

Receptor de Aril Hidrocarburos: el sensor epitelial clave en la homeostasis cutánea y su influencia en enfermedades de la piel.

Diana De Flammineis¹ , Orquídea L. Rodríguez² , María Cristina Di Prisco³ , José Angulo¹ , Abril Sarmiento¹ .

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.06>

Resumen:

El receptor de aril hidrocarburos (AHR) es un factor de transcripción activado por ligandos endógenos y exógenos que se expresa de forma constitutiva en múltiples tejidos humanos, incluida la piel, cuya función principal es la detoxificación de los epitelios y procesos fisiológicos que colaboran con la homeostasis de estos. Se ha demostrado que la exposición a ligandos fisiológicos tiene la capacidad de modular la activación de la vía de señalización del AHR colaborando al mantenimiento de la homeostasis e integridad cutánea, en cambio, la exposición sostenida a ligandos xenobióticos, tales como contaminantes ambientales, radiación ultravioleta y productos de la microbiota colaboran a la exacerbación de la inflamación y de los síntomas clínicos de diversas enfermedades. Por lo tanto, la modulación de la activación de la vía de señalización de este receptor constituye una alternativa terapéutica interesante, poco estudiada y novedosa para la prevención y el tratamiento de múltiples enfermedades dermatológicas.

Palabras clave: receptor de aril hidrocarburos, sensor epitelial, ligandos xenobióticos, ligandos endógenos, inflamación cutánea, cáncer cutáneo.

Aryl hydrocarbon receptor: the key epithelial sensor in cutaneous homeostasis and its influence on skin diseases.

Summary

The Aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a transcriptional factor activated by endogenous and exogenous ligands that is constitutively expressed in multiple human tissues, including the skin, whose main function is the detoxification of epithelia and physiological processes that collaborate with homeostasis maintenance. It has been demonstrated that exposure to physiological ligands has the capacity to modulate the activation of the AHR signaling pathway, collaborating in the maintenance of homeostasis and skin integrity, on the contrary sustained exposure to xenobiotic ligands, such as environmental pollutants, ultraviolet radiation and microbiota products contributes to the exacerbation of inflammation and symptoms of various diseases. Therefore, the modulation of the activation of the signaling pathway of this receptor constitutes an interesting, little-studied, and novel therapeutic alternative for the prevention and treatment of multiple dermatological diseases.

Key words: Aryl hydrocarbon receptor, epithelial sensor, xenobiotic ligands, endogenous ligands, skin inflammation, skin cancer.

1. Médico Dermatólogo. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas. Universidad Central de Venezuela.
2. Bioanalista, Docente e Investigador. Laboratorio de Biología Molecular y Celular. Instituto de Biomedicina Hospital Vargas de Caracas. "Dr. Jacinto Convit". Universidad Central de Venezuela.
3. Médico Alergólogo e Inmunólogo. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

Autor para correspondencia:
Diana De Flammineis.
E-mail: dianacristina428@gmail.com

Recibido: 13-06-2024
Aceptado: 01-07-2024

Introducción

Los seres humanos diariamente nos encontramos expuestos a múltiples estímulos, entre ellos patógenos y amenazas medio ambientales como la radiación ultravioleta (UV), toxinas ambientales y contaminantes. La piel es la primera línea de protección frente a estas agresiones, y es por ello que alberga múltiples receptores que ayudan a la comunicación con el entorno y contribuyen a la defensa del huésped^{1,2}, entre ellos destaca el receptor de aril hidrocarburos (AHR), también denominado receptor de xenobióticos o dioxinas. El AHR es un receptor nuclear que se expresa de forma ubicua en múltiples tejidos humanos, incluida la piel. Este receptor, activado por ligandos, forma parte de la familia de receptores de proteínas básicas de hélice – bucle – hélice/Per- Arnt- Sim², considerándose como un sensor de diversos estímulos en los epitelios y como un importante modulador de homeostasis y enfermedad, que desempeña un papel importante en las respuestas inmunológicas, proliferación y diferenciación celular³.

Fue identificado por Alan Poland y colaboradores en 1976 quienes tenían interés por los mecanismos subyacentes a la aparición de acné de origen industrial o cloracné, en los trabajadores de fábricas que producían herbicidas, donde encontraron productos secundarios no deseados como el 2,3,7,8 – tetraclorodibenzo – p – dioxina (TCDD) un contaminante del herbicida químico, agente naranja. Estos hallazgos conllevaron a la idea de sintetizar TCDD radiomarcada lo que condujo al descubrimiento de la molécula receptora AHR¹. En los últimos años se han identificado múltiples ligandos endógenos y exógenos que estimulan de forma específica a la vía de señalización del AHR, la unión de estos ligandos al receptor desencadena múltiples funciones, reconociéndose como un modulador crucial de procesos fisiológicos y patológicos².

Han sido descritos diversos ligandos provenientes de distintas fuentes que estimulan a este receptor; los ligandos exógenos de origen industrial fueron los primeros definidos, dentro de ellos, los más estudiados han sido los hidrocarburos aromáticos halogenados (HAH) como el TCDD, considerado uno de los compuestos más tóxicos con diversos efectos sistémicos de acuerdo con la concentración de la exposición, y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) como el benzo[a]pireno principalmente encontrado en el humo. También se puede mencionar a la primaquina, diversos pesticidas, benzimidazol y nuevos ligandos sintéticos^{2,4}.

Otros ligandos exógenos incluyen los provenientes de fuentes naturales como los polifenoles, resveratrol, curcumina, diosmina y alcaloides. De igual forma, se ha determinado que los alimentos, particularmente las frutas y verduras, contienen derivados indólicos, como el indol – 3 – carbinol, 3,3' – diindolilmetano, indol – 3 – acetnitrilo, indol – 3,4 – bicarbazol, entre otros, que representan una fuente importante de ligandos que estimulan a la vía de señalización del AHR colaborando al mantenimiento de la homeostasis de los epitelios^{1,5}.

En el grupo de ligandos endógenos están los provenientes del microbioma cutáneo e intestinal, principalmente los metabolitos derivados del triptófano (Trp) como el FICZ, quinurenina (KYN), indol – 3 – carbinol (I3C), ácido indol – 3 acético (IAA), y otros como los eicosanoides, indigoides, lactobacilos, entre otros⁵. Recientemente se determinó que la radiación UV produce ligandos endógenos de alta afinidad, siendo el 6 – formilindol [3,2-b] carbazol (FICZ) el principal¹.

La activación del AHR depende del ligando al cual se una, el microambiente celular y el tejido en el que se encuentre², dicha activación conlleva a una vía genómica, que incluye la vía canónica y la no canónica, y la vía no genómica¹.

Vía genómica canónica: el AHR se encuentra en el citoplasma en estado inactivo unido a chaperonas que aseguran su plegamiento adecuado, estabilización y capacidad de unión a ligandos, así como también, lo protegen de degradación proteasomal mediada por ubiquitinación y la eficacia transcripcional del receptor. Dentro de ellas se incluyen el dímero de proteínas de choque térmico de 90kDa (HSP90), co-chaperonas p23, la proteína que interactúa con el AHR (AIP), también conocida como ARA9 o proteína asociada a X (XAP-2) y la proteína quinasa Src².

Cuando el receptor interactúa con el ligando, cambia su conformación y se libera de la tirosina quinasa Src y de las AIP, lo que resulta en la exposición de la señal de localización nuclear, permitiendo el desplazamiento del receptor hacia el núcleo a través de las β -importinas. Una vez que se transloca al núcleo, se disocia de su complejo de chaperonas y forma un heterodímero con un factor nuclear expresado de forma constitutiva denominado translocador nuclear de AHR (ARNT) o HIF-1 β ^{1,2,5}.

Este complejo heterodimérico ligando – AHR – ARNT, se une a secuencias específicas de ADN localizadas en regiones promotoras de genes diana que contienen una secuencia consensuada de ADN (50 – TNGCTGT – 30) responsable de la interacción del AHR en las regiones genómicas reguladoras⁶, denominado elemento de respuesta a xenobióticos (XRE), reclutando coactivaciones adicionales y componentes de la maquinaria transcripcional necesarios para iniciar la transcripción de genes diana, dentro de los cuales se incluyen los que codifican enzimas de la familia del citocromo P450 (CYP450), como la CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1, y la polimerasa inducible por TCDD (TIPARP), encargadas de metabolizar los ligandos del AHR, genes para la neosíntesis del AHR y el represor del AHR (AHRH), el cual regula la transcripción de genes diana al competir con el AHR por la interacción del ARNT y su unión en el ADN^{2,6,7}. (Figura 1)

Luego de la transcripción de genes diana, el AHR es exportado fuera del núcleo y degradado rápidamente por el proteasoma, impidiendo su activación sostenida. Los ligandos son metabolizados por las enzimas del CYP450 y a continuación los metabolitos se eliminan a través de fluidos corporales. Finalmente, la síntesis de novo de la proteína de AHR reestablece la capacidad de la célula de responder a un nuevo ligando^{2,3}.

Vía genómica no canónica: se produce a través de la unión alternativa del AHR a otros factores de transcripción en el núcleo, en varios elementos de ADN no consensuados, regulando la expresión de genes necesarios para mantener la homeostasis o perpetuar la

enfermedad^{1,2,7}. Dentro de los asociados no canónicos se encuentran el receptor de ácido retinoico, el factor tipo Krüppel (KLF6), el factor nuclear kB (NF-κB), el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), receptor de estrógenos y andrógenos, entre otros^{5,7,8}.

Vía no genómica: incluye la activación de la tirosina quinasa Src, la cual interactúa con el factor de crecimiento epidérmico que a su vez activa a las cascadas de señalización de MAPK y respuestas inflamatorias como el aumento de la expresión de COX-2, que conlleva a la síntesis de prostaglandinas, interviniendo en la proliferación y migración celular, y angiogénesis. El AHR también puede actuar en otras vías luego de su unión a los ligandos, lo que conlleva a un rápido aumento del calcio citosólico, acumulación de mediadores inflamatorios e interacción con ligasas de ubiquitina E3 que promueve la degradación de estrógenos. Lo antes descrito se traduce en un aumento de la inflamación⁸.

Los conocimientos sobre la vía de señalización del AHR son recientes y actualmente se sabe que es una vía multifacética importante para la detoxificación de xenobióticos, fundamental en el mantenimiento de la homeostasis, así como también es clave para el desarrollo normal de diversos tejidos, por lo cual, alteraciones en ella favorecen a la fisiopatología de diversas enfermedades. En este sentido, la modulación de la activación de la vía de señalización del AHR representa una alternativa terapéutica interesante, poco estudiada y novedosa para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades.

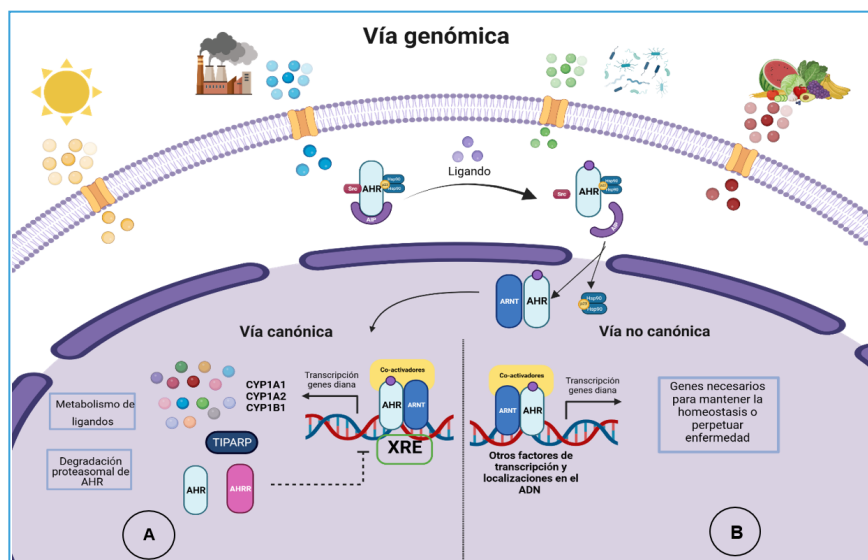


Figura 1. Vía de señalización genómica del AHR. Las células están expuestas a diferentes ligandos del AHR, como bioproductos de la microbiota, fitoquímicos, xenobióticos o ligandos endógenos (descrito en el texto). Cuando un ligando se une, el AHR cambia su conformación y se libera de proteínas con las que interactúa c-Src y AIP, lo que da como resultado la exposición de la señal de localización nuclear (NLS) en el extremo N del AHR, que permite el acoplamiento de la importina β. y media el transporte nucleocitoplasmático. Una vez en el núcleo, el AHR activado por el ligando se heterodimeriza con su proteína asociada, el translocador nuclear AHR (ARNT), en el momento en que se disocia del complejo chaperona citoplasmático. (A) El complejo heterodimérico ligando-AHR-ARNT se une a secuencias de ADN específicas ubicadas en las regiones promotoras de genes diana, denominadas elementos

sensibles a xenobióticos (XRE), y recluta coactivadores y componentes adicionales de la maquinaria transcripcional (descritos en el texto) que son necesarios para iniciar la transcripción del gen diana. (B) El complejo ligando-AHR-ARNT también puede interactuar con otros factores de transcripción asociados con AHR no canónicos y regular genes diana adicionales. HSP90: proteína de choque térmico de 90 kDa; c-Src: Protooncogén tirosina-proteína quinasa Src; AIP: Proteínas que interactúan con AHR. La figura fue creada con BioRender.com. Adaptado de Fernández-Gallego N, Sánchez-Madrid F, Cibrian D. *Cells*; 2021;15:10:31-76.

1) Importancia de la vía de señalización del AHR en el mantenimiento de la homeostasis cutánea.

El AHR se expresa en todos los tipos de células cutáneas, por lo tanto, tienen la capacidad de responder a distintos ligandos y afectar la actividad de la vía de señalización de este receptor en la piel. La mayor expresión del receptor se observa en queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos, linfocitos T, linfocitos B, células endoteliales y fibroblastos⁹.

En los queratinocitos la vía de señalización del AHR cumple funciones fundamentales como el metabolismo de toxinas ambientales, y la expresión de genes de barrera como la filagrina, loricina e involucrina. También, esta vía de señalización puede activar a otros factores de transcripción que colaboran a mantener la integridad de la barrera cutánea, como por ejemplo, el factor de transcripción Nrf2, el cual induce respuestas antioxidantes y citoprotectoras disminuyendo el estrés oxidativo para restaura la homeostasis cutánea y microbiana; y el factor de transcripción OVO Like 1 (OVOL1) que aumenta aún más la expresión de filagrina y loricina, mejorando la función de barrera epidérmica y diferenciación de queratinocitos^{1,2,4}.

Además, en la epidermis participa en la respuesta a la radiación UV y en los mecanismos de pigmentación cutánea, modula la inmunidad cutánea y media el estrés oxidativo e inflamatorio¹⁰. Estudios recientes han demostrado que es esencial para la maduración de las células de Langerhans y su capacidad para presentar antígenos^{1,2}.

La vía de señalización del AHR en el sistema inmune cutáneo es un regulador crítico del balance de diferentes poblaciones de células inmunes. Su activación es determinada por el subtipo de linfocito T cooperador, el microambiente celular y la presencia de ligandos específicos, los cuales activan programas transcripcionales regulando funciones efectoras de estas células. Los niveles de expresión más altos se encuentran en los linfocitos Th17, Tr1 y T reguladores (Treg)^{2,6}.

En modelos experimentales se determinó que la unión del ligando FICZ al AHR en linfocitos Th17 y en cooperación con el receptor huérfano asociado a RAR (ROR γ t), promueve la secreción de interleucina 17A (IL-17A), IL-17F e IL-22, aumentando la expresión del receptor tipo 1 de IL-1 (IL-1R1). Además, inhibe a STAT1/STAT5 para disminuir la activación de los programas de Th17 y en conjunto con STAT3, induce la expresión de Aiolos que resulta en una disminución de la expresión de IL-2, regulando la respuesta efectora de este grupo celular². (Figura 2)

En linfocitos Tr1, la interacción con los ligandos específicos FICZ o TCDD, permite la interacción del AHR con el c-Maf para inducir la expresión de IL-10 e IL-21, y junto con STAT3 aumentar su expresión y la de CD39. También aumenta la expresión de gramzima B y promueve la degradación del factor 1-alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α). De forma similar, en linfocitos Treg, la unión de ligandos TCDD, L-Kyn, I3C y DIM al AHR, induce IL-10 y CD39 aumentando la expresión de FoxP3 y Aiolos para aumentar la transcripción de IL-2². (Figura 2)

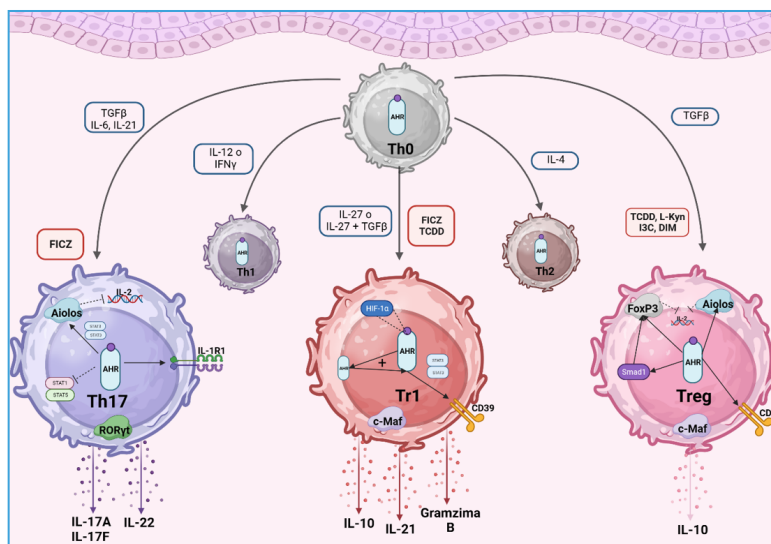


Figura 2. Efectos de la señalización del AHR en diferentes subpoblaciones de linfocitos T. La figura fue creada con BioRender.com. Tomado y adaptado de: Fernández-Gallego N, Sánchez-Madrid F, Cibrian D. Cells; 2021;15:10(11):3176.

Recientemente se ha determinado que la vía de señalización del AHR se encuentra implicada en la regulación de otros grupos celulares y el resultado de la activación depende del ligando al que se una. En macrófagos, afecta su polarización hacia un fenotipo M2 antiinflamatorio. En mastocitos, modula la expresión de IL-6, histamina y leucotrieno C4. En células dendríticas, se ha determinado que es crucial para su control ya que modula la expresión de metabolitos con efectos inmunomoduladores importantes. Finalmente, en linfocitos B se encuentra implicado en su control regulando su destino, favoreciendo a linfocitos B de memoria y colabora con la acumulación de linfocitos B reguladores que secretan IL-10⁶.

Para mantener el equilibrio y evitar su activación sostenida existen puntos de regulación de la vía de señalización del AHR. A pesar de esto, pueden ocurrir variaciones como, por ejemplo, alteraciones del represor del AHR (AHRR), conllevando a un aumento de la transcripción de genes diana, aumento de la expresión de enzimas del CYP450, generando grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno. Cuando hay mayor concentración de ligandos se agotan los mecanismos antioxidantes, aumentando aún más la producción de especies reactivas de oxígeno que conllevan a daño celular^{1,5,10}.

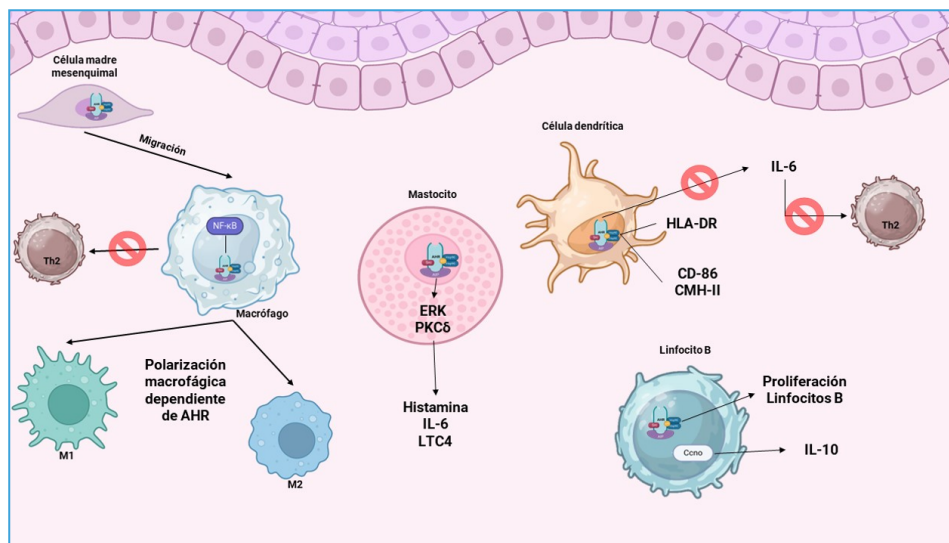


Figura 3. Efectos de la señalización del AHR en diferentes grupos celulares cutáneos. La figura fue creada con BioRender.com. Adaptado de Riaz F, Pan F, Wei P. Front Immunol. 2022; 13:1057555.

Entonces, las consecuencias de la activación dependen de la duración de la señal, el contexto del tejido y el ligando al cual se una; la activación transitoria de la vía de señalización del AHR mediada por ligandos fisiológicos no tóxicos disminuye la inflamación y contribuye al mantenimiento de la barrera cutánea, mientras que la activación sostenida de la vía de señalización mediada por ligandos xenobióticos no degradables, como la dioxina y compuestos bioactivos, conduce a un amplio espectro de efectos adversos como inmunosupresión, alteraciones cutáneas y carcinogénesis; pudiendo inferir que la vía de señalización del AHR se encuentra implicada en la génesis de múltiples enfermedades^{5,10}.

2) Consecuencias del desequilibrio de la vía de señalización del AHR en el desarrollo de enfermedades cutáneas.

Cuando existe desequilibrios en la vía de señalización del AHR produciéndose una activación sostenida de la misma, se sobre expresan genes diana y se altera la diferenciación inmune induciendo mayor estrés oxidativo y respuestas inflamatorias que afectan negativamente la piel, participando en alteraciones de la pigmentación, envejecimiento cutáneo a través de la degradación de elementos de la matriz extracelular, promoción de carcinogénesis cutánea y exacerbación de enfermedades inmunológicas e inflamatorias^{5,10}.

Mencionaremos algunas de las enfermedades en las que se ha visto asociada la alteración de la vía de señalización del AHR.

A. Psoriasis:

La psoriasis es una enfermedad autoinmune, multisistémica y crónica que se origina a partir de la confluencia entre factores genéticos y ambientales, donde los linfocitos Th17 juegan un papel fundamental en la producción de citocinas inflamatorias como la IL-22 y la IL-17, las cuales, colaboran con el desarrollo de la enfermedad. La interacción entre el AHR y sus ligandos modifica el perfil inflamatorio de las lesiones cutáneas de la psoriasis¹¹. Alteraciones en la expresión de la vía de señalización del AHR en linfocitos Th17 conduce a una inflamación cutánea exacerbada con un aumento de la expresión de IL-22, IL-17A e IL-23. Por su parte, la IL-22 disminuye la expresión del AHR en queratinocitos, que favorece la reducción de la expresión de filagrina y loricrina. Todos estos acontecimientos, en conjunto, conducen a una exacerbación de la inflamación y de la sintomatología de la enfermedad^{11,12}.

B. Dermatitis atópica:

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria, producto de la interacción entre eventos genéticos y ambientales, donde la polarización hacia la respuesta Th2 juega un papel fundamental en la patogenia y posee efectos opuestos a la señalización del AHR, sobre la función de barrera de la piel¹¹. Estudios han demostrado que polimorfismos en el gen del AHR predispone a un fenotipo de piel seca grave. El gen ARNT codifica al factor neurotrófico de artemina, uno de los responsables de la hiperinervación epidérmica y del prurito. Además, alteraciones en la vía canónica conducen a modificaciones en el microbioma cutáneo e induce la transcripción de CYP1A1 para metabolizar al ligando, aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno¹².

El eje IL-4/IL-13-JAK/STAT, a su vez, inhibe la activación del factor de transcripción Nrf2, disminuyendo la producción de antioxidantes, lo que aumenta aún más las concentraciones de especies reactivas de oxígeno y la producción de citocinas proinflamatorias del perfil Th2. De igual forma, se inhibe al factor de transcripción OVOL1, disminuyendo la expresión de filagrina y loricrina, acentuando la alteración de la barrera cutánea. Estos eventos conducen a un aumento de la inflamación y de la exacerbación de la sintomatología de la enfermedad^{9,11,12}.

C. Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multifactorial caracterizada por una disregulación de la tolerancia inmunológica que conduce a una respuesta inflamatoria excesiva y daño multiorgánico. Se ha demostrado que la vía de señalización del AHR promueve el desarrollo de LES debido a su interacción con los ligandos provenientes de la radiación UV, toxinas ambientales y de la microbiota cutánea e intestinal. Estos ligandos conllevan a la activación sostenida de la vía de señalización del AHR en diversas células del sistema inmune, las cuales aumentan la producción de citocinas proinflamatorias y activan a otras cascadas de señalización, exacerbando la clínica de la enfermedad¹³.

D. Neoplasias cutáneas

Para el desarrollo de neoplasias se deben cumplir factores iniciadores y promotores, dentro de ellos se incluyen daño al ADN, fracaso de las respuestas apropiadas de rescate celular, supresión de las respuestas inmunes antitumorales y la expansión clonal de células malignas. Además de la radiación UV, la exposición a sustancias químicas relacionadas con el medio ambiente, el trabajo y estilo de vida, especialmente los hidrocarburos aromáticos policíclicos, pueden contribuir a la génesis de neoplasias cutáneas mediante la activación sostenida de la vía de señalización del AHR. Esta también puede ser alcanzada a través de ligandos endógenos propios del tumor y/o el entorno tumoral, produciendo una cantidad asombrosa de ligandos, dificultando su eliminación, lo que resulta en una modificación del perfil de expresión génica, favoreciendo el crecimiento tumoral¹⁴⁻¹⁵.

La señalización sostenida del AHR tiene efectos sobre la carcinogénesis cutánea ya que atenúa los sistemas de reparación del ADN, resiste la apoptosis inducida por la radiación UV, aumenta la inflamación inducida por la radiación UV y activa la carcinogénesis química. También, en el mantenimiento del cáncer mediante el desarrollo de resistencia a terapias con inhibidores BRAF y el aumento de la expresión de PD-1 en los linfocitos T citotóxicos y PD-L1 en las células tumorales¹⁵.

a. Carcinoma espinocelular (CEC)

La vía de señalización del AHR ha sido identificado como un locus de susceptibilidad para el desarrollo de CEC. El AHR actúa como un sensor de luz en los queratinocitos, tras su activación por la radiación UV se genera FICZ que funciona como un ligando de alta afinidad e induce la activación del receptor en queratinocitos que liberan

citocinas proinflamatorias. La activación sostenida de la vía de señalización del AHR incrementa la expresión de genes asociados a la progresión del CEC como CYP1A1, CYP1B1, COX-2 y CXCL-5, generando especies reactivas de oxígeno. Además, se ha demostrado que la sobre activación del AHR atenúa los sistemas de reparación del ADN, por lo que, en conjunto, estos acontecimientos promueven el desarrollo de CEC^{14,16}.

b. Melanoma

En melanoma, también se identificó a la vía de señalización del AHR como un locus de susceptibilidad, demostrándose que la sobreexpresión del AHR se asocia con el desarrollo tumoral y deteriora el sistema inmune^{14,15}.

Aproximadamente 50% de los pacientes con melanoma presentan la mutación BRAF V600E/F. Las terapias con inhibidores BRAF se dirigen a esta cinasa mutada y poseen una gran eficacia antitumoral, pero la adquisición de resistencia es frecuente. En este sentido, se determinó que la vía de señalización del AHR se activa constitutivamente en un subconjunto de células de melanoma, promoviendo su desdiferenciación y la expresión de genes de resistencia a terapias con inhibidores BRAF, que son las responsables de la recaída¹⁷.

Recientemente se identificó que el eje IDO/TDO – quinurenina – AHR se encuentra implicado en el desarrollo de la resistencia terapéutica a los inhibidores de puntos de control, demostrándose que la vía de señalización del AHR aumenta la expresión de PD-1 en los linfocitos T citotóxicos y PD-L1 en las células tumorales, conllevando a una disminución de la respuesta a estas terapias¹⁸.

La diversidad de respuestas mediadas por AHR a partir de la unión de ligandos endógenos y exógenos lo convierte en una posible diana terapéutica para afecciones cutáneas, inmunológicas e incluso para la progresión del cáncer, esto ha llevado a una reciente búsqueda de moduladores selectivos del AHR eficaces y seguros⁵.

3) Terapias dirigidas hacia la vía de señalización del AHR.

En la actualidad se han definido distintos ligandos terapéuticos, los cuales varían en afinidad y eficacia intrínseca. La alternativa terapéutica depende de lo que se quiera modular; así, los agonistas activan al AHR lo que aumenta la expresión de genes diana, y los antagonistas bloquean todos los acontecimientos mediados por la vía de señalización del AHR. Por su parte, los moduladores selectivos,

poseen la capacidad de modular aspectos específicos de la vía de señalización del AHR. En general, el uso de los ligandos del AHR tiene como objetivo modular la activación del receptor de modo que se mantengan sus efectos fisiológicos y se supriman los efectos tóxicos^{4,19}.

El Tapinarof® (3,5-dihidroxi-4-isopropilstilbeno), agonista del AHR, es el primer fármaco aprobado por la FDA (mayo 2022) para el tratamiento de la psoriasis y se encuentra en vías de aprobación para la dermatitis atópica, se dirige directamente a la vía de señalización del AHR. El descubrimiento de este ligando fue fortuito, investigando sobre los metabolitos secundarios de un bacilo gram negativo bioluminiscente (*Photorhabdus luminescens*) que vive simbióticamente dentro de los nematodos enteropatógenos del suelo del género *Heterorhabditis*²⁰.

El desarrollo farmacéutico del Tapinarof® identificó que se une directamente al AHR, normalizando su activación, modulando la expresión de genes que conducen a una disminución de las citocinas del perfil Th17, incluyendo IL-17A e IL-17F. También, aumenta las respuestas antioxidantes a través de la activación del factor de transcripción Nrf2 y regula la expresión de proteínas de barrera (filagrina y loricrina) mediante la activación del factor de transcripción OVOL1. Esto conlleva a una disminución de la inflamación y del estrés oxidativo, y a la normalización de la barrera epidérmica, lo cual conduce a una disminución de la sintomatología de la enfermedad^{20,21}. (Figura 4)

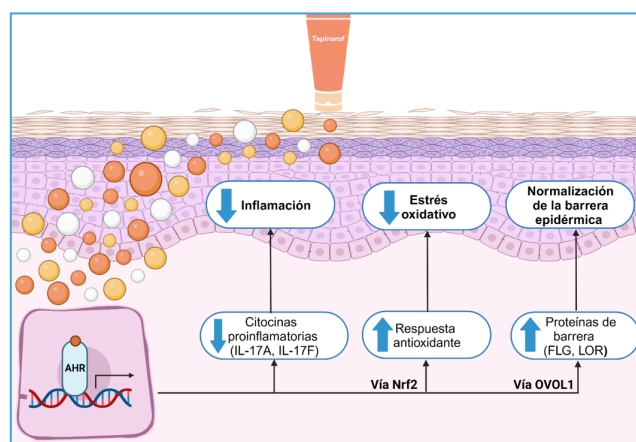


Figura 4. Mecanismo de acción propuesto del Tapinarof® para el tratamiento de psoriasis (descrito en el texto). La figura fue creada con BioRender.com. Adaptado de Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, et al. J Am Acad Dermatol. 2021; 84:1059-1067.

Un estudio realizado en pacientes con psoriasis de leve a severa mostró que el uso continuo e intermitente de Tapinarof® en crema al 1% una vez al día como monoterapia, es seguro y eficaz hasta un año después de iniciado el tratamiento, demostrando la eficacia duradera con un efecto de remisión sustancial de al menos 4 meses sin tratamiento, por lo cual se consideró como una posible opción no esteroidea bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes reportados en este estudio incluyeron foliculitis y dermatitis de contacto²².

En melanoma se demostró el papel de los flavonoides en la prevención del desarrollo de la resistencia a las terapias con inhibidores BRAF dependiente de la vía de señalización del AHR. Este estudio señala que la actividad sostenida de la vía de señalización del AHR se puede contrarrestar con el uso de flavonoides naturales, demostrando que la actividad antagonista de la Apigenina era la más potente contra la resistencia a las terapias con inhibidores BRAF, por lo que sugieren el uso de flavonoides como una opción nutracéutica en combinación con terapias convencionales para la disminución de la resistencia a estas terapias²³.

Recientemente, un estudio realizado in vitro demostró que la metformina atenúa la expresión de la inmunoglobulina de dominio V supresora de activación de linfocitos T (VISTA), el cual es un regulador de puntos de control expresado en distintas células hematopoyéticas y neoplásicas, que puede actuar como receptor o ligando. En dicho estudio, los investigadores concluyeron que los pacientes con melanoma poseen una sobreexpresión de VISTA y del AHR, determinaron que la metformina reprime la expresión de VISTA a través de la vía de señalización del AHR, por lo que sugieren el uso de metformina en conjunto a inhibidores de puntos de control en pacientes con melanoma metastásico como una posible opción terapéutica, especialmente en pacientes que desarrollan resistencia a los inhibidores de puntos de control²⁴.

Desde el descubrimiento de la molécula receptora de AHR se han desarrollado múltiples ligandos sintéticos que buscan controlar la activación de la vía de señalización del AHR, entre ellas encontramos un compuesto sintético para uso tópico denominado E/Z-2-Benzilidene-5,6-Dimethoxy-3,3-dimetilindan-1-ona (BDDI), patentado como SymUrban® (Symrise, Holzminden, Alemania), el cual disminuye la expresión de CYP1A1 inducida por BaP, FICZ o UVB de forma dependiente de la concentración, evidenciando su potencial para formulaciones cosméticas anticontaminación⁵.

También se ha investigado, la acción de otros ligandos sintéticos en la modulación del AHR, como, por ejemplo, antagonistas selectivos de AHR (CH223191), antagonistas no selectivos puros (GNF351) y moduladores selectivos con actividad antiinflamatoria (SGA 360)⁵.

De igual forma, se ha sugerido el posible potencial terapéutico de fármacos aprobados para otras patologías como la Leflunomida, fármaco antiinflamatorio utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y artritis psoriásica, quien presenta actividad sobre la vía de señalización del AHR, demostrando que la modulación del AHR mediante sustancias sintéticas, ya probadas para distintos fines, constituyen una estrategia terapéutica⁵.

Diversos estudios han determinado que ligandos naturales con efectos antiinflamatorios y antioxidantes, tienen la capacidad de modular a la vía de señalización del AHR. Los polifenoles son los que más se han estudiado y dentro de ellos podemos mencionar a los flavonoides (crisina, luteolina, apigenina, quercetina, rutina, galangina, baicaleína y kaempferol) que han demostrado actividad sobre el AHR mediante la disminución de marcadores inflamatorios y antioxidantes. El té verde (*Camellia sinensis*) es otra fuente rica en polifenoles y dentro de sus componentes principales se encuentran epigallocatequina (EGC) y el galato de epigallocatequina (EGCG), que pertenecen a la familia de los flavonoides. Estudios previos han señalado que tanto el extracto como las catequinas aisladas son capaces de prevenir la activación sostenida del AHR²⁵.

Otras investigaciones de los efectos beneficiosos de extractos naturales sobre la vía de señalización del AHR, señalan que el extracto de la flor de *Camellia japonica* tiene un efecto protector sobre el daño inducido por contaminantes en fibroblastos, previniendo la expresión de metaloproteinasas tipo 1 y la activación del AHR²⁵.

El Pycnogenol® (Horphag Research, Ginebra, Suiza) es un extracto estandarizado de la corteza del pino pinaster, compuesto principalmente de catequina y epicatequina, cuyo mecanismo de acción en la piel es a través de la modulación de AHR. Entre sus efectos se encuentran la prevención de daños causados por los rayos UV, la regulación de la pigmentación de la piel, mejora la función de la matriz extracelular y de barrera cutánea^{5,25}.

La *Deschampsia antarctica* es una hierba autóctona de la Antártida, cuyo extracto acuoso ha demostrado actividad fotoprotectora y antioxidante, estudios determinaron que el extracto atenuó el daño del ADN inducido por la radiación UV y la señalización pro-apoptótica, además de impedir la sobre activación del AHR y la

disminución de la concentración de loricrina por parte de la TCDD. Estudios clínicos recientes de formulaciones cosméticas que contienen el extracto de *Deschampsia antártica*, han demostrado que disminuye la pérdida transepidérmica de agua, la peroxidación lipídica y mejora la barrera epidérmica y aspecto de la piel^{5,25}.

El complemento alimenticio Zero – pollution® (Monteloeder S.L, Alicante, España) es una mezcla de 4 extractos naturales que promueven la disminución de especies reactivas de oxígeno en queratinocitos mediante la disminución de la activación sostenida del AHR^{5,25}.

Recientemente, se han investigado los extractos de hojas de *Rosmarinus officinalis* como antagonistas de AHR mediante diferentes modelos celulares, donde han determinado que inhibe la activación del AHR por TCDD, FICZ, indirrubina y pitiriazepina en queratinocitos humanos, respaldando su uso potencial para la protección de la piel frente a contaminantes ambientales, radiación UV y metabolitos de *Malassezia spp.* A pesar de ello, se necesitan estudios in vivo para confirmar este efecto^{5,25}.

Conclusiones

La vía de señalización del AHR es esencial para el desarrollo y funcionamiento normal de los tejidos. La unión de ligandos provenientes de la dieta y microbiota colaboran a mantener la integridad y homeostasis cutánea. En cambio, la exposición prolongada a ligandos xenobióticos altera el funcionamiento normal de la vía de señalización del AHR, favoreciendo el desarrollo de diversas enfermedades. La sobre activación del AHR depende del tipo de ligando al cual se une, del microambiente celular, predisposición genética y estado general del tejido.

Los conocimientos sobre la vía de señalización del AHR son recientes, y los estudios sobre su implicación en diversas enfermedades dermatológicas siguen en desarrollo. En la actualidad las investigaciones se encuentran encaminadas hacia la búsqueda de moduladores selectivos del AHR como terapéutica en diversas enfermedades cutáneas.

Referencias

1 Sondermann N, Faßbender S, Hartung F, et al. Functions of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) beyond the canonical AHR/ARNT signaling pathway. *Biochem Pharmacol.* 2023; 208:115371.

2 Fernández – Gallego N, Sánchez – Madrid F, Cibrian D. Role of AHR Ligands in Skin Homeostasis and Cutaneous Inflammation. *Cells.* 2021; 10:3176.

3 Neavin D, Liu D, Ray B, et al. The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) in Immune and Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19:3851.

4 Kim HB, Um JY, Chung BY, et al. Aryl Hydrocarbon Receptors: Evidence of Therapeutic Targets in Chronic Inflammatory Skin Diseases. *Biomedicines.* 2022; 10:1087.

5 Accioli CA, da Silva MS, Santos BA, et al. Aryl hydrocarbon receptor as a therapeutic target of environmentally induced skin conditions. *Mol Pharmacol.* 2023; 103:255-265.

6 Riaz F, Pan F, Wei P. Aryl hydrocarbon receptor: The master regulator of immune responses in allergic diseases. *Front Immunol.* 2022; 13:1057555.

7 Szelest M, Walczak K, Plech T. A New Insight into the Potential Role of Tryptophan-Derived AHR Ligands in Skin Physiological and Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:1104.

8 Grishanova AY, Perepechaeva ML. Aryl Hydrocarbon Receptor in Oxidative Stress as a Double Agent and Its Biological and Therapeutic Significance. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:6719.

9 Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, et al. Role of Aryl Hydrocarbon Receptor Activation in Inflammatory Chronic Skin Diseases. *Cells.* 2021; 10:3559.

10 Kou Z, Dai W. Aryl hydrocarbon receptor: Its roles in physiology. *Biochem Pharmacol.* 2021; 185:114428.

11 Furue M, Hashimoto – Hachiya A, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:5424.

12 Cannon A, Nagarkatti P, Nagarkatti M. Targeting AHR as a Novel Therapeutic Modality against Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:288.

13 Wu J, Pang T, Lin Z, et al. The key player in the pathogenesis of environmental influence of systemic lupus erythematosus: Aryl hydrocarbon receptor. *Front Immunol.* 2022; 13:965941.

14 Leclerc D, Staats-Pires AC, Guillemin GJ, et al. Detrimental activation of AHR pathway in cancer: an overview of therapeutic strategies. *Curr Opin Immunol.* 2021; 70:15-26.

15 Hidaka T, Fujimura T, Aiba S. Aryl Hydrocarbon Receptor Modulates Carcinogenesis and Maintenance of Skin Cancers. *Front Immunol.* 2019; 6:194.

16 Vogeley C, Rolfes KM, Krutmann J, et al. The Aryl Hydrocarbon Receptor in the Pathogenesis of Environmentally – induced Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Front Oncol.* 2022; 12:841721.

17 Paris A, Tardif N, Baietti FM, et al. The AHR/SRC axis as a therapeutic vulnerability in BRAF1-resistant melanoma. *EMBO Mol Med.* 2022; 14:e15677.

18 Fujiwara Y, Kato S, Nesline MK, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors and cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2022; 110:102461.

19 Rikken G, Smith KJ, Van Den Brink NJ, et al. Lead optimization of aryl hydrocarbon receptor ligands for treatment of inflammatory skin disorders. *Biochem Pharmacol.* 2023; 208:115400.

20 Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, et al. Tapinarof for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2022; 35:15931.

21 Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, et al. Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor-modulating agent. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 84:1059-1067.

22 Strober B, Stein Gold L, Bissonnette R, et al. One – year safety and efficacy of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: Results from the PSOARING 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 87:800-806.

- 23 Leclair HM, Tardif N, Paris A, *et al.* Role of Flavonoids in the Prevention of AHR-Dependent Resistance During Treatment with BRAF Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2020; 25:5025.
 - 24 Alanazi FE, Sobeai HM, Alhazzani K, *et al.* Metformin attenuates V-domain Ig suppressor of T-cell activation through the aryl hydrocarbon receptor pathway in Melanoma: In Vivo and In Vitro Studies. *Saudi Pharm J.* 2022; 30:138-149.
 - 25 Paik SJ, Kim DJ, Jung SK. Preventive Effect of Pharmaceutical Phytochemicals Targeting the Src Family of Protein Tyrosine Kinases and Aryl Hydrocarbon Receptor on Environmental Stress – Induced Skin Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24:5953.
-