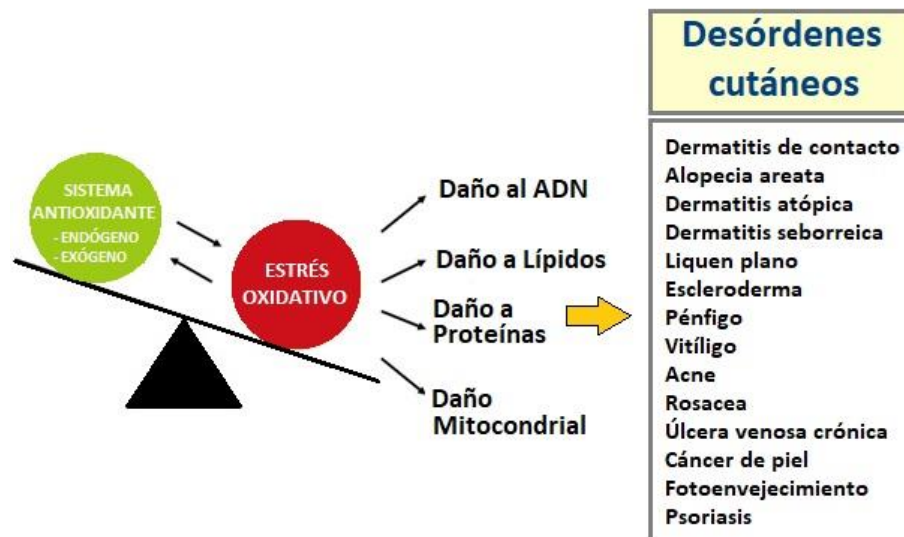


FIGURA 26: ERO y dermatopatologías
Figura extraída y modificada de Baek & Lee, 2016

Dermatopatologías

Entre las enfermedades de la piel se hallan distintas padencias de tipo infecciosas, congénitas, degenerativas, inflamatorias y cancerosas, entre otras (Hay, Augustin, Griffiths, & Sterry, 2015). En este segmento se describen y analizan 5 patologías, algunas de ellas de común incidencia y categorizadas como de rara presentación por su limitada incidencia.

Dermatopatologías y su relación con las EROs y la vía de señalización cGAS-STING

i) Dermatitis Alérgica de Contacto (DAC) y Dermatitis Atópica (DA):

La dermatitis es una enfermedad inflamatoria que puede llegar a ser de carácter crónico, entre los tipos más comunes de ellas están la dermatitis alérgica de contacto (DAC) y la dermatitis atópica (DA).

La DAC es una dermatopatología provocada por una respuesta de hipersensibilidad retardada de tipo IV que afecta al sistema inmune innato y adaptativo (Scheinman, y otros, 2021). Mientras que la DA es una enfermedad cutánea crónica y pruriginosa con un fenotipo inmune de tipo TH2 (Weidinger, Beck, Bieber, Kabashima, & Irvine, 2018).

Ambas patologías son consideradas afecciones dermatológicas inflamatorias comunes, con una prevalencia del 10-20%, sin embargo, la DA afecta

principalmente a niños (Sivaranjani, Rao, & Rajeev, 2013; Weidinger, Beck, Bieber, Kabashima, & Irvine, 2018; Mian, Silfvast-Kaiser, Paek, Kivelevitch, & Menter, 2019; Alinaghi, Bennike, Egeberg, Thyssen, & Johansen, 2019).

Se caracterizan por presentar zonas de inflamación en la piel expresadas como enrojecimiento, eritema, edema, pápulas, vesículas, supuración y prurito intenso (Scheinman, y otros, 2021) (Kostner, y otros, 2017) (Abdallah, Mijouin, & Pichon, 2017) (Weidinger, Beck, Bieber, Kabashima, & Irvine, 2018). Sin embargo, en la DAC (1A, 1B y 1C), sus características están delimitadas a las zonas de contacto con una sustancia alérgena que induce la respuesta inmune (Vocanson, Hennino, Rozières, Poyet, & Nicolas, 2009; Kostner, y otros, 2017), y en su expresión crónica, se observa como eccema, hiperqueratosis, descamación, liquenificación y fisuras más prominentes (Kostner, y otros, 2017). Sus características clínicas se muestran en la FIGURA 27.

Fisiopatológicamente, la DAC se genera por una hipersensibilidad mediada por células T (Vocanson, Hennino, Rozières, Poyet, & Nicolas, 2009). Esta respuesta de linfocitos T, se genera por una **fase inicial de sensibilización** donde ocurre el primer contacto de la piel con un hapteno (molécula no proteica de tamaño pequeño, menor a 500 daltons) (Kostner, y otros, 2017). La generación de células T, en esta patología es específicas al hapteno y se lleva a cabo tras la captura de los haptenos por las células de Langerhans (LC), quienes los expresan como péptidos haptinizados en la superficie celular con moléculas de MHC I y II. Posteriormente, las LC migran desde la piel hasta el ganglio linfático regional,

donde activan linfocitos T CD8+ y CD4+. Estas células T proliferan y se dirigen hacia el torrente sanguíneo, donde recirculan entre los órganos linfoides y la piel. Este proceso dura aproximadamente de 10-15 días en el ser humano (Vocanson, Hennino, Rozières, Poyet, & Nicolas, 2009).

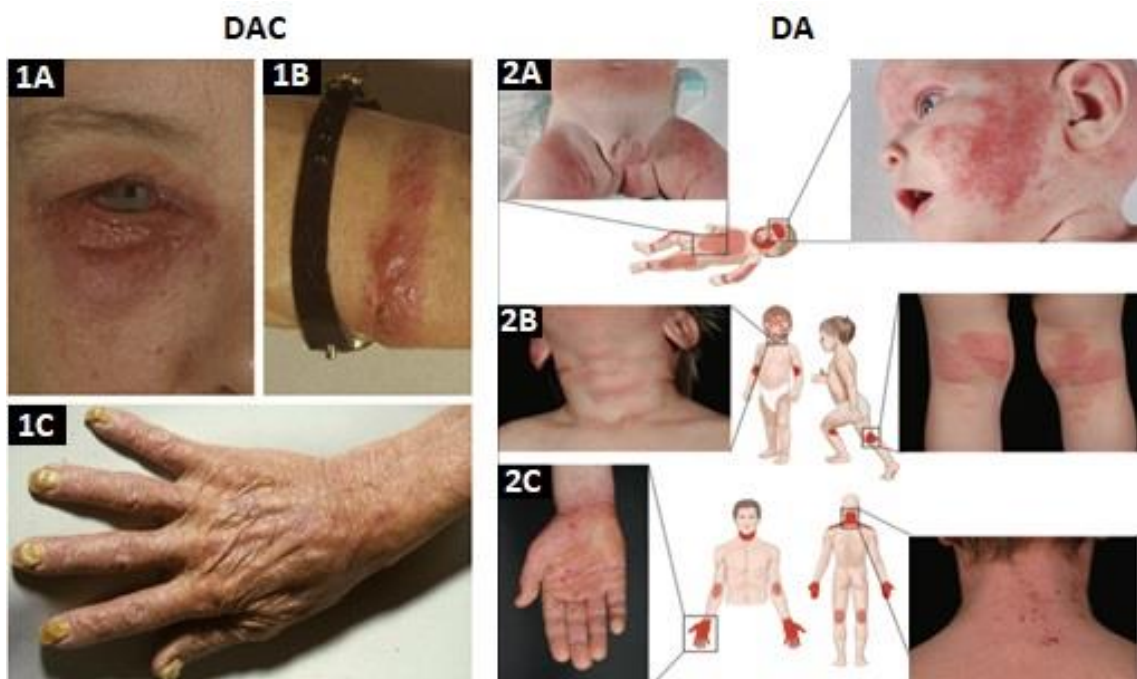


FIGURA 27: Aspecto clínico de la DAC y la DA

En la imagen 1, (A) muestra una reacción de DAC aguda a gotas oftálmicas de neomicina; (B) muestra una reacción de DAC aguda al cromo; (C) muestra una DAC crónica.

Mientras que, la DA (2A, 2B y 2C), sus características están en áreas más extensas, sin necesidad de un agente alérgico establecido, y su expresión oscila entre períodos de exacerbación y remisión en ausencia de una etiología conocida (Sivaranjani, Rao, & Rajeev, 2013). En la imagen 2, (A) muestra reacciones de DA en los lactantes, generalmente aguda, que usualmente se presenta con lesiones en la cara, zonas extensoras de las extremidades y tronco; (B) muestra que a partir de los 1-2 años, estas manifestaciones se observan polimorfas con diferentes tipos de lesiones cutáneas, especialmente en los pliegues de flexión; (C) muestra la DA en adolescentes y adultos, que a menudo presentan placas liquenificadas y excoriadas en flexiones, muñecas, tobillos y párpados; en el tipo de cabeza y cuello (Weidinger & Novak, Atopic dermatitis, 2016).

Figuras extraídas y modificadas de (Kostner, y otros, 2017) y (Weidinger & Novak, Atopic dermatitis, 2016), respectivamente.

La re-exposición de individuo sensibilizado con el mismo hapteno, se llama **fase de provocación o elicitación**, y conduce a la aparición de dermatitis en las primeras 24-72 horas desde la re-exposición. Los haptenos difunden en la piel y son captados por las células cutáneas que expresan los complejos MHC I y II. Los linfocitos T específicos son activados en la dermis y en la epidermis, desencadenándose el proceso inflamatorio causante de las lesiones cutáneas.

El contacto de la piel con el hapteno induce la producción de citoquinas y quimiocinas. Esta primera señal marca el reclutamiento de células T específicas de hapteno desde la sangre hacia la dermis y epidermis. Los linfocitos T citotóxicos CD8+ abarcan el mayor porcentaje de las células efectoras en la sensibilización por contacto y son reclutados precozmente tras la provocación con el hapteno antes de que aparezca el masivo infiltrado leucocitario que contiene las células contrarreguladoras que se hallan en el sustrato CD4+ y que son las causantes de la resolución de la inflamación, es decir la **fase de regulación** (Vocanson, Hennino, Rozières, Poyet, & Nicolas, 2009).

En la FIGURA 28 se describe el mecanismo fisiopatológico que subyace a la DAC.

a través de un proceso inflamatorio complejo e intrincado en el que los neutrófilos, las células T $\gamma\delta$ y $\alpha\beta$ convencionales que producen IL-17, mastocitos, o los macrófagos formadores de tejido linfoide asociado a la piel inducible (iSALT) son clave. Las células T CD8 + citotóxicas matan a los queratinocitos haptenizados y potencia la re-activación de otras células inflamatorias, provocando eritema local, espongiosis epidérmica y vesículas en casos graves, iniciando un ciclo intenso de picazón-rascado en respuesta a la liberación de numerosos pruritógenos. Finalmente, la resolución de la inflamación se realiza mediante el reclutamiento y la activación de las células T reguladoras de la proteína P3 y de las células B reguladoras. Las células T de memoria residente persisten a largo plazo en la piel sana de los pacientes con DAC, desencadenando reacciones de exacerbación tras la re-exposición (Scheinman, y otros, 2021).

En cuanto a la fisiopatología de la DA, su origen es desconocido, sin embargo, su mecanismo esta relacionado a la susceptibilidad de algunos genes, el entorno del huésped y los factores inmunológicos han sido cruciales para entender esta patología (FIGURA 29) (Scheinman, y otros, 2021). Varias regiones cromosómicas contienen genes fisiopatológicamente relevantes, especialmente en el cromosoma 5q31-33, ya que contiene una familia agrupada de genes de citoquinas TH2, es decir, interleucinas 3, 4, 5 y 13, y GM-CSF (Leung & Bieber, 2003). Sin embargo, uno de los factores de riesgo genético más fuertemente conocidos, pero no radical, para la DA son las mutaciones en el gen FLG (que codifica a la proteína filagrina), causando ictiosis vulgar, un trastorno de cornificación semi-dominante en el que la diferenciación anormal de KCs produce piel seca, descamada y engrosada, promoviendo la inflamación y la infiltración de células T (Weidinger, Beck, Bieber, Kabashima, & Irvine, 2018).

La respuesta inmune en la DA está sesgada hacia las vías mediadas por células TH2 y, a su vez, favorece la ruptura de la barrera epidérmica. Esta ruptura promueve la inflamación a través de la desregulación de proteínas inmunomoduladoras y la liberación de DAMPs como IL-1 β , IL-25, IL-33 y

linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) (Weidinger, Beck, Bieber, Kabashima, & Irvine, 2018).

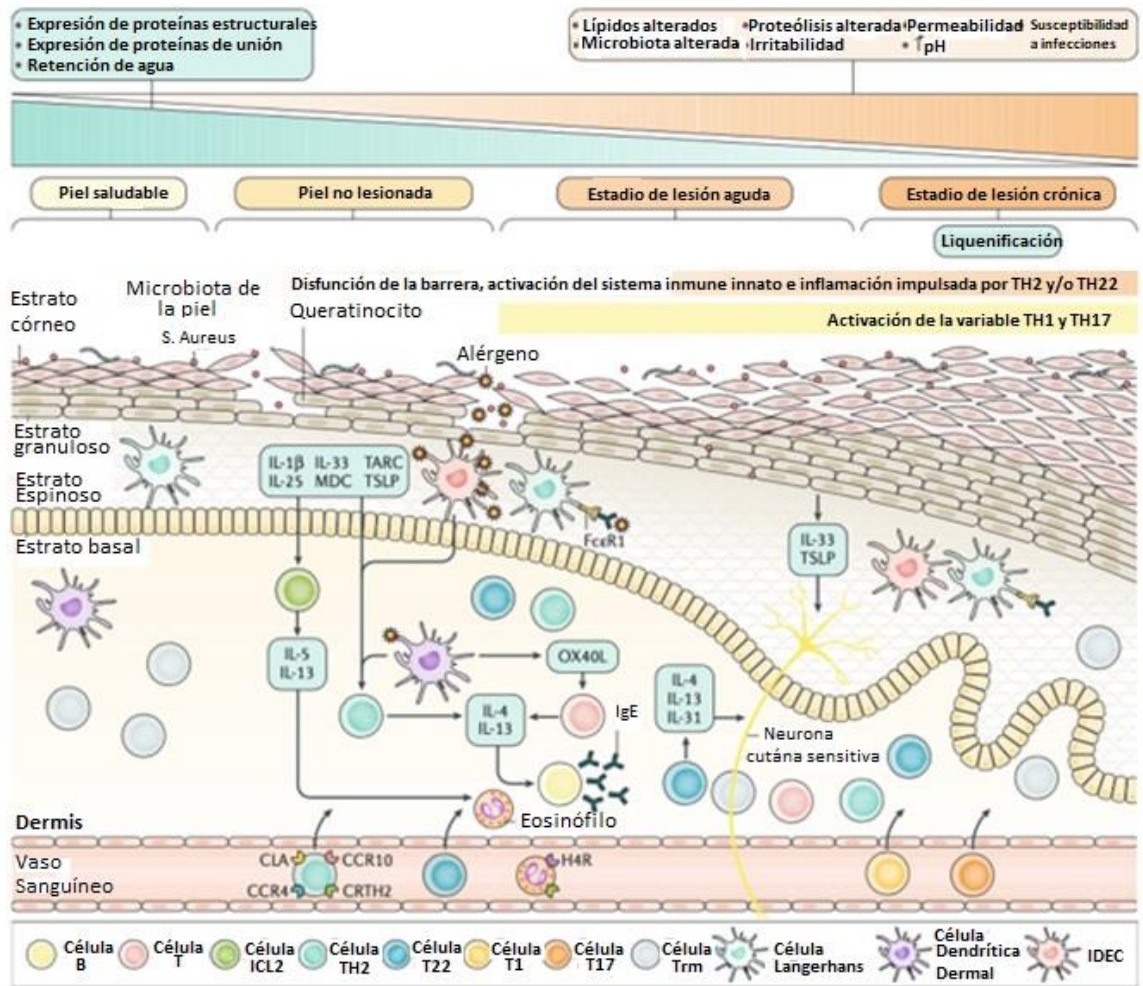


FIGURA 29: Principales mecanismos de la DA

La disrupción de la barrera epidérmica estimula a los queratinocitos para que expresen quimioquinas como el timo y la quimiocina regulada por activación (TARC o CCL17) y quimioquinas derivadas de macrófagos (MDC o CCL22), así como citoquinas inmunes innatas tales como IL-1 β , IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP). Estos mediadores expanden y activan las células linfoides innatas del grupo 2 residentes en la piel (ILC2) y las respuestas inmunitarias mediadas por células T helper 2 (TH2). TSLP induce la expresión por las células dendríticas del ligando OX40 (OX40L o TNFSF4), que se une al receptor OX40L presente en las células T vírgenes y estimula la producción de IL-4, IL-5 e IL-13. Las células epidérmicas dendríticas inflamatorias (IDEC) y las células dendríticas dérmicas absorben antígenos exógenos y autoantígenos liberados de las células dañadas y promueven la inmunidad tipo 2. Las células T CD8 + que producen citoquinas de inmunidad tipo 2 se infiltran en la piel de la DA y las células TH2 activadas liberan IL-4 e IL-13, que promueven el cambio de clase de inmunoglobulina E (IgE) (un cambio en la clase de

inmunoglobulina producida por las células B). Las ILC2 son una potente fuente de IL-5 e IL-13 y pueden amplificar aún más la inmunidad de tipo 2 y, como consecuencia, la producción de IgE. Las células T que se infiltran en la EA expresan varias moléculas de adhesión que se dirigen a la piel, como el antígeno de linfocitos cutáneos (CLA), una fracción de glucano que incluye el ligando 1 de la glucoproteína P-selectina, así como quimiocina (receptor 4 de quimiocina CC (CCR4) y CCR10) y lípidos (receptor quimioatrayente - molécula homóloga expresada en células TH2 (CRTH2; también conocido como receptor 2 de prostaglandina D2)) receptores quimioatrayentes. Los eosinófilos que expresan CRTH2 y el receptor de histamina H4 (H4R) también se reclutan en la piel lesionada. La evidencia preliminar muestra que las células T preparadas con antígeno también pueden permanecer como grupos locales de células de memoria T residentes (T_{rm}), lo que permite respuestas de recuperación rápidas. A diferencia de la piel sana, la piel de los individuos con EA tiene un mayor número de subtipos de células dendríticas, incluidas las células de Langerhans, que expresan receptores de inmunoglobulina-ε de alta afinidad (FcεR1s). Los anticuerpos IgE unidos a las células dendríticas por FcεR1 pueden facilitar la captación de alérgenos e iniciar reacciones de hipersensibilidad de tipo 4 (tipo retardado) mediadas por células T. IL-33, TSLP y las citoquinas TH2 posteriores se comunican directamente con las neuronas sensoriales cutáneas para exacerbar el prurito, destacando la interacción dinámica entre la disfunción de la barrera, la inmunidad tipo 2 y la percepción del prurito. En las etapas de la enfermedad crónica, un infiltrado mixto de células T y los posibles mecanismos autoinmunes perpetúan la inflamación de la piel y promueven la remodelación cutánea y la neuroinflamación. (Weidinger, Beck, Bieber, Kabashima, & Irvine, 2018)

Las mutaciones en el gen FLG llevan a una deficiencia hereditaria de filagrina y mecanismos secundarios, como el ciclo de picazón-rascado o la expresión reducida de proteínas y lípidos estructurales epidérmicos en respuesta a citoquinas de inmunidad tipo 2 como IL-4, IL-13 e IL-33 (Weidinger, Beck, Bieber, Kabashima, & Irvine, 2018). Otros factores que contribuyen a la aparición de la DA incluyen la disbiosis de la microbiota cutánea, en particular el crecimiento excesivo de *S. aureus*, las respuestas inmunitarias sistémicas (incluida la sensibilización mediada por inmunoglobulina E (IgE)) y la neuroinflamación, que está involucrada en el prurito (Weidinger, Beck, Bieber, Kabashima, & Irvine, 2018).

Gran parte de la patogénesis de las dermatitis gira en torno a los conceptos fundamentales de disfunción de barrera, prurito/inflamación y una respuesta inmune disfuncional (FIGURA 30).



FIGURA 30: Ciclo ERO y dermatitis

El EO subyace en torno a conceptos fundamentales de disfunción de barrera, prurito/inflamación y una respuesta inmune disfuncional. Estos defectos cutáneos se relacionan con la liberación de ERO, que dañan directamente a la membrana celular (por lipoperoxidación) y KCs, así como a orgánulos, enzimas celulares e incluso el ADN en la piel. Este daño a su vez induce la acumulación de eosinófilos, mastocitos y promueve la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, que causan la inflamación e irritación dérmica (Jinnestål, Belfrage, Bäck, Schmidtchen, & Sonesson, 2014; Ji & Li, 2016).

El metabolismo anormal de las ERO en la piel con dermatitis ha sido estudiado desde hace algunos años. En la DAC, existe un estado basal de EO (Kaur, Zilmer, Leping, & Zilmer, 2014; Nakai & Tsuruta, 2021), y en sus heridas las fuentes dominantes de ERO son las mieloperoxidasas y la NADPH oxidasa (Mehling, y otros, 2021). El daño oxidativo producido por las ERO generadas en estas heridas, se ha visto que es mitigado por la administración de un AOX sintético (precursor de GSH) como la N-Acetilcisteína, la cual reduce la respuesta de dermatitis dérmica al inhibir la fosforilación de los residuos de tirosina en las células presentadoras de antígenos CD14+ cuando se sensibiliza con p-fenilendiamina (compuesto orgánico en los tintes del cabello) (Bruchhausen,

Zahn, Valk, Knop, & Becker, 2003). En este sentido la respuesta AOX enzimática en la DAC según Brans (2005) puede estar disfuncional, ya que se han evidenciado polimorfismos en la SOD manganeso (SODmn) en mujeres de mediana edad con reacciones de DAC a un componente de las tinturas para el cabello (p-fenilendiamina) (Brans R, 2005).

Por su parte en la DA, el desbalance oxidativo actúa en procesos de exacerbación y, a su vez, tiene una capacidad de defensa AOX disminuida (Tsukahara, y otros, 2003). Uno de los estudios que soportan esta aseveración, consideró 75 pacientes adultos con DA, donde se tomaron biopsias de piel y se midió la dinitrofenilhidracina (DNP) para determinar el contenido de las partes carbonílicas (marcador de daño proteico oxidativo). Este estudio, determinó que la formación de DNP aumenta significativamente en las lesiones de DA y se correlaciona con la gravedad de ella. Así mismo el DNP es más intenso en las capas superficiales del estrato córneo que en las capas inferiores, indicando que el daño oxidativo se relaciona a la exposición a oxidantes ambientales, por lo cual el aumento de ERO generado por contaminantes ambientales y luz UV solar puede inducir daño oxidativo a proteínas en el estrato córneo, lo que resulta en la conocida disfunción de barrera y agravamiento de la DA (Niwa, y otros, 2003). Otro estudio consideró un espectro mayor de parámetros oxidativos en 25 pacientes con DA versus 25 controles sanos (ambos del mismo grupo de edad), donde se hallaron diferencias estadísticamente significativas con un aumento de la lipoperoxidación en pacientes con DA y una disminución de los AOX. El

parámetro AOX enzimático como SOD, CAT y GPX disminuyó en los pacientes versus los controles, así mismo, los parámetros AOX no enzimáticos como la GSH, la vitamina A, la vitamina E y la vitamina C también disminuyeron versus los pacientes control (Sivaranjani, Rao, & Rajeev, 2013).

Estos estudios sugieren que el EO juega un papel en la patogénesis de la DA y, el uso de suplementos con AOX naturales podrían ser una adición valiosa a la terapia convencional de la DA (Sivaranjani, Rao, & Rajeev, 2013). De hecho, en una revisión de estudios realizados entre los años 2002 y 2018, se observó la acción de un nuevo AOX tópico el palmitato de furfurilo, sobre la DA leve a moderada y otros trastornos relacionados de la piel. Este estudio concluyó que éste AOX y sus derivados fueron efectivos y seguros en el tratamiento de la DA, mejorando clínicamente su presentación y disminuyendo la inflamación (Pigatto & Diani, 2018).

La respuesta AOX disminuida en estas dermatitis, sugiere que las modulaciones REDOX en la DAC y la DA disminuyen su sintomatología (Bruchhausen, Zahn, Valk, Knop, & Becker, 2003; Sivaranjani, Rao, & Rajeev, 2013). La intervención farmacológica dirigida a NRF2, el regulador maestro de la respuesta AOX, ha sido prometedora en ratones con dermatitis sensibilizados y expuestos al 2,4-dinitroclorobenceno (DNCB) (Rojo de la Vega, Krajisnik, Zhang, & Wondrak, 2017). En estas dos patologías no ha sido una excepción, ya que, a través de recientes estudios, se presume que NRF2 se encuentra alterado. Ya que, en la DAC, por ejemplo, se sabe que un alérgeno de contacto se une a Keap1, se libera

NRF2 (Osburn & Kensler, 2008). Sin embargo, esta patología mantiene una respuesta AOX deficiente, explicando por qué uno de los estudios entorno a NRF2 y la DAC apuntó con resultados positivos a un inductor de la actividad transcripcional de NRF2, un compuesto orgánico obtenido de verduras sulforafano (SFN), que disminuyó las manifestaciones clínicas de la DAC (Helou, Martin, Pallardy, Chollet-Martin, & Kerdine-Römer, 2019).

Asimismo, se observó en la DA, a través de un estudio en 5 grupos de ratones de 6 semanas de edad, sometidos a diferentes dosis de SFN. Los grupos fueron control, DA y DA + 3 dosis diferentes de SFN y, desde este análisis se obtuvo que el SFN tiene efectos reduciendo el grosor epitelial, el nivel sérico de IgE y la infiltración de eosinófilos y mastocitos en el tejido epitelial de la DA, por el contrario, aumentó los niveles de NRF2, fosforilado (p-)NRF2. Sugiriendo que el SFN puede reducir el nivel de inflamación en la piel del modelo de ratones DA y puede tener un efecto curativo en pacientes con DA (Wu, y otros, 2019).

Lamentablemente, la comprensión actual de las ERO y estas enfermedades de la piel se encuentran sesgadas, dado que existe un gran número de limitantes en su comprensión, por ejemplo, una escasa cantidad estimada de artículos por año referentes al tema (en comparación a la relación del EO con otras enfermedades), así como una población restringida para estudio, lo que hace difícil el análisis para poder establecer tendencias y resultados con significancia estadística y, en cuanto al estudio del EO, existen distintos biomarcadores y métodos de detección en distintos tejidos y tiempos produciendo una multiplicidad de datos que, en la

mayoría de los casos, no se pueden agrupar y/o comparar, dejando así incertidumbre sobre su generalización (Bertino, y otros, 2020).

Por otra parte, los inflamomas han sido sugeridos como un mecanismo involucrado en una cantidad de enfermedades cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, como la psoriasis, el vitíligo, el lupus eritematoso sistémico la DAC y la DA (Sebastião, 2020).

En la DAC, Watanabe y colaboradores en un modelo animal, mostraron que la presencia de inflamomas es esencial para el desarrollo de la hipersensibilidad de contacto (Watanabe, y otros, 2015). En este sentido, se ha visto que los alérgenos y las ERO inducen dermatitis de forma similar al de los agentes infecciosos, es decir, por receptores TLR, NOD e incluso el inflamoma (NLRP3) (Martin, 2017). Y en modelos de ratón de DAC (modelo de hipersensibilidad de contacto (CHS), se demostró una reducción significativa en la DAC cuando NLRP3 y los receptores TLR2 y TLR4 estaban ausentes (Martin, 2017). Indicando una nueva arista en la inflamación de la piel en casos de DAC, ya que el EO y la activación de TLR2 y TLR4, así como la activación del inflamoma, pueden ser mecanismos de defensa innatos desencadenados por alérgenos de contacto (Freudenberg, Esser, Jakob, Galanos, & Martin, 2009; Martin, 2017).

En estas patologías, la vía cGAS-STING cobra relevancia dada la actividad del inflamoma NLRP3, ya que tanto las ERO, los haptenos y la propia vía cGAS-STING a través de su mensajero cGAMP pueden activar al inflamoma (Martin, 2017; Sebastião, 2020). Paradójicamente, el papel del inflamoma en la DA ha

sido debatido, ya que en esta patología existe una baja expresión de NLRP3 y caspasa-1 en lesiones de la DA, en comparación con lesiones normales de piel y psoriasis, sugiriendo una menor función del inflamasoma (Niebuhr, Baumert, Heratizadeh, Satzger, & Werfel, 2014).

En resumen, el rol de NRF2 en DAC y la DA podría ir más allá del combate permanente contra las ERO, ya que en los últimos años se ha visto que puede modificar la respuesta de la vía cGAS-STING suprimiéndola (Olagnier, y otros, 2018).

ii) Psoriasis:

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica e incurable de la piel. De origen multifactorial e implica hiperproliferación epidérmica, diferenciación anormal de KCs e inflamación con alteraciones del sistema inmunitario de la piel (Mian, Silfvast-Kaiser, Paek, Kivelevitch, & Menter, 2019).

Afecta a más de 125 millones de personas en todo el mundo, sin distinción de sexo. Afecta a adultos y niños en aproximadamente el 3,2% de la población, sin embargo, es menos común en niños que en adultos y suele presentarse entre los 18 y los 39 años o entre los 50 y los 69 años (Greb, y otros, 2016; Mian, Silfvast-Kaiser, Paek, Kivelevitch, & Menter, 2019).

Se caracteriza por la aparición de lesiones y placas rojizas bien delimitadas, con escamas plateadas adherentes que se desprenden fácilmente. Estas placas son el resultado de una hiper-proliferación prematura y diferenciación aberrante de

KCs con procesos de cornificación incompletos. Principalmente se encuentran en los codos, rodillas y el cuero cabelludo; sin embargo, un porcentaje considerable de pacientes experimenta otras manifestaciones, como afectación genital, ungueal y articular (FIGURA 31). Con frecuencia, los pacientes no son diagnosticados, no reciben tratamiento o incluso reciben un tratamiento insuficiente (Mian, Silfvast-Kaiser, Paek, Kivelevitch, & Menter, 2019).

La psoriasis se asocia con comorbilidades, como las complicaciones reumatológicas (artritis psoriásica), cardiovasculares y psiquiátricas, por lo que tiene efectos negativos bien descritos sobre la calidad de vida del paciente (Greb, y otros, 2016).



FIGURA 31: Manifestaciones clínicas de la psoriasis

a | La psoriasis vulgar es el tipo más común de psoriasis. b | La psoriasis guttata, el segundo tipo más común de psoriasis. c | La psoriasis inversa. d | La psoriasis pustulosa. e | La psoriasis eritrodérmica es una forma grave de psoriasis que puede poner en peligro la vida. Figura extraída de Greb y colaboradores (2016).

La hiperproliferación se caracteriza por una mayor tasa mitótica de KCs, acompañado de un aumento en la síntesis de ADN y una marcada disminución de la tasa de renovación de la epidermis. Resultando en una epidermis engrosada, característica conocida como acantosis. La acantosis y descamación permanente de esta piel, se combina con un infiltrado inflamatorio dérmico contribuye a engrosar las lesiones generando las placas psoriaticas gruesas y finas distintivas de esta enfermedad. El infiltrado inflamatorio consiste principalmente en células dendríticas, macrófagos y células T CD8+ en la dermis y, neutrófilos con algunas células T en la epidermis (Greb, y otros, 2016).

El enrojecimiento característico de las lesiones se debe a un mayor número de capilares que llegan a la superficie de la piel a través de un epitelio adelgazado (Mian, Silfvast-Kaiser, Paek, Kivelevitch, & Menter, 2019).

A través del tiempo la fisiopatología de esta enfermedad se ha relacionado a factores genéticos y desregulaciones del sistema inmunológico. Presumiendo que las lesiones psoriásicas probablemente evolucionan como una interacción entre las células y los mediadores del sistema inmunológico con el epitelio de la piel y el tejido conectivo (Greb, y otros, 2016).

La fisiopatología de esta enfermedad implica un trastorno tanto del sistema inmunológico innato como del adaptativo, en el que los KCs, las células dendríticas y las células T tienen funciones centrales (FIGURA 32). Puede desencadenarse por varios factores en individuos genéticamente susceptibles

variación en el locus de susceptibilidad a la psoriasis 1 (HLA-C; anteriormente conocido como PSORS1), incluidos traumatismos, infecciones (como infección por estreptococos) y medicamentos (como betabloqueantes, IFN α y litio). Se han observado muchas anomalías que involucran la presentación de antígenos, la activación de las vías de señalización de NF- κ B, la diferenciación de las poblaciones de células T auxiliares (TH) (especialmente las células TH17, que son la fuente principal de IL-17) y la respuesta mejorada de IL-17, que promueve la respuesta inmune del huésped y la infiltración de células inmunes (Greb, y otros, 2016).

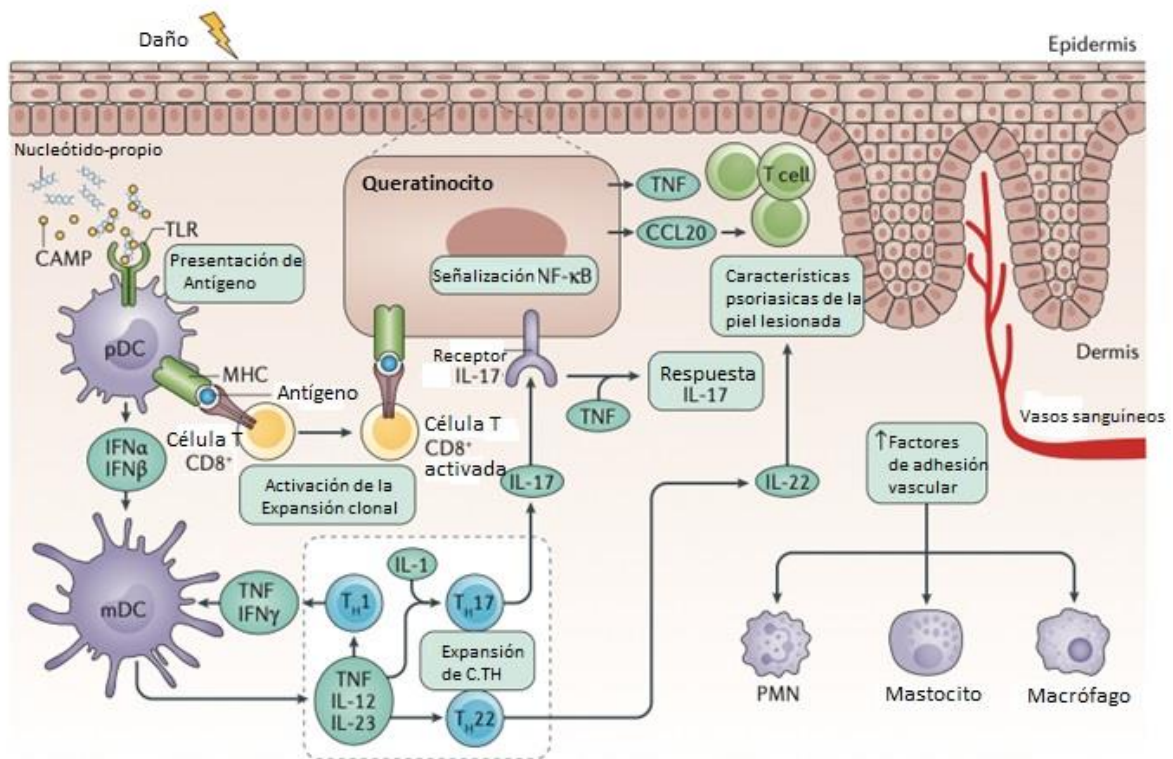


FIGURA 32: Mecanismo de la psoriasis

Las agresiones externas, como traumatismos, infecciones o medicación, pueden provocar la liberación de autonucleótidos, especialmente en individuos genéticamente predispuestos. Los

autonucleótidos pueden formar un complejo con AMP que se liberan de los queratinocitos, como, por ejemplo, el AMP de catelicidina (CAMP), que puede unirse a los receptores de las células presentadoras de antígenos, incluido los receptores tipo Toll TLR7 y TLR9 en la superficie de las pDC. Esta unión desencadena la presentación de antígenos por parte de las pDC, lo que provoca la activación y expansión clonal de las células T CD8 + específicas de antígeno. Este proceso puede ocurrir en la dermis (activación de las células T residentes en la memoria) y los ganglios linfáticos locales (activación de las células T vírgenes). Posteriormente, las células T CD8 + activadas migran a la epidermis, donde encuentran receptores del MHC de clase I en la superficie de los KCs (o tal vez melanocitos) y desencadenan la liberación local de factores solubles, incluidas citoquinas, quimioquinas y sistemas inmunitarios innatos, mediadores que podrían aumentar aún más la inflamación local y estimular la proliferación de queratinocitos. Las pDC liberan los mediadores inflamatorios interferón- α (IFN α) e IFN β , que estimulan las CD mieloides (mCD) para secretar mediadores proinflamatorios adicionales, como IL-12, IL-23 y factor de necrosis tumoral (TNF). Estos mediadores de inmunidad innatos estimulan las actividades de poblaciones clave de células T, como las células T helper 1 (TH1), TH17 y TH22, que liberan citoquinas y quimioquinas adicionales. En particular, la respuesta de las células TH17 a la IL - 23 es potenciada por la IL - 1. IL-17 actúa sobre los KCs (que expresan el receptor de IL-17), estimulándolos para producir TNF y ligando 20 de quimioquinas CC (CCL20; un quimiotáctico para células T y DC208). En combinación con TNF y/u otras citoquinas proinflamatorias, IL-17 estimula la producción de defensinas y quimioquinas, lo que promueve la defensa del huésped y conduce al reclutamiento de células inflamatorias adicionales en la lesión. La IL-22 contribuye al fenotipo histológico psoriásico característico, que incluye hiperplasia epidérmica, acantosis y paraqueratosis (queratinización incompleta con retención de núcleos). Los factores de transcripción clave en la psoriasis incluyen AMPc cíclico, la familia Janus kinase (JAK) - transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) y factor nuclear- κ B (NF- κ B); su activación conduce a una mayor producción de factores, como TNF e IL-17, y bucles de amplificación río abajo. La expresión de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular en las células endoteliales induce la proliferación vascular y la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio para reclutar células inflamatorias adicionales en la piel. *PMN, leucocito polimorfonuclear (Greb, y otros, 2016). Figura extraída y modificada de Greb y colaboradores (2016).

El estudio de la psoriasis a través del tiempo ha develado que posee anomalías en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales, metabolismo de los eicosanoides, la secreción de linfocinas, la generación de ERO y así mismo en la lipoperoxidación (Rojo de la Vega, Krajisnik, Zhang, & Wondrak, 2017).

En cuanto al desbalance de ERO, existe una producción excesiva de citoquinas por KCs epidérmicos, acompañado de una exacerbada activación de neutrófilos y linfocitos en las lesiones cutáneas de la psoriasis, resultando en la generación de abundantes cantidades de ERO y radicales libres (Nakai & Tsuruta, 2021). En

este sentido, se hallan grandes concentraciones de marcadores de EO en estos pacientes, por ejemplo, altos niveles de MDA a nivel sanguíneo y bajos niveles de AOX en la sangre, incluidos β -caroteno, vitamina E, CAT y GPx. Los altos niveles de MDA son indicadores de un proceso de lipoperoxidación avanzada de las membranas de los eritrocitos, sugiriendo que el aumento de la peroxidación de la bicapa causado por la disminución de las actividades de las enzimas AOX puede ser el mecanismo esencial de la disminución de la fluidez de la membrana observada en asociación con la exacerbación de la enfermedad (Nakai, y otros, 2009; Nakai, y otros, 2015).

En este sentido, el EO puede tener un papel fundamental tanto en los mecanismos de presentación de esta patología abriendo espacio a la generación de intervenciones terapéuticas. Hasta el momento, se ha visto que el EO cumple un rol esencial en los mecanismos terapéuticos a través de los efectos secundarios característicos de muchos agentes anti-psoriásicos, por ejemplo, la antralina (un agente terapéutico común que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento tópico de la psoriasis) ha visto disminuida su utilidad a efecto de reacciones secundarias tóxicas. Se cree que estas actividades secundarias de la antralina están mediadas por la generación de intermediarios ERO producidos en la piel. El uso de inductores de la actividad de SOD y el acetato de α -tocoferol fueron efectivos para inhibir la elevación de citoquinas inducida por la antralina. Por tanto, la administración sistémica de AOX puede brindar una oportunidad

para la intervención terapéutica contra las toxicidades asociadas a la antralina (Briganti & Picardo, 2003).

La baja actividad de enzimas AOX observada en psoriasis y el uso de inductores de la actividad enzimática pueden sugerir que NRF2 cumple un rol fundamental en la clínica de la psoriasis (Sykiotis & Bohmann, 2010). Sin embargo, en la última década varios estudios han demostrado que la extensión de los genes diana NRF2 es más amplia de lo que se pensaba anteriormente y abarca algunos genes adicionales que regulan tanto la proliferación como la diferenciación celular (Al-Sawaf, y otros, 2014; Murakami & Motohashi, 2015). Hoy en día es conocido que NRF2 es un importante impulsor de la proliferación de queratinocitos con una regulación ascendente de queratina 6, queratina 16 y queratina 17 (Yang, Fan, Cui, Dang, & Wang, 2017). Paradojalmente la intervención terapéutica de NRF2 en la psoriasis es eficaz, ya que el medicamento antipsoriático monometilfumarato aumenta los niveles de NRF2 e induce el ARNm de acuaporina-3 y la expresión de proteínas, importante para la diferenciación de queratinocitos (Rojo de la Vega, Krajisnik, Zhang, & Wondrak, 2017).

Hasta hace algunos años, el conocimiento de la psoriasis indicaba generalidades mencionadas previamente como que esta enfermedad es de tipo inflamatoria crónica, caracterizada por la hiperproliferación y la diferenciación aberrante de los queratinocitos. En la actualidad se ha visto que los cambios ocurridos en la piel psoriásica radican en parte a la presencia de tres queratinas asociadas a la

hiperproliferación: queratina K6, K16 y K17 (Moll, Divo, & Langbein, 2008; Yang, Fan, Cui, Dang, & Wang, 2017).

Es conocido que NRF2 es activado a través de la administración del componente orgánico SFN, sin embargo, esta actividad no se da de forma individualizada, sino que se ha observado que la actividad de NRF2 se acompaña de la activación de K16 y K17 en KCs humanos (Endo, Sugioka, Nakagi, Saijo, & Yoshida, 2008; Kerns, DePianto, Yamamoto, & Coulombe, 2010).

Yang, Fan, Cui, Dang, & Wang (2017) de hecho demostraron que, en la piel psoriásica, específicamente en sus lesiones, NRF2 se halla sobre-expresado y activado. Esto podría deberse al aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias (IL-17 o IL-22) que como fue mencionado previamente, se encuentran presentes en la psoriasis (Greb, y otros, 2016). Además demostraron que, si bien el EO puede inducir la actividad de NRF2, las citoquinas inflamatorias relacionadas con la psoriasis IL-17 e IL-22 también son inductoras de este factor, ya que bajo la presencia de estas interleuquinas, NRF2 es capaz de translocar al núcleo y activar a sus genes diana K6, K16 y K17 mediante interacción con dominios ARE ubicados en las regiones promotoras de estos genes, promoviendo de igual forma la proliferación de KCs, lo cual podría ser un mecanismo importante subyacente a la patogénesis de la psoriasis (Yang, Fan, Cui, Dang, & Wang, 2017).

Como es conocido, los KCs de la piel son células pro-inflamatorias clave que responden a insultos dañinos a través de la producción coordinada de citoquinas,

quimioquinas y AMP (Tang & Zhou, 2020). La infiltración excesiva de células inmunitarias como células T y DC en la piel, así como la producción de varios factores, citoquinas inflamatorias y quimioquinas como TNF, IL-23 e IL-17 (Tang & Zhou, 2020). Se piensa que la enfermedad proviene de una respuesta inmune desregulada en la piel, caracterizada por la dependencia de TNF α y activación exagerada de células T auxiliares (TH1) y 17 (TH17) en individuos genéticamente susceptibles (Li, y otros, 2014). Aunque se cree que estas células T patógenas desencadenan la proliferación y diferenciación anormales de los KCs, lo que resulta en una hiperplasia epidérmica conocida como acantosis, el papel de los interferones en este proceso no está claro (Hile, Gudjonsson, & Kahlenberg, 2020).

Se ha visto que el tratamiento con IFN en enfermedades como la esclerosis múltiple o la hepatitis C, exacerba la producción de placas psoriásicas existente e incluso puede inducir nuevas lesiones las cuales cesan al dejar el tratamiento (La Mantia & Capsoni, 2010) (Afshar, Martínez, Gallo, & Hata, 2013). Otra evidencia que indica a los IFN como desencadenantes de la enfermedad psoriásica es el uso de medicamentos como el Imiquimod (tratamiento tópico de verrugas), lo cual resulta en un aumento en la producción de IFN desencadenando heridas psoriásicas (Hile, Gudjonsson, & Kahlenberg, 2020). Por el contrario, al inhibir la señalización de IFN disminuye la presentación clínica de la psoriasis, evento en gran parte asociado a la desregulación de TNF α (Conrad, y otros, 2018).

Uno de los sensores de ácido nucleico citosólico que se ha visto pueden desempeñar un papel en la psoriasis a través de la estimulación de la respuesta de IFN es IFI16. IFI16 como sensor de ADN citosólico conduce al reclutamiento de STING y al consecuente aumento de la producción de IFN tipo I. Este aumenta en placas de psoriasis e impulsa la expresión de CXCL10 y CCL20. Por otra parte, IFI16 regula al alza las citoquinas relacionadas con la psoriasis IFN γ , TNF α , IL-17 e IL-22 a través de la señalización STAT3 (Cao, y otros, 2016). Además, es importante destacar que los IFN de tipo I regulan específicamente la expresión de IL-22 en los KCs y, por lo tanto, impulsan el remodelado epidérmico y la proliferación de KCs (Hile, Gudjonsson, & Kahlenberg, 2020). IFN α se produce transitoriamente en las primeras etapas del desarrollo de psoriasis y la vía IFN tipo I se activa en KCs psoriásicos. Tanto los IFN de tipo I como sus firmas genéticas asociadas están significativamente elevados en las placas psoriásicas, pero no en pieles no involucradas o normales (Yao, Tepper, & Kaplan, 2011; Hile, Gudjonsson, & Kahlenberg, 2020). Un ensayo de fase I de MEDI-545, un anticuerpo monoclonal anti-IFN- α , no pudo mostrar beneficio clínico en pacientes con placas psoriásicas crónicas, lo que puede apoyar la hipótesis de que los IFN están involucrados en el inicio de la psoriasis, pero no en la formación de placa crónica (Goldberg, y otros, 2014).

La estimulación de IFI16, la vía cGAS-STING y otros componentes como NLRC4, NOD2, AIM2, y CARD6 son claves para la activación de la respuesta inflamatoria a través del inflamasoma y se ha demostrado que están elevados en la epidermis

psoriásica (Tervaniemi, y otros, 2016; Tao, Zhou, & Jiang, 2016). Un estudio reciente informó que BAY 11-7082, un antagonista de NF- κ B, puede aliviar la dermatitis similar a la psoriasis al inhibir el inflamasoma NLRP3 y la vía NF- κ B (Irrera, y otros, 2017). En ratones deficientes en NLRP3 se inyectó rIL-23, los fenotipos psoriasiformes mejoraron considerablemente, lo que sugiere que el inflamasoma NLRP3 contribuye a este proceso (Diaz-Perez, y otros, 2018).

El ADN citosólico de la piel psoriásica desencadena inflamación a través de la activación del inflamasoma AIM2 e IL-1 β (Tang & Zhou, 2020).

Koning mostró que AIM2 se expresa exclusivamente en Langerhans y células melanocitos en la epidermis normal, pero está significativamente regulado al alza en queratinocitos en condiciones inflamatorias como psoriasis, DA y DAC (de Koning, y otros, 2012). En un modelo de ratón de psoriasis inducido por rIL-23, un antagonista TLR-7,-8 y-9 inhibió la expresión dérmica de NLRP3 y AIM2 reduciendo la secreción de citoquinas TH1 y TH17 en la piel y el suero, sugiriendo que los inflamasomas podrían ser una diana terapéutica relevante en el tratamiento de la psoriasis (Chung, y otros, 2019).

Tras todo lo expuesto, dilucidar el rol y el nivel de actividad de NRF2 en la piel psoriásica sería un gran avance en el abordaje de esta patología, principalmente considerando de que hay nueva evidencia que sugiere a NRF2 como un modulador negativo de la actividad de STING (Olagnier, y otros, 2018). De esta forma, a nivel indirecto se influye a través de la activación de precursores de STING como cGAMP en una vía de activación y modulación del inflamasoma

(Swanson, 2017). Una estrategia de abordaje conjunto podría mejorar la clínica de estos pacientes, sin embargo, es esencial conocer en detalle como interfieren los inflamasomas en la etiopatogenia y tiempos de esta enfermedad. Por lo que el estudio de relación actual entre estos (ERO-cGAS-STING) por una parte podría relacionar la respuesta inmune con la desregulada proliferación de KCs, siendo esta relación de sumo interés en la comprensión de los mecanismos subyacentes y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

iii) Vitíligo:

El vitíligo es uno de los trastornos cutáneo despigmentantes adquiridos más comunes (Picardo, y otros, 2015). Se presenta en todas las edades, razas y grupos étnicos, afectando al 0,5-1% de la población mundial (Mian, Silfvast-Kaiser, Paek, Kivelevitch, & Menter, 2019). A través del desarrollo investigativo, se ha logrado mayor comprensión de esta enfermedad y ha sido categorizada como una enfermedad de tipo autoinmune, asociada a factores genéticos y ambientales junto con el estrés metabólico, oxidativo y anomalías en el desprendimiento de células (Mian, Silfvast-Kaiser, Paek, Kivelevitch, & Menter, 2019).

A pesar de que el Vitíligo, sigue siendo discutido en cuanto a su causa exacta, se sabe que la enfermedad es el resultado de la pérdida selectiva de melanocitos,

que a su vez provoca la dilución del pigmento en las zonas afectadas de la piel y/o mucosas (Schallreuter, y otros, 2008; Spritz, 2008; Picardo, y otros, 2015). Clínicamente y según el curso de la enfermedad, el vitíligo se presenta como máculas o parches (no escamosos) despigmentados (color blanco lechoso) en la cara y el cuerpo, ocasionalmente el cabello también se ve afectado (FIGURA 33) (Picardo, y otros, 2015; Mian, Silfvast-Kaiser, Paek, Kivelevitch, & Menter, 2019).



FIGURA 33: Manifestaciones clínicas del vitíligo

Según el consenso internacional el vitíligo se clasifica en tres formas principales: vitíligo no segmentario, vitíligo segmentario y vitíligo mixto, indicando el compromiso de segmentos observado clínicamente (Picardo, y otros, 2015).

A pesar de mucha investigación, el mecanismo que subyace la presentación de esta enfermedad, si bien sigue en estudio, se sabe que en parte es causado por la disfunción o destrucción de los melanocitos, que son las principales células

productoras de pigmento. Pero actualmente no se conocen ni entienden bien las causas de muerte de estas células (Yang, y otros, 2000). Evidencia experimental y clínica descrita el año 2003, sugiere que el EO y la acumulación de radicales libres en la epidermis de la piel afectada conducen a la degeneración de los melanocitos (Gauthier, Cario, & Taieb, 2003). Otros hallazgos reafirman la contribución del EO y suman roles a los procesos autoinmunes (Picardo, y otros, 2015). Finalmente se han evaluado y se cree que múltiples mecanismos pueden contribuir a esta pérdida, incluyendo anomalías metabólicas, EO, generación de mediadores inflamatorios, desprendimiento de células y respuestas autoinmunes, sin embargo, la contribución general de cada uno de estos sigue siendo discutida (Picardo, y otros, 2015). En este sentido, se ha visto que los melanocitos de vitíligo muestran deterioros celulares y biológicos en comparación con los melanocitos normales, estos son: (a) baja tasa de proliferación y subcultivo ineficiente, (b) retículo endoplásmico dilatado (ER) y agrupación de melanosomas aberrantes, (c) dendritas macro-agrandadas y retraídas, (d) disposición defectuosa de los lípidos de membrana y componentes lipídicos alterados, y (e) niveles más bajos de factor acelerador de la descomposición (CD 55) y proteína cofactor de membrana (CD 46) que podrían hacerlos más vulnerables al ataque autólogo del complemento (Jian, y otros, 2014).

La FIGURA 34 muestra una versión comparativa del modelo de EO en melanocitos de piel no afectada (FIGURA 34 parte a) como de los afectados en el vitíligo (FIGURA 34 parte b y c). Ya que se ha planteado que el EO en los

melanocitos de vitíligo, conduce a una respuesta inflamatoria local y la activación de procesos inmunes innatos que, en sujetos con predisposición genética a desarrollar autoinmunidad, genera respuestas inmunes citotóxicas específicas de melanocitos (Picardo, y otros, 2015).

Estudios recientes han confirmado un desequilibrio en el estado REDOX intracelular en pacientes con vitíligo en sangre periférica, epidermis lesionada y melanocitos cultivados de la piel periférica a la lesión de pacientes con vitíligo (Ines, y otros, 2006; Arican & Kurutas, 2008; Khan, Satyam, Gupta, Sharma, & Sharma, 2009). Además, se ha demostrado que los melanocitos involucrados en el vitíligo pueden tener aberraciones inherentes que los hacen más vulnerables a insultos extracelulares como oxidantes químicos o UV-B, ambos capaces de inducir la generación de ERO y dañar a los componentes celulares y el ADN (Jimbow, Chen, Park, & Thomas, 2001; Lee, Kim, Choi, & Youm, 2005; Kroll, y otros, 2005). El rol de EO como iniciador del vitíligo, está respaldado por niveles altos de ERO en la piel lesionada y no lesionada, tanto *in vitro* como *in vivo*, además como en otras patologías dermatológicas, posee una alteración, a la baja, del sistema AOX (Ines, y otros, 2006; Arican & Kurutas, 2008; Khan, Satyam, Gupta, Sharma, & Sharma, 2009; Picardo, y otros, 2015).

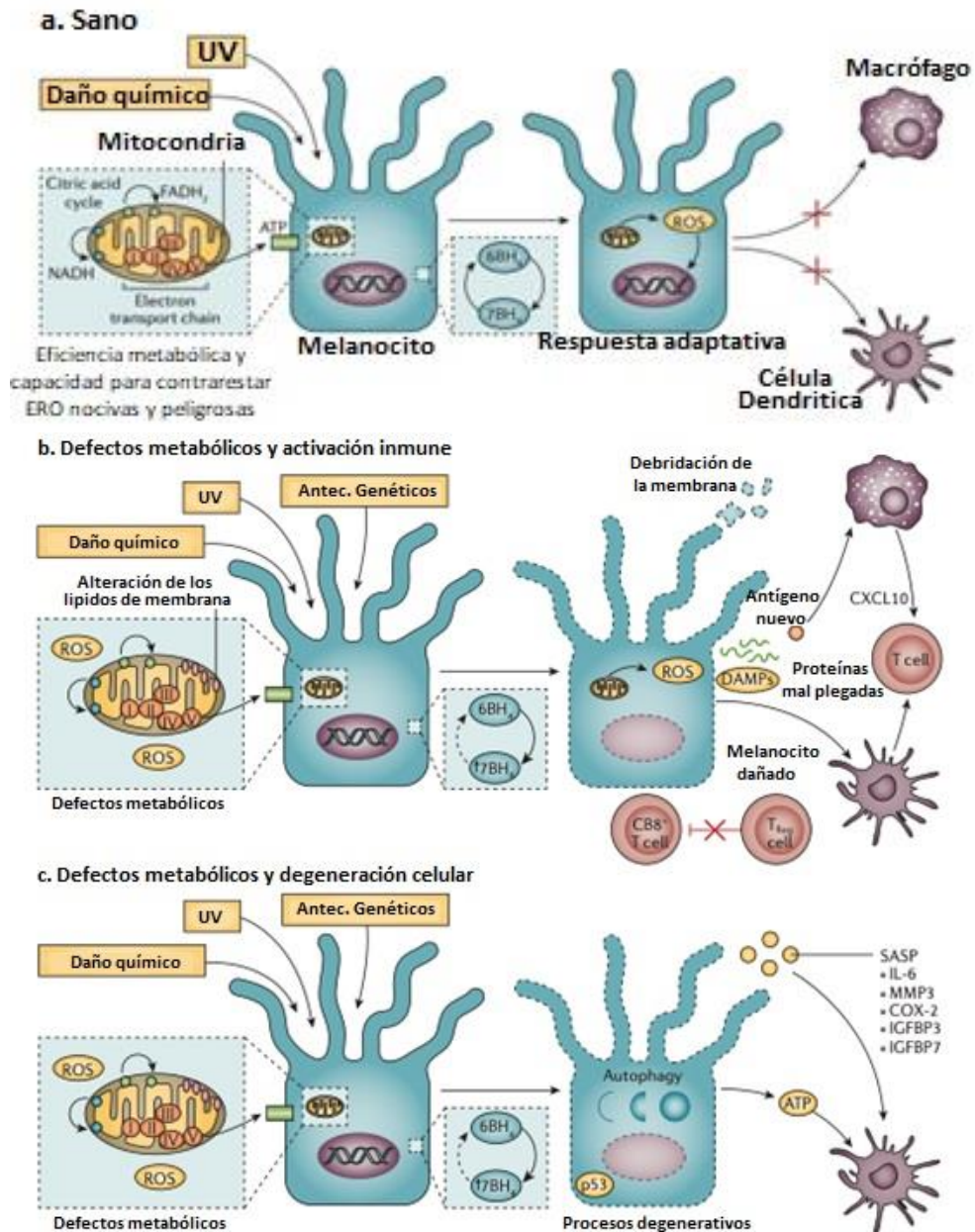


FIGURA 34: Mecanismo del vitiligo

a | En la piel sana, las mitocondrias producen energía de manera eficiente y las vías metabólicas, incluidas las del metabolismo de la biopterina, se modulan según la demanda y están bien equilibradas. Después de un estrés externo, por ejemplo, la exposición a la radiación UV o el daño químico, las ERO se producen de manera estricta regulada y sirven como mensajeros intracelulares útiles. Los melanocitos se adaptan a estas tensiones sin activar las células

inmunitarias; inician cambios fisiológicos, como la producción de melanina o la activación de quinasas, y su supervivencia no se ve afectada.

b | En el vitiligo, los melanocitos exhiben defectos metabólicos, que desequilibran el equilibrio del estado estacionario y dificultan el manejo de factores estresantes adicionales. Los niveles elevados de ERO, que son un sello distintivo de la desregulación de las vías energéticas, dañan las enzimas clave y comprometen aún más vías metabólicas importantes, por ejemplo, en la mitocondria. La síntesis y el reciclaje de biopterina también se ven afectados, lo que conduce a un mayor EO y daño celular. Estos cambios, en el contexto de un trasfondo genético susceptible, activan una cascada de señalización que comienza con la hiperproducción de ERO, activan la respuesta de la proteína desplegada (que identifica y responde a la acumulación de proteínas desplegadas o mal plegadas) y desenmascaran los antígenos modificados oxidativamente. Los restos de membrana y los DAMP se liberan y activan los macrófagos y las células dendríticas, y esto es seguido por la activación impulsada por citocinas y quimiocinas de las células T helper 17 (TH17) y la disfunción de las células T reguladoras (TReg).

c | La degeneración de los melanocitos también puede afectar los procesos autofágicos y causar la liberación de ATP e inducir, a través de la sobreexpresión de p53, un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), que incluye interleucina-6 (IL-6), metaloproteinasa de matriz 3 (MMP3), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y unión al factor de crecimiento similar a la insulina proteína 3 (IGFBP3) e IGFBP7). Estos SASP activan las células dendríticas. CXCL10, ligando 10 de quimiocina CXC; FADH₂, dinucleótido de flavina adenina; NADH, dinucleótido de nicotinamida y adenina; 6BH₄, 6 tetrahidrobiopterina; 7BH₄, 7 tetrahidrobiopterina (Picardo, y otros, 2015). Figura extraída y modificada de Picardo, y colaboradores (2015).

El estudio del balance oxidativo en vitiligo ha visto que entre la gran variedad de ERO, el H₂O₂ tiene un papel fundamental en la aparición y progresión del vitiligo, ya que se ha observado un aumento en sus niveles en la epidermis de pacientes con vitiligo (Schallreuter, y otros, 2008; Shalhaf, y otros, 2008). Así mismo, se ha demostrado altos niveles de lipoperoxidación en muestras de suero, plasma y tejido de vitiligo, a través de concentraciones de MDA versus piel sana (Koca, Armutcu, Altinyazar, & Gürel, 2004; Yildirim, Baysal, Inaloz, & Can, 2004; Arican & Kurutas, 2008). Desde la contra parte, los niveles de enzimas AOX como CAT epidérmica son bajos, así mismo se ha observado bajas concentraciones de tiorredoxina reductasa y tiorredoxina, Gpx, Grx, SOD en la piel de vitiligo, lo que indica que la generación de ERO provoca una alteración generalizada del

sistema antioxidante (Ines, y otros, 2006; Arican & Kurutas, 2008; Picardo, y otros, 2015).

En la última década, se ha demostrado que el deterioro en el sistema antioxidante en los melanocitos del vitíligo y el daño mediado por ERO en el vitíligo conduce a la degeneración de los melanocitos (Kroll, y otros, 2005). Una vía que regula la expresión de enzimas antioxidantes, como fue descrito previamente, es NRF2 (Kim & Vaziri, 2010). Como la vía NRF2 tiene un papel vital en la protección contra la lesión celular inducida por el EO (Harvey, y otros, 2009; Baek & Lee, 2016), la disfunción de esta vía como se vio en el estudio de Jian y colaboradores 2014, puede conducir a una generación excesiva de ERO y bajos niveles de enzimas antioxidantes, lo que es evidente en la muerte de los melanocitos de vitíligo (Jian, y otros, 2014). En este estudio la disfunción de NRF2, no estaba basada en su expresión, sino que, en su localización nuclear, disminuyendo la actividad transcripcional en los melanocitos de vitíligo. Explicando que a pesar del severo EO observado, que debería haber inducido la activación de NRF2 y la regulación ascendente de sus productos genéticos río abajo, los melanocitos de vitíligo mostraron una reducción progresiva del contenido nuclear de NRF2 y una activación de NRF2 marcadamente disminuida. Sugiriendo que, en los melanocitos de vitíligo, algún proceso puede bloquear la actividad de la translocación nuclear de NRF2, lo que potencialmente contribuye a la disfunción y/o pérdida de melanocitos (FIGURA 35) (Jian, y otros, 2014; Baek & Lee, 2016).

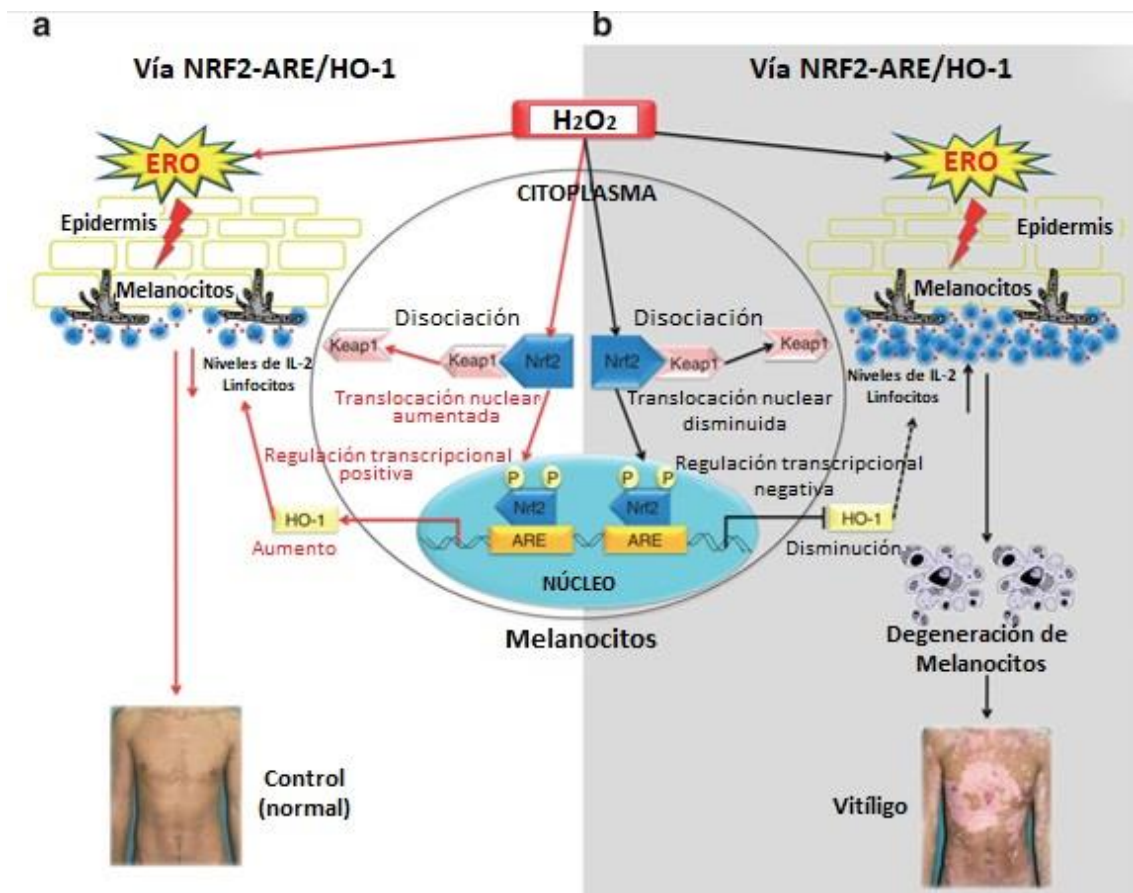


FIGURA 35: ERO y vitiligo

La figura muestra la propuesta esquemática de Jian y colaboradores (2014) presentada en la vía NRF2-ARE/HO-1 en melanocitos humanos normales (de control) y melanocitos de vitiligo bajo estrés oxidativo inducido por H_2O_2 . (a) Se observa un estado bajo condiciones de estrés oxidativo inducido por H_2O_2 en melanocitos humanos normales (de control), donde se observa que NRF2 HO-1 puede proteger aún más a los melanocitos humanos del daño oxidativo inducido por H_2O_2 y puede disminuir los niveles de IL-2 al inhibir la activación de las células T que mantiene la homeostasis de la piel. (b) En los melanocitos de vitiligo, la alteración de la activación de la vía NRF2-ARE/HO-1 (translocación nuclear NRF2 reducida, disminución de la actividad transcripcional y sistema de defensa antioxidante aberrante) conduce a una generación excesiva de ERO y una disminución de la inducción de HO-1, lo que no inhibe el estrés oxidativo inducido por H_2O_2 y la producción de IL-2. Esta propuesta menciona que eventualmente puede resultar en la degeneración de los melanocitos y causar vitiligo. Figura extraída y modificada de Jian, y otros, 2014.

En base a lo mencionado, hoy en día se sabe que la disfunción melanocítica por EO se relaciona a la actividad de NRF2 desempeñando un papel esencial en el mantenimiento de las respuestas de melanocitos a los factores estresantes ambientales y sus trastornos de pigmentación cutánea (Rojo de la Vega, Krajisnik, Zhang, & Wondrak, 2017). Curiosamente, la evidencia ha mencionado que NRF2 desempeña un papel en la facilitación de la quimiorresistencia

dependiente del glutatión de las células malignas de melanoma (Rocha, Kajitani, Quinet, Fortunato, & Menck, 2016).

Como fue mencionado, la pérdida de pigmentación en vitíligo no solo tiene base en el EO, sino que también proviene tanto del sistema inmunológico innato como adaptativo y es impulsada al menos en parte por la respuesta de tipo IFN (Hile, Gudjonsson, & Kahlenberg, 2020).

En esta revisión se ha analizado el rol de la vía cGAS-STING en la piel, si bien, no hay evidencia directa al respecto de esta vía en el vitíligo en los últimos años se ha conocido que la detección antiviral citosólica del ADN puede ser modulada reprimiendo la expresión de STING por la actividad de NRF2. NRF2 regula STING post-transcripcionalmente alterando la estabilidad del ARNm del gen STING1 (también conocido como TMEM173) (Olagnier, y otros, 2018).

Anteriormente, se menciona que la actividad de NRF2 se encuentra disminuida en el vitíligo (Jian, y otros, 2014), por lo que de ser gatillada la activación de la vía cGAS-STING esta no podría ser auto-regulada de esta forma.

La evidencia de la actividad inmune en el vitíligo refiere que existe una alta expresión de quimioquinas inducidas por IFN γ , CXCL9 y CXCL10, que reclutan células T CD8+ patológicas en la piel, en lesiones y suero de pacientes con vitíligo. Sin embargo, no hay informes que apoyen una señal IFN tipo I en estos pacientes (Hile, Gudjonsson, & Kahlenberg, 2020), por lo que la vía canónica de STING difícilmente se podría hallar activada. A pesar de esto, un estudio reciente otorgó nueva evidencia que menciona al inflamasoma NLRP3 activado en

queratinocitos bajo estrés oxidativo, fortaleciendo la función de las células T CD8⁺ y CD4⁺ en pacientes con vitíligo a través de la vía de señalización IL-1 β /IL-1R, en este estudio se observó una pronunciada regulación ascendente de NLRP3 e IL-1 β en queratinocitos peri-lesionares de pacientes con vitíligo, lo que está de acuerdo con hallazgos anteriores de que los niveles de ARNm o proteínas de IL-1 β aumentaron en lesiones o peri-lesiones de pacientes con vitíligo (Marie, y otros, 2014).

La vía de señalización cGAS-STING es capaz de gatillar la respuesta inmune a través de las respuestas de tipo IFN y activando a su vez directamente al inflamasoma. A través del intermediario de la vía cGAS-STING, cGAMP, se puede activar al inflamasoma NLRP3, así mismo NLRP3 puede ser activado por varios eventos intracelulares, como el flujo de potasio, la acumulación de mtROS y la síntesis de ADN mitocondrial (Li, y otros, 2020).

Considerando lo expuesto, es posible que una relación entre el desbalance oxidativo con una supresión de las defensas AOX y de NRF2, en conjunto a la sobreactividad de la respuesta inflamatoria gatillada por activación del inflamasoma (que puede ser gatillada por cGAMP de la vía cGAS-STING) sean un mecanismo y relación de interés en el desarrollo de estrategias terapéuticas en el control de esta patología, sin embargo es esencial el desarrollo de evidencia que amplifique el conocimiento de esta vía y sus mecanismos subyacentes.

iv) Vasculopatía asociada a STING de inicio en la infancia (SAVI):

La enfermedad de SAVI (del inglés: '*Stimulator of interferón genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy*'), es una interferonopatía rara de tipo I causada por un trastorno genético auto-inflamatorio y poco frecuente, descrita por primera vez en el año 2014, y caracterizado por mutaciones en los puntos de ganancia de función del exón 5 del gen TMEM173 (V174L, N152S o V155M), que codifica para la proteína STING1 (Olagnier, y otros, 2018; Cao & Jiang, 2019; Dai, Liu, Zhao, He, & Yin, 2020).

La tasa de incidencia y prevalencia de esta enfermedad es desconocida, ya que hasta el año 2019 solo se reportaban 22 individuos afectados en la literatura en todo el mundo (Cao & Jiang, 2019). Esta patología se desarrolla en la infancia, según lo observado en 17 pacientes notificados (Cao & Jiang, 2019). La mayoría de los casos reportados hasta ahora son esporádicos, y sólo 6 de ellos fueron heredados. Hasta la fecha, se han notificado un total de 9 mutaciones de ganancia de función para la proteína STING, conduciendo a su activación permanente y señalizando constantemente e induciendo una sobre-producción de los IFN de tipo I (Crow & Casanova, 2014; Cao & Jiang, 2019; Siedel, Roers, Rösen-Wolff, & Luksch, 2020). Los IFN de tipo I actúan a través de su unión a los IFNR, que conducen a la activación intracelular de las quinasas Janus (JAK) y al aumento de la fosforilación del transductor de señal y activador de la transcripción

STAT 1, causando finalmente una tormenta de citoquinas (Cao & Jiang, 2019; Dai, Liu, Zhao, He, & Yin, 2020).

Dado que STING, se expresa en células endoteliales, células de la piel, células hematopoyéticas, células T, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales bronquiales de tipo 2 y células alveolares es de esperar que sus manifestaciones clínicas sean observadas en la vasculatura, pulmones y la piel, resultando en una amplia diversidad de fenotipos y manifestaciones de la enfermedad (Dai, Liu, Zhao, He, & Yin, 2020). Las características clínicas que se han detallado en esta enfermedad son inflamaciones sistémicas y vasculopatía cutánea severa (FIGURA 36).



FIGURA 36: Manifestaciones clínicas de la enfermedad de SAVI

La enfermedad de SAVI, se caracteriza por presentar lesiones y pérdida de tejido en los dedos de las manos y de los pies, nariz, mejillas y orejas (a menudo progresan a ulceración acral crónica, necrosis y autoamputación), daño pulmonar severo a nivel intersticial y daño articular como poliartritis (Liu, y otros, 2014; Dai, Liu, Zhao, He, & Yin, 2020). En la figura, A. Muestra la distribución facial típica de las lesiones telangiectativas en la nariz y las mejillas. B. Muestra placas atróficas violáceas, descamadas y en las manos. C. Muestra características histológicas de la inflamación vascular en una muestra de biopsia de piel de un área clínicamente involucrada que representa un infiltrado neutrofílico denso con cariorrexis en toda la pared del vaso (hematoxilina y eosina); se observan depósitos de fibrina en la luz de un vaso gravemente dañado. D. Muestra una imagen de tomografía computarizada de alta resolución del pulmón con enfermedad pulmonar intersticial. Imagen extraída y modificada de Liu, y otros, 2014.

Antes del conocimiento de esta enfermedad, los pacientes eran mal derivados a distintos departamentos médicos como neumología (por el compromiso pulmonar, muchos de los pacientes eran diagnosticados con fibrosis pulmonar idiopáticas o neumonías atípicas), dermatología (por sus complicaciones cutáneas) e incluso cirugía torácica (ya que algunos pacientes requerían incluso de trasplante pulmonar) (Picard, y otros, 2016). De hecho, los bebés con SAVI a menudo pasan desapercibidos después de los exámenes de rutina, lo que lleva a un retraso sustancial en el diagnóstico correcto (Cao & Jiang, 2019).

El mecanismo exacto que subyace al desarrollo de esta enfermedad sigue sin estar claro; y, puede estar directamente relacionado con la lesión local de IFN-1. Sin embargo, la investigación sobre cómo STING impulsa la inflamación ha implicado tanto a IFN-2 como a la activación de la señalización del factor NFκB, que probablemente participa en la desregulación inmunitaria, que recuerdan las contribuciones de las citoquinas a la SAVI. Actualmente, los inhibidores IFN/IFNR y JAK se consideran terapias efectivas para SAVI. Ya que los inhibidores de JAK bloquean la señalización río abajo de una serie de receptores de citoquinas,

incluido IFNR. Se desconoce si el bloqueo de la señalización IFN es el mecanismo por el cual los inhibidores JAK muestran cierta eficacia en SAVI (Cao & Jiang, 2019; Dai, Liu, Zhao, He, & Yin, 2020).

Información reciente ha develado que las ERO tienen un efecto en la enfermedad de SAVI al modular negativamente la actividad de STING, y así disminuir la expresión de IFN-1 (Tao, y otros, 2020).

Por una parte, esto se lleva a cabo a través de la inhibición de STING por oxidación, ya que su oligomerización depende de la cisteína de unión C148, cisteína que es susceptible a las ERO y se oxida por ellas (Gunderstofte, y otros, 2019). En esta línea, se suprime la activación de TBK1 e IRF3, lo que lleva a una reducción de la transcripción de IFN-1 (específicamente IFN β) (Tao, y otros, 2020). Por otro lado, esto ocurre mediante la actividad de NRF2, que suprime la actividad de STING al reducir los niveles de ARN mensajero de éste (Olagnier, y otros, 2018). Esto se evidenció en células HEK293T que expresan transitoriamente WT-STING o SAVI-STING (V174L, N152S o V155M), a las cuales se les indujo la actividad del factor NRF2 usando SFN o *4-Octyl Itaconate* (un activador endógeno de NRF2), generando menos del doble de los niveles de ARN mensajero de TMEM173 (Olagnier, y otros, 2018), sugiriendo que la activación de NRF2 suprime la respuesta IFN de tipo dependiente de STING en pacientes con SAVI (Olagnier, y otros, 2018).

La enfermedad de SAVI, es una de las dermatopatologías en las que se demuestra a través de investigaciones, que la intervención terapéutica en el importante rol

que tiene la relación de las ERO y la vía cGAS STING, en pacientes con enfermedades y manifestaciones clínicas de la piel.

CAPÍTULO IV: CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La piel es la cara con la cual el ser humano enfrenta al mundo. Paradójicamente, sus afecciones han sido poco visualizadas y por grandes periodos de tiempo pobremente notificadas y reconocidas (Seth, Cheldize, Brown, & Freeman, 2017). Sin embargo, en los últimos años ha comenzado a ser declarado el impacto epidemiológico, socioeconómico y psicológico de las afecciones y enfermedades de la piel, lo cual establece la necesidad de desarrollar directrices dermatológicas, tanto en su abordaje y entendimiento clínico, a través del desarrollo del conocimiento fisiológico de sus afecciones, con el fin de abrir nuevas estrategias de tratamiento, abordaje e intervención (Seth, Cheldize, Brown, & Freeman, 2017).

En este sentido esta revisión narrativa se centró en la descripción de dos líneas de estudio en la piel y algunas de sus patologías que hasta ahora no habían sido directamente relacionadas, las ERO y la vía de señalización cGAS-STING.

Inicialmente, se establece el efecto y relación de las ERO en la piel conjunto a distintos estados patológicos. Bajo esta línea, destacan características comunes en las afecciones de la piel como el daño por EO en la barrera cutánea, dado una exacerbada producción de ERO versus una insuficiente actividad AOX y por ende, daño oxidativo molecular aumentado (Endo, Sugioka, Nakagi, Saijo, & Yoshida, 2008; Kerns, DePianto, Yamamoto, & Coulombe, 2010; Yang, Fan, Cui, Dang, & Wang, 2017; Olagnier, y otros, 2018; Helou, Martin, Pallardy, Chollet-Martin, & Kerdine-Römer, 2019; Wu, y otros, 2019). Sin embargo, la actividad y

estimulación de NRF2, el orquestador principal de la respuesta AOX protagoniza parte de las conclusiones esenciales de este trabajo las cuales tienen directamente relación con la segunda línea de interés en esta revisión y se describen más adelante.

En relación a la vía de señalización cGAS-STING se denota inicialmente su expresión particularmente en células APC, como macrófagos y células dendríticas, donde es activada en respuesta al ADN citoplasmático para aumentar la inmunidad innata y adaptativa de forma transitoria (Hopfner & Hornung, 2020). De gran interés fue evidenciar su actividad en otros tipos de células de la piel, como KCs en la epidermis y fibroblastos en la dermis (Barber, 2015; Almine, y otros, 2017; Scumpia, y otros, 2017; Li, Wilson, & Kiss-Toth, 2017; Guo, y otros, 2021). Sin embargo, entre los principales hallazgos en la literatura revisada asociados a esta vía, se destaca el efecto que la vía de señalización cGAS-STING tiene en el desarrollo de patologías inflamatorias dérmicas con afecciones cutáneas graves como la enfermedad de SAVI (Liu, y otros, 2014). Así mismo, se destaca el efecto que tiene la hiper-activación controlada de esta vía, en un contexto de heridas cutáneas, en la promoción de la regeneración a través de la estimulación de la migración celular para el cierre de estas heridas (Mizutani, Kanbe, Ito, & Seishima, 2019).

A pesar de lo antes mencionado, las conclusiones obtenidas al revisar la información que relaciona estas dos líneas de investigación aportan ideas inicialmente no previstas. Ya que, al comenzar este trabajo, considerando

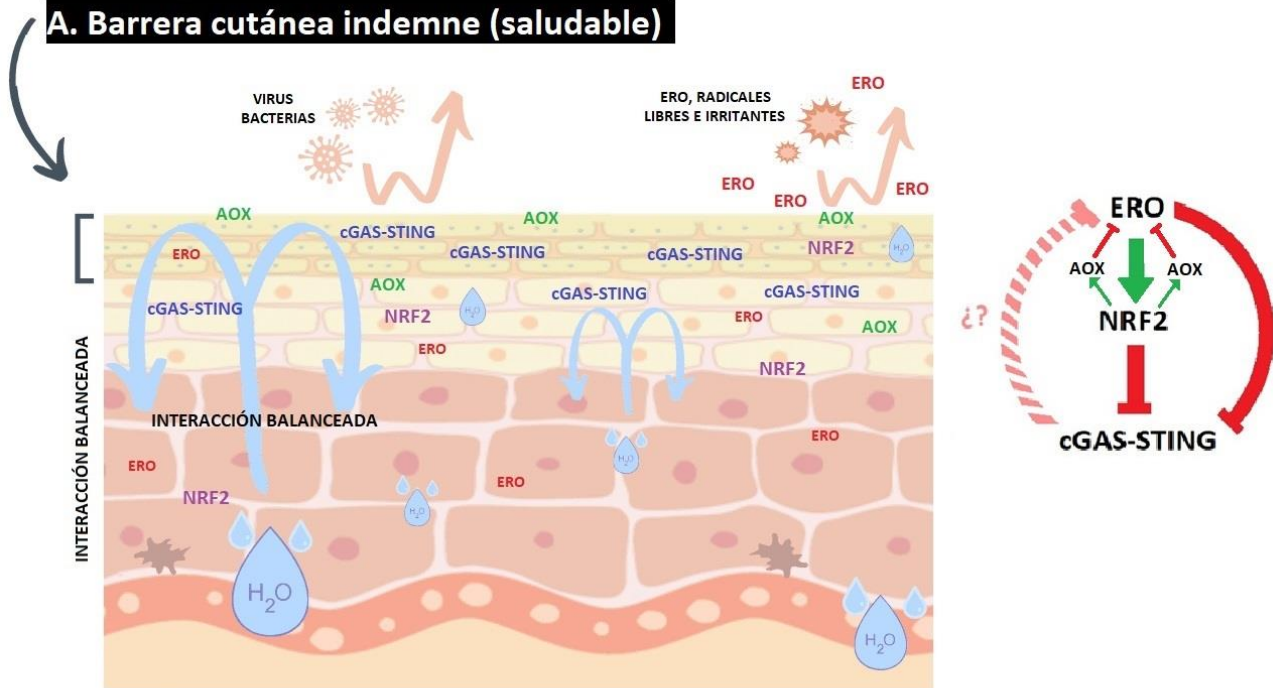
conocimientos previos de estas dos grandes temáticas de investigación y la escasa cantidad de estudios existentes en la relación ERO/cGAS-STING, nos aventuramos a suponer intuitivamente una relación directa entre el daño oxidativo y la actividad de la vía cGAS-STING, donde a mayores concentraciones de ERO y daño oxidativo podrían aumentar la actividad de la vía de señalización. Sin embargo, a través del análisis de estudios se hallaron tres investigaciones, que, sumado a los antecedentes de dermatopatologías revisados previamente, cambiaron el paradigma de nuestro pensamiento. Estos estudios plantean, por una parte, la regulación por medio de la inhibición entre las ERO y STING (Tao, y otros, 2020; Hayman, y otros, 2021). Mientras que, por otra parte, Olganier y colaboradores en el 2018, planteaban indirectamente otra forma de regulación negativa entre ERO-STING a través de la actividad de NRF2, quien depende de las concentraciones de ERO para gatillar su actividad transcripcional de la defensa AOX (Olganier, y otros, 2018).

NRF2 cierra un círculo de interacciones y regulación entre la concentración de ERO, la propia actividad de NRF2 y de la vía cGAS-STING, debido a que en un sentido su forma activa disminuye la expresión de STING y aumenta la susceptibilidad a infecciones (Olganier, y otros, 2018). Mientras que en otro sentido, las ERO quienes activan la actividad transcripcional de NRF2, también regulan y suprimen la actividad STING, a través de la oxidación de un residuo de cisteína (C148), limitando el ensamblaje de puentes de disulfuro entre los dímeros STING, y evitando así el reclutamiento y activación de TBK1, IRF3 e

IFN-1 río abajo (Ergun, Fernandez, Weiss, & Li, 2019; Shang, Zhang, Chen, Bai, & Zhang, 2019; Zhang, y otros, 2019). Por lo que la respuesta cGAS-STING, podría depender y estar altamente regulada por las concentraciones de ERO y la estimulación de las respuestas AOX, lo cual en estados patológicos podría estar exacerbado aumentando la susceptibilidad a daño y disminuyendo la inmunovigilancia de la piel.

Es por esto que, contrario a lo pensado al inicio de este trabajo, a través de la evidencia, finalmente proponemos que las ERO y el factor transcripcional NRF2, modulan negativamente la activación de la vía cGAS-STING, desempeñando un papel fundamental en la regulación de los estados inflamatorios de la piel (FIGURA 37). De esta forma, bajo condiciones fisiológicas esto mantiene un ciclo de regulación de las respuestas inflamatorias, a favor de la homeostasis y preservación de la barrera cutánea mediado por el control entre la actividad y supresión entre ERO y cGAS-STING (FIGURA 37). Sin embargo, la desregulación de este ciclo disminuye la función inmunológica de esta vía y abre brechas de susceptibilidad en este tejido (Olagnier, y otros, 2018) (Tao, y otros, 2020), afectando células estructurales de la piel como KCs y fibroblastos (Pastore, Mascia, Mariani, & Girolomoni, 2006; Meyer, Müller, Yang, Šulcová, & Werner, 2011). Ya que se pierde la inter-regulación entre los componentes analizados convirtiendo a la piel en un tejido lábil a daño, a infecciones e instauración de estados patológicos crónicos.

A. Barrera cutánea indemne (saludable)



B. Barrera cutánea patológica

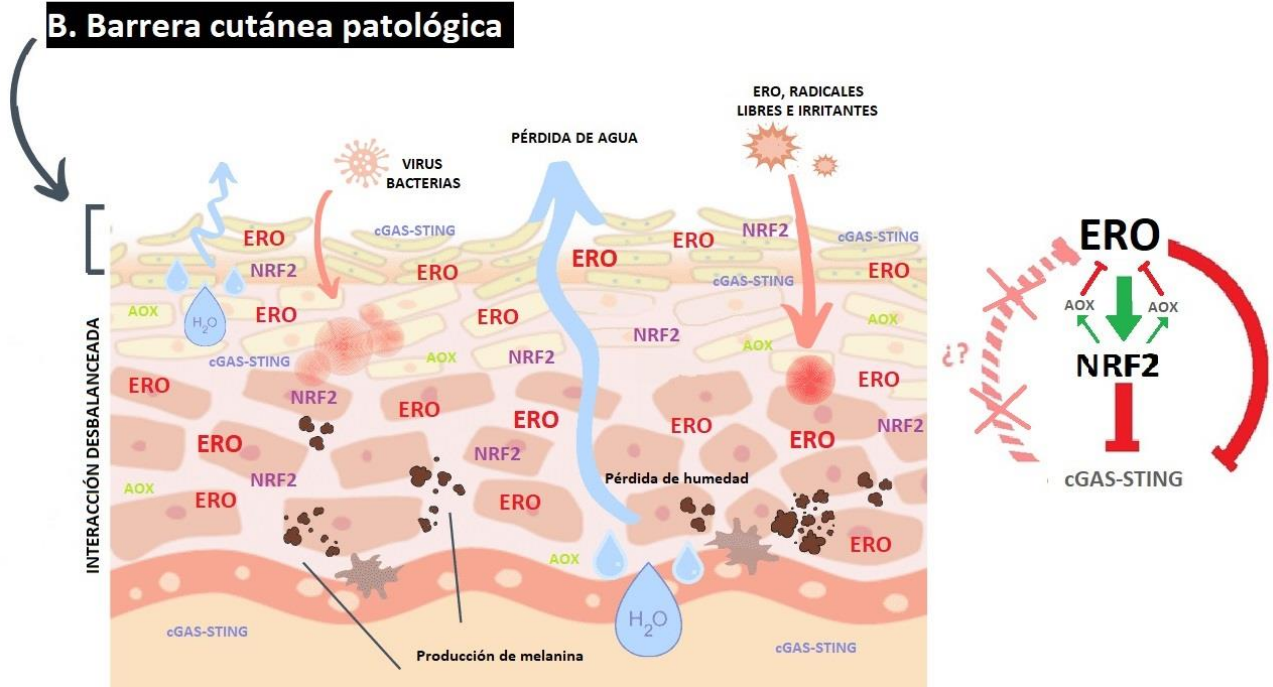


FIGURA 37: Propuesta de relación entre ERO, NRF2, cGAS-STING en la piel indemne (sana) y patológica (alterada)

A. Muestra la interacción de las ERO, NRF2 y cGAS-STING en homeostasis y un estado saludable de las células de la piel como KCs y fibroblastos. Donde las ERO producidas

normalmente en el tejido como mecanismo de defensa, quienes por una parte activan de forma regulada la actividad transcripcional de NRF2 para establecer la respuesta AOX de control y mitigación de ERO, así como el daño provocado por ellas. Así mismo la actividad de cGAS-STING se mantiene presente por la constante actividad de sensaje inmunológico, pero controlada de forma efectiva a través de la producción de ERO, que oxidan los residuos de cisteína de STING e impiden su correcto ensamblaje, y NRF2 que disminuye su expresión post-transcripcionalmente.

B. Muestra una barrera cutánea alterada, la cual ha perdido la homeostasis y control de los daños provocados a sus células componentes como KCs y fibroblastos. Esto responde a la labilidad de esta barrera, que para este análisis está dado por una disminución de la actividad de la vía cGAS-STING, quien disminuye la vigilancia inmunológica y de daño al huésped por una falta de regulación y control de las ERO que la inhiben de forma directa e indirecta, primero oxidando el residuo de cisteína que impide su ensamblaje y, segundo de forma indirecta, al estimular la actividad transcripcional de NRF2 que a su vez disminuye la expresión de STING. Además, bajo estas condiciones, cGAS-STING pierde en parte su capacidad de contener a las ERO y el daño provocado por ellas a través de un mecanismo que permanece en estudio. Lo cual se acompaña por una actividad insuficiente de la respuesta AOX a nivel patológico. Instaurando un círculo de regulación positiva de daño celular a la barrera cutánea, alterando su fortaleza estructural, hidratación y mecanismos de protección que, de no ser revertidos podría llevar a la instauración de infecciones y enfermedades crónicas dermatológicas.

Hasta ahora, y según los datos recogidos en esta revisión, no existía evidencia que relacione a las afecciones dermatológicas con la vía cGAS-STING y las ERO, sin embargo, esto se ha confirmado en la enfermedad de SAVI a nivel experimental (Olagnier, y otros, 2018; Tao, y otros, 2020).

Sugiriendo de forma incipiente que la relación entre ERO y la vía de señalización cGAS-STING podría ocurrir en otras dermatopatologías con clínicas y comportamiento celular similar, por ejemplo, mediados por IFN-1, inflamasoma NRLP3 y desbalance oxidativo con aumento de las ERO y supresión de las defensas AOX, como se observó en las patologías analizadas dermatitis, psoriasis y vitíligo). Sin embargo, para aseverar esto son necesarios más estudios experimentales relacionados en otras dermatopatologías que lo confirmen.

Finalmente, el entendimiento de esta regulación entrega la base del abordaje de enfermedades de la piel y aristas de intervención en sus alteraciones particulares. Dado que el impacto de estas enfermedades a nivel individual y global hace de estas afecciones un importante nicho de investigación y desarrollo de estrategias clínicas de abordaje como, por ejemplo, la síntesis de agonistas dérmicos de STING que promuevan la regeneración de tejidos y/o disminuya la labilidad inmunológica de la piel en estados patológicos, así como estrategias con terapias combinadas que apunten tanto hacia la desregulación REDOX como de la vía cGAS-TING. Es con el fin de contribuir a nuevas aristas de abordaje terapéutico como la relación negativa entre las ERO y NRF2 en la actividad de STING en la piel y sus enfermedades que ha sido de gran interés el desarrollo de esta revisión en nuestro laboratorio. Ya que en este trabajo se entregan nuevas dianas de intervención terapéutica que podrían mejorar la salud y la calidad de vida de las personas que padecen de afecciones cutáneas, o bien contribuir en el desarrollo de nuevos conocimientos que conduzcan a ellas.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdallah, F., Mijouin, L., & Pichon, C. (2017). Skin Immune Landscape: Inside and Outside the Organism. *Mediators of inflammation*, 5095293.
- Ablasser, A., & Hur, S. (2020). Regulation of cGAS- and RLR-mediated immunity to nucleic acids. *Nature Immunology*, (21) 17–29.
- Afshar, M., Martinez, A., Gallo, R., & Hata, T. (2013). Induction and exacerbation of psoriasis with Interferon-alpha therapy for hepatitis C: a review and analysis of 36 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(6):771-778.
- Agarwal, S., & Krishnamurthy, K. (10 de May de 2021). *Histology, Skin*. Obtenido de StatPearls Publishing: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/>
- Akhigbe, R., & Ajayi, A. (2021). The impact of reactive oxygen species in the development of cardiometabolic disorders: a review. *Lipids in health and disease*, 20(1), 23.
- Al-Sawaf, O., Fragoulis, A., Rosen, C., Keimes, N., Liehn, E., Hölzle, F., . . . Wruck, C. (2014). Nrf2 augments skeletal muscle regeneration after ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of pathology*, 234(4), 538–547.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). *Molecular Biology of the Cell*. New York, US: Ed Garland Science (sixth edition).
- Alfadda, A., & Sallam, R. (2012). Reactive oxygen species in health and disease. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 936486.
- Alinaghi, F., Bennike, N., Egeberg, A., Thyssen, J., & Johansen, J. (2019). Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact dermatitis*, 80(2), 77–85.
- Almine, J. F., Hare, C. A., Dunphy, G., Haga, I. R., Naik, R. J., Atrih, A., . . . Unterholzner, L. (2017). STING during DNA sensing in human keratinocytes. *Nature Communications*, 8(14392).

- Apalla, Z., Nashan, D., Weller, R., & Castellsagué, X. (2017). Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatology and therapy*, 7(Suppl 1), 5–19.
- Arda, O., Göksügür, N., & Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in dermatology*, 32(1), 3–13.
- Arican, O., & Kurutas, E. (2008). Oxidative stress in the blood of patients with active localized vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*, 17: 12-16.
- Ayala, A., Muñoz, M., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 360438.
- Baek, J., & Lee, M. (2016). Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology. *Communications in Free Radical Research*, Volume 21 - Issue 4.
- Bahar, A., & Ren, D. (2013). Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals*, 6(12), 1543–1575.
- Bangert, C., Brunner, P., & Stingl, G. (2011). Immune functions of the skin. *Clinics in dermatology*, 29(4), 360–376.
- Barber, G. (2015). STING: infection, inflammation and cancer. *Nature reviews. Immunology*, 15(12), 760–770.
- Barber, G., & Ishikawa, H. (2008). STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*, 456(7219), 274-274.
- Barbieri, J. S., Wanat, K., & Sekyora, J. (2014). Skin: Basic Structure and Function. En *Pathology of Human Disease* (págs. 1134-1144). Academic Press.
- Bardhan, A., Bruckner-Tuderman, L., Chapple, I., Fine, J., Harper, N., Has, C., . . . Heagerty, A. (2020). Epidermolysis Bullosa. *Nature Reviews Disease Primers*, 6 (1).
- Barnett, K., Coronas-Serna, J., Zhou, W., Ernandes, M., Cao, A., Kranzusch, P., & Kagan, J. (2019). Phosphoinositide Interactions Position cGAS at the Plasma Membrane to Ensure Efficient Distinction between Self- and Viral DNA. *Cell*, 176(6), 1432-1446.e11.

- Basicmedical key. (4 de July de 2016). Obtenido de The Somatosensory System:
<https://basicmedicalkey.com/the-somatosensory-system/>
- Baum, C., & Arpey, C. (2005). Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg*, 31(6):674-686. .
- Bellezza, I., Giambanco, I., Minelli, A., & Donato, R. (2018). Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1865(5):721-733.
- Bertino, L., Guarneri, F., Cannavò, S., Casciaro, M., Pioggia, G., & Gangemi, S. (2020). Oxidative Stress and Atopic Dermatitis. *Antioxidants*, 9(3), 196.
- Bickers, D., & Athar, M. (2006). Oxidative Stress in the Pathogenesis of Skin Disease. *Journal of Investigative Dermatology*, 126 (12), 2565-2575.
- Birben, E., Sahiner, U., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ Journal*, 5(1):9–19.
- Bjorkman, P. (1997). MHC Restriction in Three Dimensions: A View of T Cell Receptor/Ligand Interactions. *Cell*, 167-170.
- Boeira, V. L., Souza, E. S., Rocha, B., Oliveira, P. D., Oliveira, M., Rêgo, V. R., & Follador, I. (2013). Inherit epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. *Anais brasileiros de dermatologia*, 88(2), 185-198.
- Boothby, I., Cohen, J., & Rosenblum, M. (2020). Regulatory T cells in skin injury: At the crossroads of tolerance and tissue repair. . *Sci Immunol*, 5(47):eaaz9631.
- Bragulla, H., & Homberger, D. (2009). Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *Journal of anatomy*, 214(4), 516–559.
- Brans R, D. H. (2005). MnSOD polymorphisms in sensitized patients with delayed-type hypersensitivity reactions to the chemical allergen para-phenylene diamine: a case-control study. *Toxicology*, 1;212(2-3):148-54.
- Briard, B., Place, D., & Kanneganti, T. (2020). DNA Sensing in the Innate Immune Response. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 35(2), 112–124.

- Briganti, S., & Picardo, M. (2003). Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 17(6), 663–669.
- Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D. S., . . . Zychlinsky, A. (2004). Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*, 303(5663), 1532-1535.
- Bruchhausen, S., Zahn, S., Valk, E., Knop, J., & Becker, D. (2003). Thiol antioxidants block the activation of antigen-presenting cells by contact sensitizers. *The Journal of investigative dermatology*, 121(5), 1039–1044.
- Bruckner, A. L. (2009). Epidermólisis Ampollosa. *Dermatología Neonatal*, 70, 159-172.
- Buendía, A., Mazuecos, J., & Camacho, F. (2018). Anatomía y Fisiología de la Piel. En M. Conejo, C. Moreno, & P. Camacho, *Manual de Dermatología*, 2ª Edición (págs. 2-27). España: Aula Médica.
- Byrd, A., Belkaid, Y., & Segre, J. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16, 143–155.
- Cai, X., Chiu, Y., & Chen, Z. (2014). The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling. *Molecular cell*, 54(2), 289–296.
- Campbell, L., Saville, C., Murray, P., Cruickshank, S., & Hardman, M. (2013). Local arginase 1 activity is required for cutaneous wound healing. *J Invest Dermatol*, 133(10):2461-2470.
- Cao, T., Shao, S., Li, B., Jin, L., Lei, J., Qiao, H., & Wang, G. (2016). Up-regulation of Interferon-inducible protein 16 contributes to psoriasis by modulating chemokine production in keratinocytes. *Sciences Reports* , 6: 25381.
- Cao, Y., & Jiang, L.-p. (2019). The Challenge of Diagnosing SAVI: Case Studies. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*, 32(4), 167-172.
- Cavlar, T., Ablasser, A., & Hornung, V. (2012). Induction of type I IFNs by intracellular DNA-sensing pathways. *Immunology and cell biology*, 90(5), 474–482.

- Chao, Y., & Jian-Hui, X. (2021). "The Keap1-Nrf2 System: A Mediator between Oxidative Stress and Aging". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 6635460, 16 pages.
- Chen, D., Tong, J., Yang, L., Wei, L., Stolz, D., Yu, J., . . . Zhang, L. (2018). PUMA amplifies necroptosis signaling by activating cytosolic DNA sensors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(15), 3930-3935.
- Chen, Q., Sun, L., & Chen, Z. (2016). Regulation and function of the cGAS–STING pathway of cytosolic DNA sensing. *Nat Immunol*, 17, 1142–1149.
- Chen, Y., Fischbach, M., & Belkaid, Y. (2018). Skin microbiota-host interactions. *Nature*, 553(7689), 427–436.
- Cheng, Z., Dai, T., He, X., Zhang, Z., Xie, F., Wang, S., . . . Zhou, F. (2020). The interactions between cGAS-STING pathway and pathogens. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 91.
- Choi, E. (2019). Aging of the skin barrier. *Clinics in dermatology*, 37(4), 336–345.
- Chung, I., Yuan, S., OuYang, C., Hu, S., Lin, H., Huang, K., . . . Chen, L. (2019). EFLA 945 restricts AIM2 inflammasome activation by preventing DNA entry for psoriasis treatment. *Cytokine*, 127:154951.
- Clark, A., Rodriguez, K., & Peña, M. (2015). Clinical, genetical and epidemiological characteristics of the epidermolysis bullosa and its influence in the oral cavity. *Medisan*, 19(8), 995-1005.
- Coates, M., Blanchard, S., & MacLeod, A. S. (2018). Innate antimicrobial immunity in the skin: A protective barrier against bacteria, viruses, and fungi. *PLoS Pathogens*, 14(12), 1-7.
- Condrat, I., He, Y., Cosgarea, R., & Has, C. (2019). Junctional epidermolysis bullosa: Allelic heterogeneity and mutation stratification for precision medicine. *Frontiers in Medicine*, 6, 1-7.

- Conrad, C., & Gilliet, M. (2012). Type I IFNs at the Interface between Cutaneous Immunity and Epidermal Remodeling. *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 132, Issue 7, Pages 1759-1762.
- Conrad, C., Di Domizio, J., Mylonas, A., Belkhodja, C., Demaria, O., Navarini, A., . . . Gilliet, M. (2018). TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nature communications*, 9(1), 25.
- Cooke, M., Olinski, R., & Evans, M. (2006). Does measurement of oxidative damage to DNA have clinical significance? *Clinica Chimica Acta*, 365(1–2), 30–49.
- Coulombe, P. A., & Lee, C. H. (2012). Defining keratin protein function in skin epithelia: Epidermolysis bullosa simplex and its aftermath. *Journal of investigative Dermatology*, 132(2), 763-775.
- Crow, J. (2012). Psoriasis uncovered. *Nature*, 492, S50–S51.
- Crow, Y. J., & Casanova, J.-L. (2014). STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy - A New Interferonopathy. *New England Journal of Medicine*, 371(6), 568-571.
- Crumbie, L. (2021). Skin Histology. Obtenido de Kenhub:
<https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/histology-of-the-skin>
- Dai, Y., Liu, X., Zhao, Z., He, J., & Yin, Q. (2020). Stimulator of Interferon Genes-Associated Vasculopathy With Onset in Infancy: A Systematic Review of Case Reports. *Frontiers in pediatrics*, 8, 577918.
- Daniel, C., Leppkes, M., & Muñoz, L. E. (2019). Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing. *Nature Reviews Nephrology*, 15, 559-575.
- Darby, I., Laverdet, B., Bonté, F., & Desmoulière, A. (2014). Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 7:301-11.
- de Koning, H., Bergboer, J., van den Bogaard, E., van Vlijmen-Willems, I., Rodijk-Olthuis, D., Simon, A., . . . Schalkwijk, J. (2012). Strong induction of AIM2 expression in human

- epidermis in acute and chronic inflammatory skin conditions. *Experimental dermatology*, 21(12), 961–964.
- De la Fuente, M., & Miquel, J. (2009). An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Current pharmaceutical design*, 15(26):3003–26.
- Decout, A., Katz, J., Venkatraman, S., & Ablasser, A. (2021). The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nature reviews. Immunology*, 21(9), 548–569.
- Di Pietro, M., Filardo, S., Falasca, F., Turriziani, O., & Sessa, R. (2017). Infectious agents in atherosclerotic cardiovascular diseases through oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 18:2459.
- Diaz-Perez, J., Killeen, M., Yang, Y., Carey, C., Falo, L., & Mathers, A. (2018). Extracellular ATP and IL-23 Form a Local Inflammatory Circuit Leading to the Development of a Neutrophil-Dependent Psoriasiform Dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*, 138(12), 2595–2605.
- Dikalov, S. (2011). Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(7), 1289–1301.
- Donnelly, C., Jiang, C., Andriessen, A., Wang, K., Wang, Z., Ding, H., . . . Ji, R. (2021). STING controls nociception via type I interferon signalling in sensory neurons. *Nature*, 591(7849), 275–280.
- Dou, Z., Ghosh, K., Vizioli, M., Zhu, J., Sen, P., Wangensteen, K., . . . Berger. (2017). Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer. *Nature*, 550, 402–406.
- Du-Cheyne, C., Tay, H., & De Spiegelaere, W. (2020). The complex TIE between macrophages and angiogenesis. *Anat Histol Embryol*, 49(5):585-596.
- Dunnill, C., Patton, T., Brennan, J., Barrett, J., Dryden, M., Cooke, J., . . . Georgopoulos, N. T. (2017). Reactive Oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and

- emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International Wound Journal*, 14(1), 89-96.
- Dunphy, G., Flannery, S., Almine, J., Connolly, D., Paulus, C., Jønsson, K., . . . Unterholzner, L. (2018). Non-canonical Activation of the DNA Sensing Adaptor STING by ATM and IFI16 Mediates NFκB Signaling after Nuclear DNA Damage. *Molecular Cell*, 51(5), 745-760.
- Endo, H., Sugioka, Y., Nakagi, Y., Saijo, Y., & Yoshida, T. (2008). A novel role of the NRF2 transcription factor in the regulation of arsenite-mediated keratin 16 gene expression in human keratinocytes. *Environ Health Perspect*, 116: 873-879.
- Ergun, S. L., & Li, L. (2020). Structural Insights into STING Signaling. *Trends in Cell Biology*, 1-9.
- Ergun, S., Fernandez, D., Weiss, T., & Li, L. (2019). STING Polymer Structure Reveals Mechanisms for Activation, Hyperactivation, and Inhibition. *Cell*, 178(2), 290–301.e10.
- Evans, M., Dizdaroglu, M., & Cooke, M. (2004). Oxidative DNA damage and disease: Induction, repair and significance. *Reviews in Mutation Research* , Vol. 567, Issue 1.
- Fisher, G., & Rittie, L. (2018). Restoration of the basement membrane after wounding: a hallmark of young human skin altered with aging. *Journal of Cell Communication and signalling*, 12(1): 401–411.
- FitnessGenes. (01 de March de 2021). FitnessGenes. Obtenido de Trait#92: Protection against reactive oxygen species (UCP2): <https://fitnessgenes.com/blog/trait92-protection-against-reactive-oxygen-species-ucp2/>
- Fleming, M., & Luo, W. (2013). The anatomy, function, and development of mammalian Aβ low-threshold mechanoreceptors. *Frontiers in biology*, 8(4).
- Flores-Rivera, O., Ramirez-Morales, K., Meza-Marquez, M., & Nava-Lopez, J. (2014). Fisiología de la coagulación. *Revista Mexicana de Anestesiología*, S382-S386.
- Freeman, S., & Sonthalia, S. (10 de May de 2021). Histology, Keratohyalin Granules. Obtenido de StatPearls: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537049/>

- Freudenberg, M., Esser, P., Jakob, T., Galanos, C., & Martin, S. (2009). Innate and adaptive immune responses in contact dermatitis: analogy with infections. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 144(2), 173–185.
- Gallucci, S., & Maffei, M. (2017). DNA Sensing across the Tree of Life. *Trends in immunology*, 38(10), 719–732.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S., Abrams, J., Adam, D., Agostinis, P., . . . Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell death and differentiation*, 25(3), 486-541.
- Gao, M., He, Y., Tang, H., Chen, X., Liu, S., & Tao, Y. (2020). cGAS/STING: novel perspectives of the classic pathway. *Molecular Biomedicine*, 1: 7, 1-16.
- Gasteiger, G., Osualdo, D., Schubert, D. A., & Bruscia, E. M. (2017). Cellular Innate Immunity: An Old Game with New Players. *Journal of innate immunity*, 9(2), 111-125.
- Gauthier, Y., Cario, A., & Taieb, A. (2003). A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy?. *Pigment Cell Res*, 16: 322-332.
- Gehrke, N., Mertens, C., Zillinger, T., Wenzel, J., Bald, T., Zahn, S., . . . Barchet, W. (2013). Oxidative damage of dna confers resistance to cytosolic nuclease trex1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing. *Immunity*, 39(3), 482-495.
- Gilaberte, Y., Prieto-Torres, L., Pastushenki, I., & Juarranz, A. (2016). Anatomy and Function of the Skin. En M. Hamblin, P. Avci, & T. Prow, *Nanoscience in Dermatology* (págs. 1-14). Amsterdam: Academic Press.
- Goldberg, A., Geppert, T., Schiopu, E., Frech, T., Hsu, V., Simms, R., . . . Yoo, S. (2014). Dose-escalation of human anti-interferon-alpha receptor monoclonal antibody MEDI-546 in subjects with systemic sclerosis: a phase 1, multicenter, open label study. *Arthritis Res Ther*, 16(1) R57.

- Goletz, S., Zillikens, D., & Schmidt, E. (2017). Structural proteins of the dermal-epidermal junction targeted by autoantibodies in pemphigoid diseases. *Experimental Dermatology*, 26(12) 1154-1162.
- González-Navajas, J., Lee, J., David, M., & Raz, E. (2012). Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nature reviews. Immunology*, 12(2), 125–135.
- Gordon, S. (2016). Phagocytosis: An Immunobiologic Process. *Immunity*, 44(3), 463–475.
- Gould, J. (2018). Superpowered skin. *Nature*, Vol 563, 84-85.
- Gravitz, L. (2018). Skin. *Nature*, 563, S83.
- Gravitz, L. (2018). Skin. *Nature*, 563(7732), S83.
- Greb, J., Goldminz, A., Elder, J., Lebwohl, M., Gladman, D., Wu, J., . . . Gottlieb, A. (2016). Psoriasis. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16082.
- Griffiths, K., Aggarwal, B., Singh, R., Buttar, H., Wilson, D., & De Meester, F. (2016). Food Antioxidants and Their Anti-Inflammatory Properties: A Potential Role in Cardiovascular Diseases and Cancer Prevention. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 4(3), 28.
- Gruber, P., & Zito, P. (19 de November de 2020). StatPearls . Obtenido de Skin Cancer: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441949/>
- Guimarães-Costa, A., Nascimento, M., Wardini, A., Pinto-da-Silva, L., & Saraiva, E. (2012). ETosis: A Microbicidal Mechanism beyond Cell Death. *Journal of parasitology research*, 929743.
- Gul, E., Sayar, H., Gungor, B., Eroglu, K., & Surucu, N. (2017). Type I INF - Related NETosis in ataxia telangectasia an Artemis deficiency. *Journa of Allergy an Clinical Immunology*, 142(1), 246-257.
- Gulen, M., Koch, U., Haag, S., Schuler, F., Apetoh, L., Villunger, A., . . . Ablasser, A. (2017). Signalling strength determines proapoptotic functions of STING. *Nature Communications*, 8(1).

- Gunderstofte, C., Iversen, M., Peri, S., Thielke, A., Balachandran, S., Holm, C., & OLAGNIER, D. (2019). Nrf2 negatively regulates type I interferon responses and increases susceptibility to herpes genital infection in mice . *Frontiers in Immunology* , 10:2101.
- Guo, Q., Chen, X., Jiaoxiang Chen, J., Zheng, G., Xie, C., Wu, H., . . . Zhang, X. (2021). STING promotes senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the NF- κ B signaling pathway. *Cell Death Dis* , 12, 13.
- Gupta, A., Singh, R., & RAGHUBIR, R. (2002). Antioxidant status during cutaneous wound healing in immunocompromised rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 241(1-2), 1–7.
- Hamanaka, R., & Chandel, N. (2010). Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signaling and dictate biological outcomes. *Trends Biochem Sci*, 35(9):505–13.
- Han, G., & Celley, R. (2017). Chronic Wound Healing: a Review of Current Management and treatments. *Advances in Therapy*, 34(3) 599-610.
- Harvey, C., Thimmulappa, R., Singh, A., Blake, D., Ling, G., Wakabayashi, N., . . . Biswal, S. (2009). Nrf2-regulated glutathione recycling independent of biosynthesis is critical for cell survival during oxidative stress. *Free Radic Biol Med* , 46(4): 443-453.
- Hay, R. J., Augustin, M., Griffiths, C., & Sterry, W. (2015). The global challenge for skin health. *The British journal of dermatology*, 172(6), 1469-1472.
- Hay, R., Johns, N., Williams, H., Bollinger, I., Dellavalle, R., Margolis, D., . . . Naghavi, M. (2014). The Global Burden of Skin Disease in 2010: An Analysis of the Prevalence and Impact of Skin Conditions. *Journal of Investigative Dermatology*, 134(6), 1527-1534.
- Hayman, T., Baro, M., MacNeil, T., Phoomak, C., Aung, T., Cui, W., . . . Contessa, J. (2021). STING enhances cell death through regulation of reactive oxygen species and DNA damage. *Nature communications*, 12(1), 2327.
- Helou, D., Martin, S., Pallardy, M., Chollet-Martin, S., & Kerdine-Römer, S. (2019). Nrf2 Involvement in Chemical-Induced Skin Innate Immunity. *Front Immunol*, 10:1004.

- Hile, G., Gudjonsson, J., & Kahlenberg, J. (2020). The influence of interferon on healthy and diseased skin. *Cytokine*, 132, 154605.
- Hodille, E., Cuerq, C., Badiou, C., Bienvenu, F., Steghens, J., Cartier, R., . . . Dumitrescu, O. (2016). Delta Hemolysin and Phenol-Soluble Modulins, but Not Alpha Hemolysin or Pantone-Valentine Leukocidin, Induce Mast Cell Activation. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 6, 180.
- Hopfner, K., & Hornung, V. (2020). Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS–STING signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21, 501–521.
- Hoste, E., Maueröder, C., van Hove, L., Catrysse, L., Vikkula, H., Sze, M., . . . L, v. (2019). Epithelial HMGB1 Delays Skin Wound Healing and Drives Tumor Initiation by Priming Neutrophils for NET Formation. *Cell reports*, 29(9), 2689–2701.e4.
- Hu, S., Yu, H., Yen, F., Lin, C., Chen, G., & Lan, C. (2016). Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human β -defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Scientific reports*, 6, 31119.
- Ilekuttige, S., Kil-Nam, K., Daekyung, K., & You-Jin, J. (2019). Algal polysaccharides: potential bioactive substances for cosmeceutical applications. *Critical Reviews in Biotechnology*, No 1, p. 99-113.
- Ines, D., Sonia, B., Riadh, B., Amel, G., Slaheddine, M., Hamida, T., . . . Basma, H. (2006). A comparative study of oxidant-antioxidant status in stable and active vitiligo patients. *Arch Dermatol Res*, 298(4):147-52.
- Irrera, N., Vaccaro, M., Bitto, A., Pallio, G., Pizzino, G., Lentini, M., . . . Altavilla, D. (2017). BAY 11–7082 inhibits the NF–kappaB and NLRP3 inflammasome pathways and protects against IMQ–induced psoriasis. *Clin Sci*, 131:487–98.
- Ishikawa, H., Ma, Z., & Barber, G. (2009). STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature*, 461(7265), 788–792.

- Ishitsuka, Y., Ogawa, T., & Roop, D. (2020). The KEAP1/NRF2 Signaling Pathway in Keratinization. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(8), 751.
- Ivashkiv, L., & Donlin, L. (2014). Regulation of type I interferon responses. *Nature reviews. Immunology*, 14(1), 36–49.
- Janeway, C., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. (2001). *The Immune System in Health and Disease The major histocompatibility complex and its functions*. En C. Janeway, P. Travers, M. Walport, & M. Shlomchik, *Immunobiology* (pág. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27156/>). New York: Garland Science; 5th edition. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27156/>
- Ji, H., & Li, X. (2016). Oxidative Stress in Atopic Dermatitis. . *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2721469.
- Jian, Z., Li, K., Song, G., Zhu, G., Zhu, L., Cui, T., . . . Li, C. (2014). Impaired Activation of the Nrf2-ARE Signaling Pathway Undermines H₂O₂-Induced Oxidative Stress Response: A Possible Mechanism for Melanocyte Degeneration in Vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology Home* , Vol 134 (8), 2221-2230.
- Jiang, H., Xue, X., Panda, S., Kawale, A., Hooy, R., Liang, F., . . . Gekara, N. (2019). Chromatin-bound cGAS is an inhibitor of DNA repair and hence accelerates genome destabilization and cell death. *The EMBO Journal*, 38(21), 1-17.
- Jimbow, K., Chen, H., Park, J., & Thomas, P. (2001). Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br . J Dermatol*, 144(1):55-65.
- Jinnestål, C., Belfrage, E., Bäck, O., Schmidtchen, A., & Sonesson, A. (2014). Skin barrier impairment correlates with cutaneous *Staphylococcus aureus* colonization and sensitization to skin-associated microbial antigens in adult patients with atopic dermatitis. *International journal of dermatology*, 53(1), 27-33.

- Kaisho, T., & Akira, S. (2006). Toll-like receptor function and signaling. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 117(5), 979–988.
- Kasai, S., Shimizu, S., Tatara, Y., Mimura, J., & Itoh, K. (2020). Regulation of Nrf2 by Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Physiology and Pathology. *Biomolecules*, 10(2), 320.
- Kaur, S., Zilmer, K., Leping, V., & Zilmer, M. (2014). (2014). Allergic contact dermatitis is associated with significant oxidative stress. *Dermatology research and practice*, 2014, 415638.
- Kehrer, J., & Klotz, L. (2015). Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: Implications for Health . *Critical Reviews in Toxicology*, 45(9), 765–798.
- Kern, D. (03 de May de 2020). Acne.org Founder & CSO. Obtenido de Human Skin: Basic Anatomy and Functions: <https://www.acne.org/human-skin-basic-anatomy-and-functions.html>
- Kerns, M., DePianto, D., Yamamoto, M., & Coulombe, P. (2010). Differential modulation of keratin expression by sulforaphane occurs via Nrf2-dependent and -independent pathways in skin epithelia. *Mol Biol Cell*, 21: 4068-4075.
- Khan, F., Kumar-Garg, V., Kumar-Singh, A., & Tinku, T. (2018). Role of free radicals and certain antioxidants in the management of huntington's disease: a review. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 7(4), 386–392.
- Khan, R., Satyam, A., Gupta, S., Sharma, V., & Sharma, A. (2009). Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. . *Arch Dermatol Res*, 301(10):731-7.
- Kim, D., Kim, Y., Seo, J., Kim, J., Lee, Y., Park, C., . . . Kwon, H. (2009). Immunological investigations. 2,4-Dinitrofluorobenzene modifies cellular proteins and induces macrophage inflammatory protein-2 gene expression via reactive oxygen species production in RAW 264.7 cells. , 38(2), 132–152.

- Kim, H., & Vaziri, N. (2010). Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*, 298: F662-F671.
- Kim, J., & Dao, H. (9 de May de 2021). Physiology, Integument. Obtenido de StatPearls: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554386/>
- Kim, M., Liu, W., Borjesson, D., Curry, F., Miller, L., Cheung, A., . . . Simon, S. (2008). Dynamics of neutrophil infiltration during cutaneous wound healing and infection using fluorescence imaging. *J Invest Dermatol*, 128(7):1812-20.
- Kirchner, S., Lei, V., & MacLeod, A. (2020). The Cutaneous Wound Innate Immunological Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8748.
- Klaeschen, A., Wolf, D., Brossart, P., Bieber, T., & J, W. (2017). JAK inhibitor ruxolitinib inhibits the expression of cytokines characteristic of cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol*, 26(8):728-730.
- Koca, R., Armutcu, F., Altinyazar, H., & Gürel, A. (2004). Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol*, 29(4):406-9.
- Koren Carmi, I., Haj, R., Yehuda, H., Tamir, S., & Reznick, A. (2015). The role of oxidation in FSL-1 induced signaling pathways of an atopic dermatitis model in HaCaT keratinocytes. *Advances in experimental medicine and biology*, 849, 1–10.
- Kostner, L., Anzengruber, F., Guillod, C., Recher, M., Schmid-Grendelmeier, P., & Navarini, A. (2017). Allergic Contact Dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*, 37(1), 141–152.
- Kroll, T., Bommasamy, H., Boissy, R., Hernandez, C., Nickoloff, B., Mestril, R., & Caroline Le Poole, I. (2005). 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: relevance to vitiligo. *J Invest Dermatol*, 124(4):798-8.
- Kruk, J., & Duchnik, E. (2014). Oxidative stress and skin diseases: possible role of physical activity. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 15(2), 561–568.

- Kümin, A., Schäfer, M., Epp, N., Bugnon, P., Born-Berclaz, C., Oxenius, A., . . . Werner, S. (2007). Peroxiredoxin 6 is required for blood vessel integrity in wounded skin. *Journal Cell Biology*, 179:747–60.
- Kuriakose, T., & Kanneganti, T. (2017). cGAMP: A tale of two signals. *The Journal of experimental medicine*, 214(12), 3471–3473.
- Kurundkar, A., & Thannickal, V. (2016). Redox mechanisms in age-related lung fibrosis. *Redox Biology*, 9:67–76.
- Kurutas, E. (2016). The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. . *Nutrition journal*, 15(1), 71.
- La Mantia, L., & Capsoni, F. (2010). Psoriasis during interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci* , 31, 337–339 .
- Le Bitoux, M. A., & Haftek, M. (2008). Fisiología cutánea: queratinización epidérmica. *EMC - Podología*, 10(3), 1-10.
- Lee, A., Kim, N., Choi, W., & Youm, Y. (2005). Less keratinocyte-derived factors related to more keratinocyte apoptosis in depigmented than normally pigmented suction-blistered epidermis may cause passive melanocyte death in vitiligo. *J Invest Dermatol*, 124 (5), 976-983.
- Lee, S., Jeong, S., & Ahn, S. (2006). An update of the defensive barrier function of skin. *Yonsei medical journal*, . 47(3), 293–306.
- Leung, D., & Bieber, T. (2003). Atopic dermatitis. *Lancet*, 361 (9352), 151-160.
- Li, B., Tsoi, L., Swindell, R., Gudjonsson, J., Tejasvi, T., Johnston, A., . . . Elder, J. (2014). Transcriptome analysis of psoriasis in a large case-control sample: RNA-seq provides insights into disease mechanisms. *J Invest Dermatol* , 134(7) 1828–1838.
- Li, J., Chen, J., & Kirsner, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*, 25(1):9-18.

- Li, S., Kang, P., Zhang, W., Jian, Z., Zhang, Q., Yi, X., . . . Li, C. (2020). Activated NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in keratinocytes promotes cutaneous T-cell response in patients with vitiligo. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 146(4): 924.
- Li, Y., Wilson, H., & Kiss-Toth, E. (2017). Regulating STING in health and disease. *J Inflamm* , 14, 11 .
- Lin, Q., Fang, D., Fang, J., Ren, X., Yang, X., Wen, F., & Su, S. (2011). Impaired wound healing with defective expression of chemokines and recruitment of myeloid cells in TLR3-deficient mice. *J Immunol*, 186(6):3710-7.
- Liu, H., Zhang, H., Wu, X., Ma, D., Wu, J., Wang, L., Ge, B. (2018). Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis. *Nature*, 563(7729), 131–136.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*, 2, 17023.
- Liu, Y., Jesus, A. A., Marrero, B., Yang, D., Ramsey, S. E., Montealegre Sanchez, G. A., . . . Trier, A. M. (2014). Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *The New England Journal of medicine*, 371(6), 507-518.
- Loo, A., Ho, R., & Halliwell, B. (2011). Mechanism of hydrogen peroxide-induced keratinocyte migration in a scratch-wound model. *Free radical biology & medicine*, 51(4), 884–892.
- Loo, T., Miyata, K., Tanaka, Y., & Takahashi, A. (2020). Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype via the cGAS-STING signaling pathway in cancer. *Cancer science*, 111(2), 304–311.
- Lopez-Ojeda, W., Pandey, A., Alhaji, M., & Oakley, A. (20 de November de 2020). *Anatomy, Skin (Integument)*. Obtenido de StatPearls: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/>
- Lushchak, V. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 164–175.

- Ma, Q. (2013). Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 53, 401–426.
- Ma, Q., Cavallin, L., Leung, H., Chiozzini, C., Goldschmidt-Clermont, P., & Mesri, E. (2013). A role for virally induced reactive oxygen species in kaposi's sarcoma herpesvirus tumorigenesis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18:80–90.
- Ma, Z., Zhao, Z., & Turk, J. (2012). Mitochondrial dysfunction and β -cell failure in type 2 diabetes mellitus. *Experimental diabetes research*, 703538.
- Maceo, A. V. (2004). Anatomia y fisiología de la cresta de fricción en la piel adulta. En D. d. Unidos, *El libro de referencia de las Huellas Dactilares* (págs. (2) 1-25). Washington, DC: NIJ.
- Marie, J., Kovacs, D., Pain, C., Jouary, T., Cota, C., Vergier, B., . . . Cario-André, M. (2014). Inflammasome activation and vitiligo/nonsegmental vitiligo progression. *Br J Dermatol*, 170(4):816-23.
- Martin, S. F. (2017). The role of the innate immune system in allergic contact dermatitis. *Allergologie select*, 1(1), 39–43.
- Martin, S., Dudda, J., Bachtanian, E., Lembo, A., Liller, S., Dürr, C., . . . Freudenberg, M. (2008). Toll-like receptor and IL-12 signaling control susceptibility to contact hypersensitivity. *The Journal of experimental medicine*, 205(9), 2151–2162.
- Mathew-Steiner, S., Roy, S., & Sen, C. (2021). Collagen in Wound Healing. *Bioengineering* (Basel, Switzerland), 8(5), 63.
- Matsue, H., Edelbaum, D., Shalhevet, D., Mizumoto, N., Yang, C., Mummert, M., . . . Takashima, A. (2003). Generation and function of reactive oxygen species in dendritic cells during antigen presentation. *Journal of immunology*, 171(6), 3010–3018.
- McGlone, F., & Reilly, D. (2010). The cutaneous sensory system. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34(2), 148–159.

- Mehling, R., Schwenck, J., Lemberg, C., Trautwein, C., Zizmare, L., Kramer, D., . . . Kneilling, M. (2021). Papel inmunomodulatorio de las especies reactivas de oxígeno y las especies nitrogenadas durante las reacciones agudas y crónicas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado enriquecidas por neutrófilos impulsadas por neutrófilos T. *Theranostics*, 11(2), 470-490.
- Menon, G., Cleary, G., & Lane, M. (2012). The structure and function of the stratum corneum. *International Journal of Pharmaceutics*, 435(1), 3–9.
- Mento, C., Rizzo, A., Muscatello, M., Zoccali, R., & Bruno, A. (2019). Negative emotions in Skin Disorders: A sistematic review. *International journal of psychological research*, 71-86.
- Meyer, M., Müller, A., Yang, J., Šulcová, J., & Werner, S. (2011). The Role of Chronic Inflammation in Cutaneous Fibrosis: Fibroblast Growth Factor Receptor Deficiency in Keratinocytes as an Example. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 48-52.
- Mian, M., Silfvast-Kaiser, A., Paek, S., Kivelevitch, D., & Menter, A. (2019). A Review of the Most Common Dermatologic Conditions and their Debilitating Psychosocial Impacts. *International Archives of Internal Medicine*, 3:018.
- Mizuashi, M., Ohtani, T., Nakagawa, S., & Aiba, S. (2005). Redox imbalance induced by contact sensitizers triggers the maturation of dendritic cells. *The Journal of investigative dermatology*, 124(3), 579–586.
- Mizutani, Y., Kanbe, A., Ito, H., & Seishima, M. (2019). Activation of STING signaling accelerates skin wound healing. *Journal of Dermatological Science*, 97(1), 21-29.
- Moll, R., Divo, M., & Langbein, L. (2008). The human keratins: biology and pathology. . *Histochem Cell Biology*, 129: 705-733.
- Moseley, R., Stewart, J., Stephens, P., Waddington, R., & Thomas, D. (2004). Extracellular matrix metabolites as potential biomarkers of disease activity in wound fluid: lessons

- learned from other inflammatory diseases? *The British journal of dermatology*, 150(3), 401-413.
- Motwani, M., Pesiridis, S., & Fitzgerald, K. A. (2019). DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 20, 657-674.
- Murakami, S., & Motohashi, H. (2015). Roles of Nrf2 in cell proliferation and differentiation. *Free Radic Biol Med*, 88: 168-178.
- Murthy, A., Robinson, N., & Kumar, S. (2020). Crosstalk between cGAS-STING signaling and cell death. *Cell death and differentiation*, 27(11), 2989–3003.
- Musalmah, M., Nizrana, M., Fairuz, A., NoorAini, A., Azian, A., Gapor, M., & Wan Ngah, W. (2005). Comparative effects of palm vitamin E and alpha-tocopherol on healing and wound tissue antioxidant enzyme levels in diabetic rats. *Lipids*, 40(6), 575-580.
- Nagle, S., Waheed, A., & Wilbraham, S. (29 de July de 2021). Wound Assessment. Obtenido de StatPearls Publishing: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482198/>
- Nakai, K., & Tsuruta, D. (2021). What Are Reactive Oxygen Species, Free Radicals, and Oxidative Stress in Skin Diseases? *International journal of molecular sciences*, 22(19), 10799. .
- Nakai, K., Yoneda, K., Maeda, R., Munehiro, A., Fujita, N., Yokoi, I., . . . Kubota, Y. (2009). Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*, 23:1405–140.
- Nakai, K., Yoneda, K., Murakami, Y., Koura, A., Maeda, R., Tamai, A., . . . Kubota, Y. (2015). Effects of Topical N-Acetylcysteine on Skin Hydration/Transepidermal Water Loss in Healthy Volunteers and Atopic Dermatitis Patients. *Annals of dermatology*, 27(4), 450–451.
- Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K., Chan, S., Muñoz-Planillo, R., Hasegawa, M., . . . Núñez, G. (2013). Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*, 503 (7476), 397-401.

- Natarajan, V., Ganju, P., Ramkumar, A., Grover, R., & Gokhale, R. (2014). Multifaceted pathways protect human skin from UV radiation. *Nature chemical biology*, 10(7), 542–551.
- Navone, L., & Speight, R. (2018). Understanding the dynamics of keratin weakening and hydrolysis by proteases. *PloS one*, 13(8), e0202608.
- Ndiaye, M., Nihal, M., Wood, G., & Ahmad, N. (2014). Skin, reactive oxygen species, and circadian clocks. *Antioxidants & redox signaling*, 20(18), 2982–2996.
- Ng, K., Marshall, E., Bell, J., & Lam, W. (2018). cGAS-STING and Cancer: Dichotomous Roles in Tumor Immunity and Development. *Trends in immunology*, 39(1), 44–54.
- Nguyen, A., & Soulika, A. (2019). The Dynamics of the Skin's Immune System. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 1811. <https://doi.org/10.3390/ijms20081811>.
- Niebuhr, M., Baumert, K., Heratizadeh, A., Satzger, I., & Werfel, T. (2014). Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 milieu. *Allergy*, 69(8), 1058–1067.
- Niki, E. (2015). Lipid oxidation in the skin. *Free radical research*, 49(7), 827–834.
- Niwa, Y., Sumi, H., Kawahira, K., Terashima, T., Nakamura, T., & Akamatsu, H. (2003). Protein oxidative damage in the stratum corneum: Evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. *The British journal of dermatology*, 149(2), 248-254.
- Ogawa, T., Ishitsuka, Y., Inoue, S., Nakamura, Y., Saito, A., Okiyama, N., . . . Fujimoto, M. (2020). Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) Regulates Epidermal Keratinization under Psoriatic Skin Inflammation. *The American Journal of Pathology*, 190(3), 577–585.
- Okayama, Y. (2005). Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases. *Current drug targets. Inflammation and allergy*, 4(4), 517–519.

- Olagnier, D., Brandtoft, A., Gunderstofte, C., Villadsen, N., Krapp, C., Thielke, A., . . . Holm, C. (2018). Nrf2 negatively regulates STING indicating a link between antiviral sensing and metabolic reprogramming. *Nature Communications*, 9(1),3506.
- Olaru, F., & Jensen, L. (2010). Chemokine expression by human keratinocyte cell lines after activation of Toll-like receptors. *Experimental dermatology*, 19(8), e314–e316.
- Osburn, W., & Kensler, T. (2008). Nrf2 signaling: an adaptive response pathway for protection against environmental toxic insults. *Mutation research*, 659(1-2), 31–39.
- Paludan, S., & Bowie, A. (2013). Immune sensing of DNA. *Immunity*, 38(5), 870–880.
- Panchatcharam, M., Miriyala, S., Gayathri, V., & Suguna, L. (2006). Curcumin improves wound healing by modulating collagen and decreasing reactive oxygen species. *Molecular and cellular biochemistry*, 290(1-2), 87–96.
- Pappas, A. (2009). Epidermal surface lipids. *Dermato-endocrinology*, 1(2), 72–76.
- Pastore, S., Mascia, F., Mariani, V., & Girolomoni, G. (2006). Keratinocytes in skin inflammation. *Expert Review of Dermatology*, 279-291.
- Phaniendra, A., Jestadi, D., & Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases . *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26.
- Philips, N., Auler, S., Hugo, R., & Gonzalez, S. (2011). "Beneficial Regulation of Matrix Metalloproteinases for Skin Health". *Enzyme Research*, Article ID 427285, 4 pages.
- Picard, C., Thouvenin, G., Kannengiesser, C., Dubus, J., Jeremiah, N., Rieux-Laucat, F., . . . Reix, P. (2016). Severe Pulmonary Fibrosis as the First Manifestation of Interferonopathy (TMEM173 Mutation). . *Chest*, 150(3):e65-71.
- Picardo, M., Dell'Anna, M., Ezzedine, K., Hamzavi, I., Harris, J., Parsad, D., & Taieb, A. (2015). Vitiligo. . *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15011.

- Pigatto, P., & Diani, M. (2018). *Dermatology and therapy. Beneficial Effects of Antioxidant Furfuryl Palmitate in Non-pharmacologic Treatments (Prescription Emollient Devices, PEDs) for Atopic Dermatitis and Related Skin Disorders*, 8(3), 339–347.
- Piipponen, M., Li, D., & Landen, N. X. (2020). The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8790.
- Pisoschi, A., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55–74.
- Plikus, M., Wang, X., Sinha, S., Forte, E., Thompson, S., Herzog, E., . . . Horsley, V. (2021). Fibroblasts: Origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*, 184(15), 3852–3872.
- Pozzi, C., Lofano, G., Mancini, F., Soldaini, E., Speziale, P., De Gregorio, E., . . . Bagnoli, F. (2015). Phagocyte subsets and lymphocyte clonal deletion behind ineffective immune response to *Staphylococcus aureus*. *FEMS microbiology reviews*, 39(5), 750–763.
- Puckett, Y., Wilson, A., Farci, F., & Thevenin, C. (28 de October de 2020). StatPearls. Obtenido de Melanoma Pathology: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459367/>
- Ricard-Blum, S. (2011). The collagen family. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(1), a004978.
- Richardson, M. (2003). Understanding the structure and function of the skin. *Nursing times*, 99(31), 46-48.
- Ridiandries, A., Tan, J., & Bursill, C. (2018). The Role of Chemokines in Wound Healing. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 3217.
- Rinnerthaler, M., Bischof, J., Streubel, M., Trost, A., & Richter, K. (2015). Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*, 5(2), 545–589.
- Rippa, A., Kalabusheva, E., & Vorotelyak, E. (2019). Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells*, 8(6), 607.

- Rocha, C., Kajitani, G., Quinet, A., Fortunato, R., & Menck, C. (2016). NRF2 and glutathione are key resistance mediators to temozolomide in glioma and melanoma cells. . *Oncotarget*, 7(30):48081-48092. .
- Rodrigues , M., Kosaric, N., C, A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological reviews*, 99(1), 665-706.
- Rodriguez, P., Felix, F., Woodley, D., & Shim, E. (2008). The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery*, 34(9), 1159–1169.
- Rojo de la Vega, M., Krajisnik, A., Zhang, D., & Wondrak, G. (2017). Targeting NRF2 for Improved Skin Barrier Function and Photoprotection: Focus on the Achiote-Derived Apocarotenoid Bixin. *Nutrients*, 9(12), 1371.
- Rongvaux, A., Jackson, R., Harman, C., Li, T., West, A., de Zoete, M., . . . Flavell, R. (2014). Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA. *Cell*, 159(7), 1563–1577.
- Ross, F., & Christiano, A. (2006). Nothing but skin and bone. *The Journal of clinical investigation*, 116(5), 1140–1149.
- Roy, S., Khanna, S., Nallu, K., Hunt, T., & Sen, C. (2006). Dermal wound healing is subject to redox control. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 13(1), 211–220.
- Saeed, F., Ruan, X., Guan, G., J, S., & Ouyang, S. (2020). Regulation of cGAS-Mediated Immune Responses and Immunotherapy. *ADVANCED SCIENCE*, 7(6), 1902599.
- Saito, A., Tanaka, H., Usuda, H., Shibata, T., Higashi, S., Yamashita, H., . . . Nagai, H. (2011). Characterization of skin inflammation induced by repeated exposure of toluene, xylene, and formaldehyde in mice. *Environmental toxicology*, 26(3), 224-232.
- Santo, A., Zhu, H., & Li, Y. (2016). Free Radicals: From Health to Disease. *Reactive Oxygen Species*, 2(4), 245–263.

- Santoro, M., & Gaudino, G. (2005). Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. *Exp Cell Res*, 304(1):274-86. .
- Schäfer, M., & Werner, S. (2008). Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacological research*, 58(2), 165–171.
- Schallreuter, K., Bahadoran, P., Picardo, M., Slominski, A., Ellassiuty, Y., Kemp, E., . . . Westerhof, W. (2008). Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? . *Exp Dermatol*, 17(2):139-40; discussion 141-60. .
- Scheinman, P., Vocanson, M., Thyssen, J., Johansen, J., Nixon, R., Dear, K., . . . Goldminz, A. (2021). Contact dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 7, 38.
- Scumpia, P., Botten, G., Norman, J., Kelly-Scumpia, K., Spreafico, R., Ruccia, A., . . . Smale, S. (2017). Opposing roles of Toll-like receptor and cytosolic DNA-STING signaling pathways for *Staphylococcus aureus* cutaneous host defense. *PLOS Pathogens*, 13(7): e1006496.
- Sebastião, A. I. (2020). NLRP3 Inflammasome and Allergic Contact Dermatitis: A Connection to Demystify. *Pharmaceutics*, 12(9), 867.
- Seth, D., Cheldize, K., Brown, D., & Freeman, E. (2017). Global Burden of Skin Disease: Inequities and Innovations. *Current dermatology reports*, 6(3), 204-210.
- Shalhaf, M., Gibbons, N., Wood, J., Maitland, D., Rokos, H., Elwary, S., . . . Schallreuter, K. (2008). Presence of epidermal allantoin further supports oxidative stress in vitiligo. . *Exp Dermatol*, 17(9):761-70.
- Shang, G., Zhang, C., Chen, Z., Bai, X., & Zhang, X. (2019). (2019). Cryo-EM structures of STING reveal its mechanism of activation by cyclic GMP-AMP. *Nature*, 567(7748), 389–393.
- Shao, S., Fang, H., Dang, E., Xue, K., Zhang, J., Li, B., . . . Wang, G. (2019). Neutrophil Extracellular Traps Promote Inflammatory Responses in Psoriasis via Activating. *Frontiers in immunology*, 10, 764.

- Sheehan, P., Jones, P., Caselli, A., Giurini, J., & Veves, A. (2003). Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes care*, 26(6), 1879–1882.
- Shukla, A., Rasik, A., & Patnaik, G. (1997). Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant defence enzymes in a healing cutaneous wound. *Free radical research*, 26(2), 93–101.
- Sidbury, R. (2018). 103 - Newborn Skin Development: Structure and Function. En C. Gleason, & S. Juul, *Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition)* (págs. 1468-1474). Elsevier.
- Siedel, H., Roers, A., Rösen-Wolff, A., & Luksch, H. (2020). Type I interferon-independent T cell impairment in a *Tmem173 N153S/WT* T mouse model of STING associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). *Clinical Immunology*, 16:108466.
- Sies, H., & Jones, D. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 21(7), 363–383.
- Sintim, H., Mikek, C., Wang, M., & Soorshjani, M. (2019). Interrupting cyclic dinucleotide-cGAS-STING axis with small molecules. *MedChemComm*, 10(12), 1999–2023.
- Sivaranjani, N., Rao, S., & Rajeev, G. (2013). Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis. *Journal of clinical and diagnostic research*, 7(12), 2683–2685.
- Smith, P., Watkins, K., & Hewlett, A. (2012). Infection control through the ages. *American journal of infection control*, 40(1), 35–42.
- Solano, F. (2020). Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*, 25(7), 1537.
- Spritz, R. (2008). The genetics of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun*, 10: 244-257.
- Sreedhar, A., Aguilera-Aguirre, L., & Singh, K. (2020). Mitochondria in skin health, aging, and disease. *Cell death & disease*, 11(6), 444.
- Stadtman, E., & Levine, R. (2000). Protein oxidation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 899, 191–208.

- Sun, S. (2012). The noncanonical NF- κ B pathway. *Immunological reviews*, 246(1), 125–140.
- Swanson, K. V.-G. (2017). A noncanonical function of cGAMP in inflammasome priming and activation. *The journal of experimental medicine*, 214(12): 3611-3626.
- Sykiotis, G., & Bohmann, D. (2010). Stress-activated cap'n'collar transcription factors in aging and human disease. *Science signaling*, 3(112), re3.
- Sze, A., Belgnaoui, S., Olagnier, D., Lin, R., Hiscott, J., & Van Grevenynghe, J. (2013). Host restriction factor SAMHD1 limits human T cell leukemia virus type 1 infection of monocytes via STING-mediated apoptosis. *Cell Host and Microbe*, 14(4), 422-434.
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820.
- Tamatsu, Y., Tsukahara, K., Sugawara, Y., & Shimada, K. (2015). New finding that might explain why the skin wrinkles more on various parts of the face. *Clinical Anatomy*, 28: 745:752.
- Tang, L., & Zhou, F. (2020). Inflammasomes in Common Immune-Related Skin Diseases. *Frontiers in immunology*, 11, 882.
- Tao, J., Zhou, X., & Jiang, Z. (2016). cGAS-cGAMP-STING: The three musketeers of cytosolic DNA sensing and signaling. *IUBMB life*, 68(11), 858–870.
- Tao, L., Lemoff, A., Wang, G., Zarek, C., Lowe, A., Yan, N., & Reese, T. (2020). Reactive oxygen species oxidize STING and suppress interferon production. *eLife*, 9, e57837.
- Tervaniemi, M., Katayama, S., Skoog, T., Siitonen, H., Vuola, J., Nuutila, K., . . . Elomaa, O. (2016). NOD-like receptor signaling and inflammasome-related pathways are highlighted in psoriatic epidermis. *Scientific reports*, 6, 22745.
- Tomic-Canic, M., Burgess, J. L., O'Neill, K. e., Strbo, N., & Pastar, I. (2020). Skin Microbiota and its Interplay with Wound Healing. *Skin Microbiota and its Interplay with Wound Healing. American journal of clinical dermatology*, 21 (suppl 1) 36-43.
- Trinchieri, G. (2003). Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nature reviews. Immunology*, 3(2), 133–146.

- Trnkova, L., Drsata, J., & Bousova, I. (2015). Oxidation as an important factor of protein damage: Implications for Maillard reaction. . *Journal of biosciences*, 40(2), 419–439.
- Trouba, K., Hamadeh, H., Amin, R., & Germolec, D. (2002). Oxidative stress and its role in skin disease. *Antioxidants & redox signaling*, 4(4), 665–673.
- Tsukahara, H., Shibata, R., Ohshima, Y., Todoroki, Y., Sato, S., Ohta, N., . . . Mayumi, M. (2003). Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Life science*, 72(22), 2509-2516.
- Valavanidis, A., Vlachogianni, T., & Fiotakis, C. (2009). 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of environmental science and health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*, 27(2), 120–139.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44–84.
- Vocanson, M., Hennino, A., Rozières, A., Poyet, G., & Nicolas, J. (2009). Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy*, 64(12), 1699–1714.
- Walko, G., Castañón, M., & Wiche, G. (2015). Molecular architecture and function of the hemidesmosome. *Cell and tissue research*, 360(2), 363–378.
- Wan, D., Jiang, W., & Hao, J. (2020). Research Advances in How the cGAS-STING Pathway Controls the Cellular Inflammatory Response. *Frontiers in immunology*, 11, 615.
- Watanabe, R., Gehad, A., Yang, C., Scott, L., Teague, J., Schlapbach, C., . . . Clark, R. (2015). Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Science translational* , 7 (279), 279ra39.
- Weaver, C., Hatton, R., Mangan, P., & Harrington, L. (2007). IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. . *Annual review of immunology*, 25, 821–852.
- Weidinger, S., & Novak, N. (2016). Atopic dermatitis. *The Lancet*, 387 (10023), 1109-1122.

- Weidinger, S., Beck, L., Bieber, T., Kabashima, K., & Irvine, A. (2018). Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4 (1).
- Wikramanayake, T., Stojadinovic, O., & Tomic-Canic, M. (2014). Epidermal Differentiation in Barrier Maintenance and Wound Healing. *Advances in wound care*, 3(3), 272–280.
- Wilkinson, H., & Hardman, M. (2020). Wound healling: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*, 10(9) 200223.
- Woo, S., Fuertes, M., Corrales, L., Spranger, S., Furdyna, M., Leung, M., . . . Gajewski, T. (2014). STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Mediates Innate Immune Recognition of Immunogenic Tumors. *Immunity*, 41(5), 830–842.
- Wu, W., Peng, G., Yang, F., Zhang, Y., Mu, Z., & Han, X. (2019). Sulforaphane has a therapeutic effect in an atopic dermatitis murine model and activates the Nrf2/HO 1 axis. *Molecular medicine reports*, 20(2), 1761–1771.
- Wu, Z., Holwill, S., & Oliveira, D. (2004). Desferrioxamine modulates chemically induced T helper 2-mediated autoimmunity in the rat. . *Clinical and experimental immunology*, 135(2), 194–199.
- Wullaert, A., Bonnet, M., & Pasparakis, M. (2011). NF- κ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell research*, 21(1), 146–158.
- Yadav, D., Kumar, S., Choi, E., Chaudhary, S., & Kim, M. (2019). Molecular dynamic simulations of oxidized skin lipid bilayer and permeability of reactive oxygen species. . *Scientific reports*, 9(1), 4496.
- Yang, H., Wang, H., Ren, J., Chen, Q., & Chen, Z. (2017). cGAS is essential for cellular senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(23), E4612–E4620.
- Yang, L., Fan, X., Cui, T., Dang, E., & Wang, G. (2017). Nrf2 Promotes Keratinocyte Proliferation in Psoriasis through Up-Regulation of Keratin 6, Keratin 16, and Keratin 17. *J Invest Dermatol*, 137(10):2168-2176.

- Yang, Y., Bazhin, A., Werner, J., & Karakhanova, S. (2013). Reactive oxygen species in the immune system. *International Reviews of Immunology*, 32(3), 249–270.
- Yao, W., Tepper, R., & Kaplan, M. (2011). Predisposition to the development of IL-9-secreting T cells in atopic infants. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 128(6), 1357–1360.e5.
- Yao, Y., Richman, L., Morehouse, C., de los Reyes, M., Higgs, B., Boutrin, A., . . . Jallal, B. (2008). Type I interferon: potential therapeutic target for psoriasis? *PloS one*, 3(7), e2737.
- Yi, G., Brendel, V., Shu, C., Li, P., Palanathan, S., & Cheng, C. (2013). Single nucleotide polymorphisms of human STING can affect innate immune response to cyclic dinucleotides. *PLoS One*, 8(10):e77846.
- Yildirim, M., Baysal, V., Inaloz, H., & Can, M. (2004). The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo at tissue level. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 18(6):683-6.
- Yousef, H., Alhadj, M., & Sharma, S. (26th de January de 2021). StatPearls. Obtenido de Anatomy, Skin (Integument), Epidermis: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
- Yu, L., & Liu, P. (2021). Cytosolic DNA sensing by cGAS: regulation, function, and human diseases . *Sig Transduct Target Ther* , 6, 170.
- Yum, S., Li, M., Fang, Y., & Chen, Z. (2021). TBK1 recruitment to STING activates both IRF3 and NF- κ B that mediate immune defense against tumors and viral infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(14), e2100225118.
- Zaver, S., & Woodward, J. (2020). Cyclic dinucleotides at the forefront of innate immunity. *Current opinion in cell biology*, 63, 49–56.
- Zhang, C., Shang, G., Gui, X., Zhang, X., Bai, X., & Chen, Z. (2019). Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1. *Nature*, 567(7748), 394–398.
- Zhang, H., Davies, K., & Forman, H. (2015). Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free radical biology & medicine*, 88(Pt B), 314–336.

- Zhang, X. (2015). Molecular sensors and modulators of thermoreception. *Channels (Austin, Tex.)*, 9(2), 73–81.
- Zhou, H., Shi, L., Ren, Y., Tan, X., Liu, W., & Liu, Z. (2020). Applications of Human Skin Microbiota in the Cutaneous Disorders for Ecology-Based Therapy. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 570261.
- Zhou, R., Xie, X., Li, X., Qin, Z., Wei, C., Liu, J., & Luo, Y. (2020). The triggers of the cGAS-STING pathway and the connection with inflammatory and autoimmune diseases. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 77, 104094.
- Zhou, W. W., de Oliveira Mann, C., Morehouse, B., Nowak, R., Fischer, E., Gray, N., . . . Kranzusch, P. (2018). Structure of the Human cGAS-DNA Complex Reveals Enhanced Control of Immune Surveillance. *Cell*, 174(2), 300–311.e11.
- Zimmerman, A., Bai, L., & Ginty, D. (2014). The gentle touch receptors of mammalian skin. *Science (New York, N.Y.)*, 346(6212), 950–954.