

Inmunidad Innata en Dermatitis de Contacto Alérgica.

Akina Tamaki¹, Carla A. Muñoz², Anthony A. Gaspari¹.

¹Departamento de Dermatología y Microbiología/Inmunología, Escuela de medicina de Universidad de Maryland, Baltimore.

²Clínica Santa María, Santiago, Chile.

Resumen

Dermatitis de contacto alérgica (DCA) es una de las enfermedades cutáneas más comunes. DCA es una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV que sigue a la exposición tópica a un alérgeno de contacto. Históricamente los linfocitos T en el sistema inmune adaptativo eran vistos como el factor clave en DCA. El reconocimiento de la importancia del sistema inmune innato en DCA ha sido un descubrimiento reciente, de la mano de un significativo avance en el entendimiento de este sistema, incluyendo la identificación de receptores del sistema inmune innato. Estos receptores incluyen receptores toll-like (TLRs), receptores de unión de nucleótidos (NODs) y los receptores de dominios de oligomerización (NLRs). TLRs y NLRs son capaces de responder a alérgenos de contacto produciendo citoquinas inflamatorias. Estas citoquinas, referidas como señales de peligro, modulan tanto la fase de sensibilización como la efectora de la DCA. TLRs y NLRs juegan un rol crucial en el desarrollo de DCA. La interferencia de estos receptores o sus vías tiene el potencial de prevenir la DCA. Entender el significado de la inmunidad innata en el desarrollo de la DCA tiene importante implicancia clínica incluyendo avances en potenciales tratamientos y prevención. TLRs y NLRs del sistema inmune innato representan un avance excitante en el estudio de las DCA y enfermedades inflamatorias de la piel.

Summary

Allergic contact dermatitis (ACD) is one of the most common skin diseases. ACD is a type IV delayed-type hypersensitivity response following topical exposure to a contact allergen. Historically, T lymphocytes within the adaptive immune system were viewed as the key factor in ACD. Recognition of the importance of the innate immune system in ACD has been a recent development. Significant progress has been made in the understanding of innate immunity, including the identification of receptors within the innate immune system. These receptors include toll-like receptor (TLRs) and nucleotide binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs). TLRs and NLRs are able to respond to contact allergens by producing inflammatory cytokines. These cytokines, referred to as the danger signals, modulate both the sensitization and elicitation phase of ACD. TLRs and NLRs play a crucial role in ACD development. Interfering with these receptors or their pathways has the potential to prevent ACD. Understanding of the significance of innate immunity in the development of ACD has important clinical implications including advancement in potential preventions and treatments. TLRs and NLRs of the innate immune system represent an exciting advance in the study of ACD and inflammatory skin diseases.

Introducción

El sistema inmune cutáneo es vital para proveer la protección de agresores externos e infecciones microbianas. Uno de los desafíos del sistema inmune es distinguir entre los compuestos xenobióticos inocuos propios y los agentes dañinos que requieren activación de la respuesta inmune. Las reacciones inmunes contra auto-antígenos o compuestos xenobióticos llevan al desarrollo de autoinmunidad y alergia. Una de las manifestaciones más comunes de esta activación inapropiada

de la respuesta inmune en la piel es la dermatitis de contacto alérgica (DCA). Aproximadamente el 20% de la población general ha reportado tener alergia de contacto al menos a un alérgeno¹⁻³. Alérgenos de contacto comunes incluyen sales de metal, fragancias, preservantes, colorantes y productos derivados de las plantas^{4,5}. DCA se manifiesta clínicamente con lesiones pruriginosas eczematosas en la piel.

El entendimiento de la activación del sistema inmune en DCA ha evolucionado a través de la historia. El sistema inmune está

Correspondencia: Carla Muñoz O.

Correo electrónico: carla211077@yahoo.com

separado en 2 grandes divisiones: inmunidad innata e inmunidad adaptativa. La inmunidad innata es la división evolutivamente ancestral de la respuesta inmune, mientras que la adaptativa ha evolucionado más recientemente y es solo vista en vertebrados⁶. La inmunidad innata se describe como la defensa inmediata de macrófagos y leucocitos a patógenos⁷. Esta no depende de la memoria de una exposición previa al agente insultante. En contraste, la inmunidad adaptativa es mediada por linfocitos T y B, recae en el reordenamiento germinal de receptores de antígenos y es específica a un antígeno previamente reconocido por el huésped^{6,8,9}. Hay una interacción cercana entre las dos divisiones del sistema inmune. La inmunidad innata es un pre-requisito para iniciar y crucial para dirigir la respuesta inmune adaptativa.

Históricamente los linfocitos T fueron reconocidos por el rol crítico que juegan en la DCA¹⁰⁻¹². Por lo tanto la activación de linfocitos T a través del sistema inmune adaptativo ha sido foco principal del estudio, mientras que el rol del sistema inmune innato en DCA se mantiene sin esclarecer del todo. En el último tiempo se ha desarrollado un progreso significativo en el entendimiento del sistema inmune innato, incluyendo el descubrimiento de receptores expresados por células de este sistema. Este artículo de revisión examinará el entendimiento del rol emergente de la inmunidad innata en ACD.

Sistema Inmune Cutáneo en dermatitis de contacto Alérgica

DCA es una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV* que sigue a la exposición cutánea a xenobióticos^{2,13,14}. El mecanismo inmunológico de la DCA puede ser dividido en 2 fases: la sensibilización (aférente o primaria) y la efectora (eférente o secundaria)^{2,13,14}. La fase de sensibilización comienza con la penetración percutánea de haptenos* de bajo peso molecular a través del estrato córneo. Los alérgenos de contacto son de bajo peso molecular, <500 Dalton y lo suficientemente pequeños como para atravesar la barrera cutánea¹³. Luego de esto se produce la formación del complejo hapteno-proteína, donde el hapteno se une a la proteína *carrier* del huésped. Aunque estos haptenos por si solos no son inmunogénicos, al unirse a moléculas del huésped generan un neo-antígeno con el potencial de producir una activación inmune^{13,15}. Estos complejos haptenos –proteínas son luego engullidos por células presentadoras de antígenos (CPA) tales como células de Langerhans (CL) y otras células dendríticas (CD) derivadas de la piel. CPAs migran a los ganglios linfáticos de drenaje de la piel siguiendo una serie de corrientes y eventos mediados por citoquinas. En los ganglios linfáticos, después de la “educa-

ción” dada por CD-portadoras de hapteno, maduras, derivadas de la piel, las células T *naive* se diferencian a células T helper efectoras (Th1), células Th¹⁷, linfocitos T citotóxicos (LTC) que reponderán a ese específico alérgeno de contacto^{13, 15}. Durante la fase de sensibilización estos linfocitos T recirculan por la piel causando una DCA primaria leve o sin significado clínico¹⁶.

Durante la fase efectora el huésped es re-expuesto al hapteno sensibilizador (re-desafío). Linfocitos T específicos son reclutados a la dermis y epidermis, gatillando una respuesta inflamatoria en cooperación con neutrófilos, macrófagos y células cutáneas residentes¹⁵. Esta exposición al hapteno subsecuente en un sujeto sensibilizado causa una respuesta inmune secundaria acelerada y agresiva⁵. DCA usualmente se desarrolla gradualmente siguiendo exposiciones repetidas y de bajo grado al alérgeno^{2, 13, 14} (Figura 1).

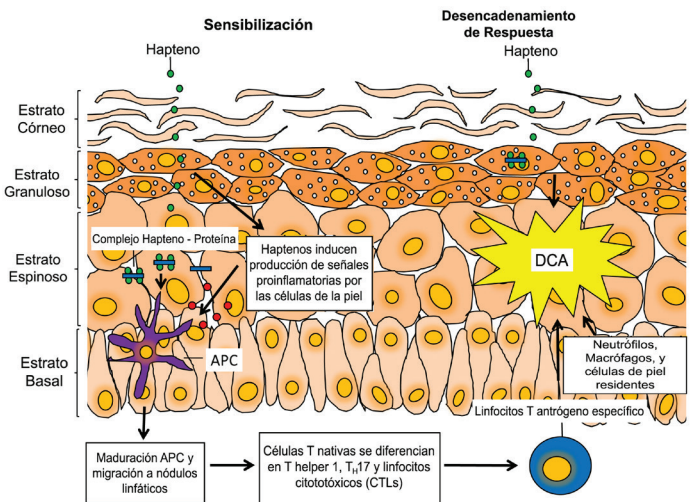


Figura 1

Sistema inmune cutáneo en dermatitis de contacto alérgica.

El mecanismo inmunológico de la DCA está dividido en la fase de sensibilización (aférente o primaria) y la fase efectora (eférente o secundaria). La sensibilización comienza con la penetración del hapteno a través del estrato córneo. Luego el hapteno se une a una proteína carrier del huésped formando el complejo proteína-hapteno. Este complejo proteína-hapteno es capturado y procesado por las células presentadoras de antígeno (CPA), típicamente células dendríticas como células de Langerhans. El hapteno también estimula la producción de citoquinas proinflamatorias que ayuda en la maduración y migración de las CPAs hacia los linfonodos de drenaje de la piel. En los linfonodos las CPAs provocan diferenciación de células T hacia células T helper 1 (Th1) antígeno específicas, células Th17 y linfocitos citotóxicos (LCTs). Durante la fase efectora el huésped es reexpuesto al hapteno. Esto resulta en la respuesta de hipersensibilidad retardada agresiva y acelerada que se observa en la DCA.

TLRs y NLRs en el Sistema Inmune Innato

El sistema inmune innato es la defensa de primera línea de nuestro cuerpo contra insultos ambientales, tiene el desafío de reconocer y responder rápidamente a un amplio número de agentes insultantes. Sorprendentemente, es capaz de reconocer un gran número de patógenos y alérgenos usando un restringido número de receptores codificados por células germinales. Estos receptores son denominados receptores de reconocimiento de patrón (pattern recognition receptors PRR)^{8, 9, 17, 18}. Dos familias importantes de PRRs incluyen los receptores transmembrana toll-like (TLRs) y los receptores intracelulares similares a la unión de nucleótidos y de dominio de oligomerización (Nucleotide binding Oligomerization Domain, NOD) conocidos como NOD-like receptors (NLRs).

A la fecha, 10 TLRs humanos funcionales han sido identificados^{8, 9, 17, 18}. TLRs son clasificados como proteínas transmembrana tipo I que contienen un sitio de reconocimiento extracelular de repeticiones ricas en leucina y un receptor de dominio intracelular Toll-interleuquina 1 (TIR), necesario para la señalización río abajo (downstream signaling)^{6, 8, 9, 17}. Con la excepción de los TLR3, los ligando TLR llevan al reclutamiento de proteínas adaptadoras incluyendo el gen 88 de respuesta de diferenciación primaria *My88* (*myeloid differentiation primary response gene 88*)^{8, 19}. Esto causa una cascada de señales que llevan a la activación de factores de transcripción tales como factor nuclear kappa B (NF- κ B), factor regulador de interferon (IRF) y proteínas quinasas mitógeno-activadas (MAPK)¹⁹. Finalmente, la activación de TLR lleva a la respuesta inflamatoria a través de la producción de citoquinas pro-inflamatorias, quimioquinas y péptidos antimicrobianos²⁰.

NLRs son una segunda familia de PRRs que son importantes en la inmunidad innata. En contraste con TLRs que responden a ligandos intra y extracelulares, NLRs aparecen exclusivamente en ambientes intracelulares. La estructura de los NLRs consiste en un sitio de reconocimiento de ligandos de repeticiones ricas-en-leucina en el extremo C-terminal y una región de unión efectora en el extremo N-terminal muy importante para la interacción proteica y un dominio NOD que se requiere para la unión a nucleótidos y la auto-oligomerización²¹. NLRs responden a la unión de ligandos por la formación de complejos intracelulares de proteínas llamadas inflamomas NLR-pyridin domain containing 3 (NLRP3)²². El inflamoma activa caspasa 1. Caspasa 1 es una proteasa que produce un clivaje en los precursores citoplasmáticos inactivos pro-IL-1 β y pro-IL-18 para transformarlo en su forma activa. Por lo tanto, NLRs finalmente lleva a la producción de citoquinas inflamatorias como IL-1 β e IL-18²¹.

Estos receptores codificados por células germinales se han desarrollado evolutivamente para reconocer motivos o formas altamente conservados que se encuentran en algunos patógenos^{8, 9}. Estos motivos microbianos se denominan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)^{8, 9, 17}. PAMPs incluyen varios lípidos, lipoproteínas, proteínas y ácidos nucleicos originarios de microbios como bacterias, virus, parásitos y hongos¹⁷. TLRs y NLRs, además de responder a PAMPs, reconocen patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). DAMPs son señales endógenas producidas en respuesta a la lesión tisular y celular. DAMPs incluyen proteínas de matriz extracelular como fibronectina, proteínas *heat-shock* y β -defensinas⁵. (Figura 2).

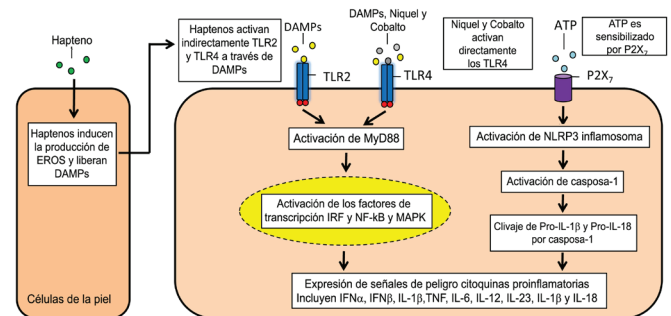


Figura 2

Receptores de sistema inmune innato

Los haptenos inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la piel. Esto lleva a la producción de Patrones moleculares asociados a daños (DAMPs) que incluyen a ATP y ácido hialurónico de bajo peso molecular. Los DAMPs se unen a receptores toll (TLRs) y a receptores NOD-like (NLRs), resultando en la producción de citoquinas proinflamatorias. El ácido hialurónico de bajo peso molecular se une a TLR2 y TLR4, mientras que ciertas sales metálicas como níquel y cobalto, se unen directamente a TLR4. El ATP es captado por el receptor purinérgico P2X7 que lleva a la activación del inflamoma NLRP3. Este inflamoma activa caspasa 1, llevando finalmente a la producción de citoquinas IL-1 β e IL-18.

MyD88: gene 88 respuesta primaria de diferenciación mieloide; MAPK: proteína quinasa mitógena activada; NLRP3: NLR con dominio 3 de pirina; IFN: interferon; IL: interleuquina, TNF: factor de necrosis tumoral.

Inmunidad innata en el desarrollo de Inmunidad adaptativa

Hay una cercana interacción entre las dos divisiones del sistema inmune. La inmunidad innata es necesaria para iniciar la respuesta inmune adaptativa. La presencia e intensidad de la respuesta inmune adaptativa determina si el individuo está o no sensibilizado a un alérgeno de contacto en particular²³. El

sistema inmune innato es crítico para la maduración y migración de las CPAs hacia los ganglios linfáticos, que median la diferenciación y expansión clonal de los linfocitos T hapteno-específico¹⁴.

La teoría del daño afirma que la sensibilización en DCA requiere de la presencia de dos señales independientes (Figura 3). Para que DCA se desarrolle, tanto el alérgeno de contacto como las señales de daño asociadas deben estar presentes⁵. La señal antigénica es creada, como se describió anteriormente, cuando el hapteno se une a la proteína cutánea del huésped, lo que lleva a la formación de un complejo hapteno-proteína que es reconocido por las CPAs^{13, 15}. El segundo modulador es la señal de daño producida por el sistema inmune innato. Las señales de daño son citoquinas proinflamatorias producidas por DAMPs unidos a TLRs y NLRs. Estudios han demostrado que la activación de TLRs y NLRs aumentan la expresión de IL-1 β y TNF- α . Estas citoquinas son esenciales para la maduración de CPAs y la movilización a los linfonodos²⁴. Sólo cuando tanto las señales antigénicas como las señales de daño están presentes, ocurre la sensibilización para ese alérgeno de contacto específico. El reconocimiento inmune del hapteno específico por sí solo, en ausencia de señales de daño, lleva a la tolerancia inmunológica. Por consiguiente, este requisito de señalización dual sirve como un mecanismo de protección contra activación inmune hacia compuestos xenobióticos inofensivos.

La activación de TLR y NLR por DAMPs, también juega un rol significativo durante la fase efectora de la inmunidad adaptativa. Cuando el huésped es re-expuesto al hapteno sensibilizado, las DAMPs van nuevamente a estimular la producción de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y moléculas de adhesión endotelial vascular⁵. Estos factores ayudan a reclutar linfocitos T a la locación de la injuria²⁵. Las células T reclutadas luego producen DAMPs lo que genera un mecanismo de retroalimentación positiva para reforzar la respuesta inmune de DCA^{5, 26, 27}.

TLR en Dermatitis de Contacto Alérgica

El importante rol del sistema inmune innato en DCA es de reciente entendimiento. La mayoría de los estudios experimentales utilizan hipersensibilidad de contacto* (HSC) como un modelo experimental para DCA humana^{14, 28}. Uno de los primeros estudios realizados mostró evidencia que valida el rol crucial que tiene TLR2 y TLR4 en DCA. Cuando un ratón

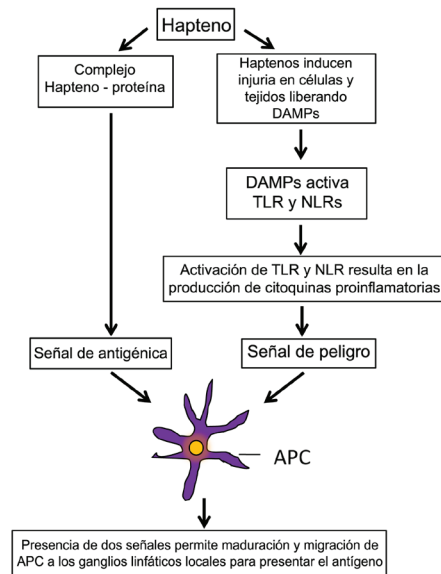


Figura 3

Teoría del daño

Refiere que la fase de sensibilización de la DCA requiere de 2 señales inmunes independientes, la señal del antígeno y la señal de daño. Primero la señal del antígeno es entregada por el complejo hapteno-proteína que es capturado por la célula presentadora de antígeno (CPA). Las señales de daño son creadas por el sistema inmune innato y son las citoquinas proinflamatorias producidas por DAMPs que se unen a receptores TLRs y NLRs. Estas señales proinflamatorias son esenciales en la maduración de CPA y la migración a linfonodos locales, que luego mediarán la diferenciación y expansión clonal de linfocitos T hapteno específico.

fue expuesto a alérgenos de contacto como trinitroclorbenzeno (TNClB), oxazolona e isotiocianato de fluoresceína (FITC), la fase de sensibilización no se desarrolló si el ratón era deficiente de TLR2 y TLR4. Sin embargo, la presencia de uno de ellos (TLR2 ó TLR4), permitía el desarrollo normal de HSC²⁸.

En el mismo estudio los investigadores encontraron una relación entre TLR2, TLR4 y citoquina IL-12. Ésta última es importante en HSC como un factor autocrino en las células dendríticas así como también como una señal de proliferación de linfocitos T y expansión clonal²⁹⁻³¹. IL-12 es, por lo tanto, una citoquina importante en la fase de sensibilización de la inmunidad adaptativa para el desarrollo de DCA. El estudio mostró que los ratones que no tenían receptores de IL-12, no desarrollaron HSC en ausencia de TLR2 o TLR4²⁸. Estos resultados llevan a hipotetizar dos mecanismos para la sensibilización a alérgenos de contacto. El primer mecanismo es un proceso dependiente de IL-12 donde la sensibilización es posible con

TLR funcional ya sea 2 o 4. El segundo mecanismo es IL-12 independiente que requiere tanto TLR2 como TLR4 activados. Estos estudios apoyan que al menos uno de los TLR, 2 ó 4, deben estar funcionales para el desarrollo normal de HSC y la disrupción del sistema TLR puede prevenir HSC. Esto es una evidencia importante que apoya que el sistema inmune innato, en la forma de los TLR, es un factor clave en el desarrollo de DCA.

Siguiendo la generación de evidencia en relación a la habilidad de los TLRs para desarrollar DCA, hay muchas preguntas sobre qué ligandos activan TLRs. Como se discutió previamente, TLRs no reconocen directamente los alérgenos de contacto, pero tienen la habilidad de unirse y responden a PAMPs y DAMPs. Para poder determinar si PAMPs de la piel de bacterias jugaron un rol en la HSC, ratones germ-free fueron usados en un experimento de sensibilización^{14, 28}. El estudio encontró que HSC a TNCB se desarrolló en ausencia total de flora bacteriana. Esto apoya que TLR2 y TLR4 están reconociendo derivados de ligandos endógenos del huésped siguiendo la exposición a un hapteno, más que respondiendo a los componentes de la microbiota cutánea¹⁴.

Un derivado de ligandos endógenos del huésped que es potencial candidato a activación de TLR, es el producto de bajo peso molecular derivado de la ruptura del ácido hialurónico (AH). AH es un glicosaminoglicano ubicuo de la matriz extracelular (MEC), que en la piel se encuentra en altas concentraciones^{32,33}. El AH cutáneo es producido primariamente por fibroblastos dérmicos y queratinocitos epidérmicos^{33,34}. Juega un rol fundamental en la estabilización de la estructura de la matriz, la homeostasis del agua, regulación de la distribución y transporte de las proteínas del plasma, y lubricación³⁵. En el escenario de la inflamación, el AH de alto peso molecular puede ser depolimerizado por especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas activadas, llevándolo a formas de bajo peso molecular^{33, 36}. Los alérgenos de contacto tienen la habilidad de inducir producción de ROS en la piel³⁷. Además ROS es producido durante el estallido respiratorio que sigue a la fagocitosis de los patógenos²⁰.

El AH de bajo peso molecular ha demostrado ser una señal de inflamación, induce la maduración de células dendríticas y activa la producción de citoquinas proinflamatorias. Estas citoquinas incluyen IL-1 β , TNF- α e IL-12, las cuales ayudan a iniciar la respuesta inmune³³. En contraste, el AH de alto peso molecular tiene una función anti-inflamatoria y de tolerancia inmunológica³⁸. En un estudio in vitro con células dendríticas humanas, el AH de bajo peso molecular ha demostrado ser un ligando TLR2 y TLR4^{32, 33, 39}. En estudios en ratas germ-free, el bloqueo de AH de bajo peso molecular reduce significativamente la HSC²⁸. Por ello, la señalización de AH de bajo peso

molecular a través de TLR es un modulador importante en el desarrollo de DCA.

Receptores NOD-like en Dermatitis de Contacto Alérgica

Además de los TLRs, los NLRs han emergido como un factor crucial en el desarrollo de DCA. Un estudio demostró que ratones que no tenían NLR presentaban HSC disminuida cuando eran expuestos a alérgenos de contacto como TNCB y dinitrofluorobenceno (DNFB)^{40, 41, 42}. Además la deficiencia de IL-1R o caspasa -1 ó el tratamiento con el antagonista IL-1R, anakinra, prevenía la HSC^{40,41,43}. Esto apoya la importancia de la activación de NLR y los productos de las vías NLR, IL-1, en el desarrollo de HSC.

Dinitrociocianobenceno (DNTB) está relacionado estructuralmente a DNFB, pero es un alérgeno de contacto más débil. DNTB es incapaz de activar efectivamente los inflamomasos y por ende, no induce HSC⁴¹. Estudios mostraron que DNTB puede producir HSC en ratones cuando se co-administra con un activador de inflamosoma como sulfato dodecyl de sodio (SDS) o IL-1 β ⁴¹. Estos resultados sugieren que NLRs y la activación de inflamomasos es necesario para la sensibilización de alérgenos de contacto.

También ha habido avances en la identificación de DAMPs y activadores de NLRs. Uno de los principales activadores de NLR es ATP, éste último, se libera al extracelular desde células estresadas, dañadas y moribundas⁴. El ATP extracelular es una potente señal de inflamación. Los receptores extracelulares de ATP incluyen el canal de iones ligando-controlado P2X7⁴⁴. La unión de ATP al receptor purinérgico P2X7 causa activación del inflamosoma NLRP3. El mecanismo de desarrollo de DCA se respalda con el hecho que los ratones deficientes de P2X7 tienen ausencia de HSC⁴⁵.

Dermatitis de contacto alérgica inducida por sales metálicas

Los metales son conocidos como inductores de dermatitis alérgica de contacto y representan un riesgo significativo en los escenarios ocupacionales y medioambientales. La DCA inducida por metales ocurre luego de exposición dérmica a ciertas sales metálicas. La extensa lista de alérgenos de contacto metálicos incluye níquel, cobalto, aluminio, berilio, cromo, cobre, oro, iridio, mercurio, platino y titanio⁴⁶. Los metales se encuentran tan

frecuentemente por su uso extenso dentro del que se incluye joyería, *piercing*, cierres de ropa, monedas, cosméticos, pinturas, tatuajes, implantes dentales y médicos y artículos electrónicos⁴⁷⁻⁵⁰. La presentación clínica clásica de DCA se localiza en los sitios de contacto de la piel con el metal agresor (Figura 4). La DCA inducida por metales se ha convertido en una preocupación de salud pública de tal magnitud que algunos países europeos han hecho esfuerzos de carácter legislativo para eliminar o limitar la exposición pública a algunos alérgenos⁵¹.

Níquel (Ni²⁺) y cobalto (Co²⁺) son dos de los alérgenos más comunes y extensamente relacionados con DCA. Un meta-análisis de publicaciones de test de parche de los últimos 15 años concluyó que el 14% de los pacientes testeados tuvieron reacción a níquel y 9% a cobalto⁵². Los factores tanto genéticos como ambientales han sido estudiados como elementos que haría predisponentes a individuos a desarrollar DCA inducida por metales. Un factor de riesgo importante es la exposición frecuente y en dosis elevadas. Esto se observa en ambientes laborales donde el riesgo más alto de DCA inducida por metales es en individuos con la más alta exposición incluidos trabajadores agrícolas, personal de aseo, esteticistas, trabajadores de la construcción y mecánicos^{53, 54}. El rol de la genética en el desarrollo de DCA ha sido poco claro y se cree que es de menor importancia⁵⁵. La DCA inducida por níquel y cobalto tiene prevalencia muchísimo más alta en mujeres comparada con hombres. Se cree que esta discrepancia por sexo se debe a la mayor exposición a metales que tienen las mujeres debido al uso de joyas y aros más que a una predisposición genética femenina^{46, 56, 57}. La moda de *piercing* en distintas partes del cuerpo, ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de DCA inducida por metales, de hecho la incidencia de ésta se ve incrementada a mayor número de piercings corporales^{47, 57-60}. Esto muestra la relevancia de la exposición ambiental a alérgenos, para el desarrollo de DCA.

Níquel y cobalto tienen un mecanismo único para la activación del sistema inmune, ya que poseen la habilidad de activar directamente TLRs^{23, 61}. En humanos, el níquel gatilla una respuesta inflamatoria a través de la activación de TLR4. En la estructura peptídica de TLR la histidina 456 y 458 se han encontrado necesarias para el desarrollo de DCA a níquel⁶¹. Los ratones tienen una resistencia conocida a HSC inducida por níquel, esta resistencia se cree que se debe a la falta de histidina 456 y 458 en el TLR4 del ratón. Esta hipótesis es apoyada por resultados experimentales donde los ratones se hicieron susceptibles a HSC inducida por níquel cuando se les modificó genéticamente su TLR4 deficiente para expresar TLR4 humano⁶¹.

Cobalto es otro alérgeno de contacto muy prevalente y al igual

que níquel, se ha encontrado recientemente, que gatilla directamente al sistema inmune innato a través de TLR4⁶². Líneas celulares sin TLR4 o *knock down* de TLR4 con RNA interferente pequeño (siRNA), llevan a la disminución de la producción de citoquinas inflamatorias⁶³. Al igual que en el níquel, la histidina 456 y 458 del TLR4, son necesarias para la activación inflamatoria. Mutaciones de los aminoácidos de TLR4 reducen significativamente la activación pro-inflamatoria mediada por cobalto. Este mismo estudio mostró que la trasfección de la forma soluble de TLR a células previamente sensibilizadas a cobalto y níquel, podría prevenir la DCA inducida por metales⁶³. Estos resultados muestran una luz sobre la importancia que tienen TLRs en el desarrollo de DCA para dos de los más prevalentes alérgenos de contacto.



Figura 4

Dermatitis alérgica de contacto derivada de joyas que contienen níquel

DCA localizada en el cuello de la paciente por contacto con aro que contiene níquel. Luego en test de parche la paciente mostró una reacción 2+ (moderada DCA). Como es de esperar, la supresión del uso de joyas que contiene níquel resultó en la resolución de la dermatitis, demostrando la relevancia del test de parche y el rol causal del níquel en DCA.

Infeción y desarrollo de DCA

Como se mencionó previamente, TLRs responden a componentes microbianos (PAMPs) y a factores endógenos derivados de tejidos dañados (DAMPs). El sistema de señales de TLR es una vía compartida entre alérgenos de contacto y agentes infecciosos. Esto lleva a preguntarse si habrá alguna interacción entre estos dos factores. En un estudio, ratones deficientes de

IL-12 y TLR4-resistente a HSC, ganaron la habilidad de desarrollar HSC luego de recibir CpG-oligodeoxonucleótidos, que es un ADN bacteriano sintético que activa TLR9. Además los ratones que son resistentes a HSC por níquel, se sensibilizaron a níquel cuando se les coadministró lipopolisacáridos, un componente de membrana externa de bacterias gran negativas, que es reconocido por TLR2 y TLR4⁶⁴.

Pacientes con úlceras venosas crónicas por estasia, han demostrado tener niveles extremadamente altos de DCA. Entre el 40% y el 82,5% de estos pacientes tienen un test de parche positivo a uno o más alérgenos⁶⁵⁻⁷⁰. También hay correlación entre el número de alérgenos sensibilizados y la duración de la úlcera⁶⁸. Alérgenos frecuentemente positivos incluyen: sulfato de neomicina, *Myroxylon pereirae* (bálsamo del Perú), bacitracina, mezcla de fragancias, propilenglicol y sulfato de níquel⁶⁵⁻⁷⁰. La superposición de una reacción inflamatoria aguda como una DCA sobre una úlcera preexistente, es una situación de preocupación mayor, ya que interfiere en la cicatrización y empeora la úlcera. Hay múltiples hipótesis para explicar esta alta tasa de DCA en pacientes con úlceras cutáneas: podría deberse a una inmunogenicidad innata a los agentes terapéuticos; uso de productos de tratamiento por períodos prolongados; área inflamatoria pre-existente alrededor de la úlcera⁷⁰. La inmunidad innata y la activación de TLRs y NLRs podrían tener implicancia importante para pacientes con úlceras cutáneas con DCA. La inflamación y la injuria cutánea de la piel alrededor de la úlcera aumentan la disponibilidad de DAMPs. Además las úlceras pueden estar colonizadas por bacterias que proveen PAMPs adicionales para activar TLRs y NLRs e iniciar la fase de sensibilización necesaria para DCA.

El ambiente microbiano del huésped puede ser un factor adicional en determinar si el individuo desarrolla o no una DCA a un hapteno en particular. La presencia de un agente infeccioso puede amplificar la respuesta inflamatoria a un hapteno o causar que un alérgeno de contacto sub-umbral se transforme en alérgico.

Inmunidad Innata como potencial tratamiento Target a DCA

Entender el significado de la inmunidad innata y el desarrollo de DCA tiene implicancias clínicas importantes en el avance en prevención y tratamiento. Se ha logrado progresar en dilucidar el mecanismo de activación de la inmunidad innata a través de TLRs y NLRs. Cada uno de estos elementos de la

vía inflamatoria representa un target potencial para bloquear el desarrollo de DCA. Por ejemplo se podría actuar sobre la respuesta inflamatoria a través de la inhibición de TLR y NLR, de la interrupción de las vías de señales río abajo (downstream) o evitando la formación o unión de DAMPs tales como AH de bajo peso molecular, metales y ATP. Todo esto representa un avance apasionante en el estudio de DCA y enfermedades inflamatorias cutáneas.

*DEFINICIONES

Hapteno: molécula pequeña que no tiene la habilidad de activar la respuesta inmune a menos que esté unida a una molécula *carrier* grande, como una proteína. Los compuestos inmunogénicos deben contener un epítope y deben ser de tamaño suficiente para iniciar la activación linfocítica.

Hipersensibilidad tipo retardada (HTR): también conocida como hipersensibilidad tipo IV o mediada por células. Es una reacción inflamatoria mediada por células T modulada por monocitos y/o macrófagos. Esta respuesta de inmunidad celular es gatillada por linfocitos T sensibilizados, en particular población CD4+. El término retardada describe la respuesta que aparece 48 – 72 horas después de la exposición al antígeno. HTR es la base para las pruebas cutáneas de *screening* para *Mycobacterium tuberculosis*.

Hipersensibilidad de contacto: un modelo experimental para dermatitis de contacto alérgica de humanos. Este modelo típicamente usa roedores tales como ratones. Los ratones son sensibilizados artificialmente por el alérgeno de contacto por aplicación tópica de un alérgeno potente por un período de 1 a 2 días.

Referencias bibliográficas

1. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 2007;57(5):287-299.
2. Peiser M, Tralau T, Heidler J, Api AM, Arts JH, Basketter DA, et al. Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Current knowledge assembled at an international workshop at BfR, Germany. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(5):763-781.
3. Cashman MW, Reutemann PA, Ehrlich A. Contact dermatitis in the United States: epidemiology, economic impact, and workplace prevention. *Dermatol Clin*. 2012;30(1):87-98, viii.
4. Martin SF, Esser PR, Weber FC, Jakob T, Freudenberg MA, Schmidt M, et al. Mechanisms of chemical-induced innate immunity in allergic contact dermatitis. *Allergy*. 2011;66(9):1152-1163.
5. McFadden JP, Puangpet P, Basketter DA, Dearman RJ, Kimber I. Why does allergic contact dermatitis exist? *Br J Dermatol*. 2013;168(4):692-699.
6. Moresco EM, LaVine D, Beutler B. Toll-like receptors. *Curr Biol*. 2011;21(13):R488-493.
7. Akira S. Innate immunity and adjuvants. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1579):2748-55.
8. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*. 2001;2(8):675-680.
9. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*. 2000;406(6797):782-787.
10. EISEN HN, ORRIS L, BELMAN S. Elicitation of delayed allergic skin reactions with haptens; the dependence of elicitation on hapten combination with protein. *J Exp Med*. 1952;95(5):473-487.
11. Milner JE. In vitro lymphocyte responses in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol*. 1970;55(1):34-38.
12. Black CA. Delayed type hypersensitivity: current theories with an historic perspective. *Dermatol Online J*. 1999;5(1):7.
13. Gober MD, Gaspari AA. Allergic contact dermatitis. *Curr Dir Autoimmun*. 2008;10:1-26.
14. Kaplan DH, Igyártó BZ, Gaspari AA. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(2):114-124.
15. Vocanson M, Hennino A, Rozières A, Poyet G, Nicolas JF. Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy*. 2009;64(12):1699-714.
16. Saint-Mezard P, Krasteva M, Chavagnac C, Bosset S, Akiba H, Kehren J, et al. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD. *J Invest Dermatol*. 2003;120(4):641-647.
17. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783-801.
18. Terhorst D, Kalali BN, Ollert M, Ring J, Mempel M. The role of toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(1):1-10.
19. Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;388(4):621-625.
20. Martin SF, Jakob T. From innate to adaptive immune responses in contact hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(4):289-293.
21. Kanneganti TD, Lamkanfi M, Núñez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity*. 2007;27(4):549-559.
22. Mason DR, Beck PL, Muruve DA. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors and inflammasomes in the pathogenesis of non-microbial inflammation and diseases. *J Innate Immun*. 2012;4(1):16-30.
23. Schmidt M, Goebeler M. Nickel allergies: paying the Toll for innate immunity. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(10):961-970.
24. Griffiths CE, Dearman RJ, Cumberbatch M, Kimber I. Cytokines and Langerhans cell mobilisation in mouse and man. *Cytokine*. 2005;32(2):67-70.
25. McFadden JP, Dearman RJ, White JM, Basketter DA, Kimber I. The Hapten-Atopy hypothesis II: the 'cutaneous hapten paradox'. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(3):327-337.
26. Sandig H, McDonald J, Gilmour J, Arno M, Lee TH, Cousins DJ. Fibronectin is a TH1-specific molecule in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):528-35, 35.e1-5.
27. Bollyky PL, Evanko SP, Wu RP, Potter-Perigo S, Long SA, Kinsella B, et al. Th1 cytokines promote T-cell binding to antigen-presenting cells via enhanced hyaluronan production and accumulation at the immune synapse. *Cell Mol Immunol*. 2010;7(3):211-220.
28. Martin SF, Dudda JC, Bachtanian E, Lembo A, Liller S, Dürr C, et al. Toll-like receptor and IL-12 signaling control susceptibility to contact hypersensitivity. *J Exp Med*. 2008;205(9):2151-2162.
29. Valenzuela J, Schmidt C, Mescher M. The roles of IL-12 in providing a third signal for clonal expansion of naive CD8 T cells. *J Immunol*. 2002;169(12):6842-6849.
30. Grohmann U, Belladonna ML, Bianchi R, Orabona C, Ayroldi E, Fioretti MC, et al. IL-12 acts directly on DC to promote nuclear localization of NF-kappaB and primes DC for IL-12 production. *Immunity*. 1998;9(3):315-323.
31. Schmidt CS, Mescher MF. Peptide antigen priming of naive, but not memory, CD8 T cells requires a third signal that can be provided by IL-12. *J Immunol*. 2002;168(11):5521-5529.
32. Scheibner KA, Lutz MA, Boodoo S, Fenton MJ, Powell JD, Horton MR. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J Immunol*. 2006;177(2):1272-1281.
33. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, Fieber C, Voith U, Ahrens T, et al. Oligosaccharides of Hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2002;195(1):99-111.
34. Poulsen JH, Jensen IM, Petersen U. D-[3H]glucosamine labelling of epidermal and dermal glycosaminoglycans in cultured human skin. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1988;26(3):123-133.
35. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 1997;242(1):27-33.
36. Stern R, Kogan G, Jedrzejewski MJ, Soltés L. The many ways to cleave hyaluronan. *Biotechnol Adv*. 2007;25(6):537-557.
37. Esser PR, Wölfe U, Dürr C, von Loewenich FD, Schempp CM, Freudenberg MA, et al. Contact sensitizers induce skin inflammation via ROS production and hyaluronic acid degradation. *PLoS One*. 2012;7(7):e41340.
38. Bollyky PL, Falk BA, Wu RP, Buckner JH, Wight TN, Nepom GT. Intact extracellular matrix and the maintenance of immune tolerance: high molecular weight hyaluronan promotes persistence of induced CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Leukoc Biol*. 2009;86(3):567-572.

39. Jiang D, Liang J, Fan J, Yu S, Chen S, Luo Y, et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med*. 2005;11(11):1173-1179.
40. Watanabe H, Gaide O, Pétrilli V, Martinon F, Contassot E, Roques S, et al. Activation of the IL-1beta-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol*. 2007;127(8):1956-1963.
41. Watanabe H, Gehrke S, Contassot E, Roques S, Tschopp J, Friedmann PS, et al. Danger signaling through the inflammasome acts as a master switch between tolerance and sensitization. *J Immunol*. 2008;180(9):5826-5832.
42. Sutterwala FS, Ogura Y, Szczepanik M, Lara-Tejero M, Lichtenberger GS, Grant EP, et al. Critical role for NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1. *Immunity*. 2006;24(3):317-327.
43. Antonopoulos C, Cumberbatch M, Dearman RJ, Daniel RJ, Kimber I, Groves RW. Functional caspase-1 is required for Langerhans cell migration and optimal contact sensitization in mice. *J Immunol*. 2001;166(6):3672-3677.
44. Surprenant A, North RA. Signaling at purinergic P2X receptors. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:333-359.
45. Weber FC, Esser PR, Müller T, Ganesan J, Pellegatti P, Simon MM, et al. Lack of the purinergic receptor P2X(7) results in resistance to contact hypersensitivity. *J Exp Med*. 2010;207(12):2609-2619.
46. Forte G, Petrucci F, Bocca B. Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2008;7(3):145-162.
47. Ehrlich A, Kucenic M, Belsito DV. Role of body piercing in the induction of metal allergies. *Am J Contact Dermat*. 2001;12(3):151-155.
48. Heim KE, McKean BA. Children's clothing fasteners as a potential source of exposure to releasable nickel ions. *Contact Dermatitis*. 2009;60(2):100-105.
49. Thyssen JP, Hald M, Avnstorp C, Veien NK, Lauerberg G, Nielsen NH, et al. Characteristics of nickel-allergic dermatitis patients seen in private dermatology clinics in Denmark: a questionnaire study. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):384-388.
50. Thyssen JP, Johansen JD, Zachariae C, Menné T. The outcome of dimethylglyoxime testing in a sample of cell phones in Denmark. *Contact Dermatitis*. 2008;59(1):38-42.
51. Spiewak R, Pietowska J, Curzytek K. Nickel: a unique allergen - from molecular structure to European legislation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007;3(6):851-859.
52. Krob HA, Fleischer AB, D'Agostino R, Haverstock CL, Feldman S. Prevalence and relevance of contact dermatitis allergens: a meta-analysis of 15 years of published T.R.U.E. test data. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):349-353.
53. Nicholson PJ. Occupational contact dermatitis: known knowns and known unknowns. *Clin Dermatol*. 2011;29(3):325-330.
54. Nicholson PJ. Evidence-based guidelines: occupational contact dermatitis and urticaria. *Occup Med (Lond)*. 2010;60(7):502-504.
55. Schram SE, Warshaw EM. Genetics of nickel allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2007;18(3):125-133.
56. Lidén C, Skare L, Lind B, Nise G, Vahter M. Assessment of skin exposure to nickel, chromium and cobalt by acid wipe sampling and ICP-MS. *Contact Dermatitis*. 2006;54(5):233-238.
57. Smith-Sivertsen T, Dotterud LK, Lund E. Nickel allergy and its relationship with local nickel pollution, ear piercing, and atopic dermatitis: a population-based study from Norway. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(5 Pt 1):726-735.
58. Laumann AE, Derick AJ. Tattoos and body piercings in the United States: a national data set. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):413-421.
59. Larsson-Stymne B, Widström L. Ear piercing—a cause of nickel allergy in schoolgirls? *Contact Dermatitis*. 1985;13(5):289-293.
60. Meijer C, Bredberg M, Fischer T, Widström L. Ear piercing, and nickel and cobalt sensitization, in 520 young Swedish men doing compulsory military service. *Contact Dermatitis*. 1995;32(3):147-149.
61. Schmidt M, Raghavan B, Müller V, Vogl T, Fejer G, Tchaptchet S, et al. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nat Immunol*. 2010;11(9):814-819.
62. Goebeler M, Roth J, Bröcker EB, Sorg C, Schulze-Osthoff K. Activation of nuclear factor-kappa B and gene expression in human endothelial cells by the common haptens nickel and cobalt. *J Immunol*. 1995;155(5):2459-2467.
63. Raghavan B, Martin SF, Esser PR, Goebeler M, Schmidt M. Metal allergens nickel and cobalt facilitate TLR4 homodimerization independently of MD2. *EMBO Rep*. 2012;13(12):1109-1115.
64. Sato N, Kinbara M, Kuroishi T, Kimura K, Iwakura Y, Ohtsu H, et al. Lipopolysaccharide promotes and augments metal allergies in mice, dependent on innate immunity and histidine decarboxylase. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(5):743-751.
65. Angelini G, Rantuccio F, Meneghini CL. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis*. 1975;1(2):81-87.
66. Katsarou-Katsari A, Armenaka M, Katsenis K, Papageorgiou M, Katsambas A, Barelzides A. Contact allergens in patients with leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11(1):9-12.
67. Kulozik M, Powell SM, Cherry G, Ryan TJ. Contact sensitivity in community-based leg ulcer patients. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13(2):82-84.
68. Paramsothy Y, Collins M, Smith AG. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. The prevalence of late positive reactions and evidence against systemic ampliative allergy. *Contact Dermatitis*. 1988;18(1):30-36.
69. Renner R, Simon JC, Treudler R. Contact sensitization to modern wound dressings in 70 patients with chronic leg ulcers. *Dermatitis*. 2013;24(2):60-63.
70. Saap L, Fahim S, Arsenault E, Pratt M, Pierscianowski T, Falanga V, et al. Contact sensitivity in patients with leg ulcerations: a North American study. *Arch Dermatol*. 2004;140(10):1241-1246.

Conceptos claves

1. Dermatitis contacto alérgica (DCA) es una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV, cuyo mecanismo inmunológico se divide en fase de sensibilización (eferente) y fase efectora (secundaria). Históricamente los linfocitos T en el sistema inmune adaptativo eran vistos como factor clave en DCA, pero descubrimientos recientes han dado un rol protagónico al sistema inmune innato (SII).

2. SII es la defensa de primera línea del organismo contra insultos ambientales, debe reconocer y responder rápidamente a un amplio número de agentes insultantes usando un restringido número de receptores codificados células germinales denominados PRR (pattern recognition receptors), entre los que destacan TLR y NLR.

3. TLR son proteínas transmembranas tipo I que contienen un sitio de reconocimiento extracelular de repeticiones ricas en leucina y un receptor de dominio intracelular Toll-IL1. NLR aparecen exclusivamente en ambientes intracelulares y responden a la unión de ligandos por la formación de complejos intracelulares de proteínas.

4. TLRs y NLRs responden a Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y a patrones moleculares asociados a daños (DAMPs) que son señales endógenas producidas en respuesta a injuria tisular y celular.

5. Teoría del daño afirma que la sensibilización en DCA requiere de la presencia de dos señales independientes: señal antigénica y señal de daño. Señal antigénica se produce al formarse el complejo hapteno-proteína. Señal de daño son citoquinas proinflamatorias producidas por DAMPs unidos a TLRs y NLRs. Este requisito de señalización dual sirve como mecanismo de protección contra activación inmune hacia compuestos xenobióticos inofensivos.

6. Níquel y cobalto son dos de los alérgenos más comunes relacionados a DCA. Ambos poseen un mecanismo único para la activación del sistema inmune, ya que pueden activar directamente TLRs.

7. El sistema de TLR es una vía compartida entre alérgenos de contacto y agentes infecciosos. Su relación podría ayudar a explicar los niveles tan altos de DCA en pacientes con úlceras venosas crónicas. Esto debido a que la inflamación e injuria cutánea de la piel alrededor de la úlcera aumenta la disponibilidad de DAMPs. Además al estar colonizadas por bacterias éstas proveen de PAMPs adicionales para activar TLRs y NLRs.

8. Entender el significado de la inmunidad innata y el desarrollo de DCA tiene implicancias clínicas importantes en el avance en prevención y tratamiento.

Preguntas EMC

1.- El sistema inmune innato se caracteriza por:

- a.- Ser defensa de primera línea, reconocer y responder a un limitado y previamente conocido número de agentes, posee un amplio número de receptores.
- b.- Ser defensa de primera línea, reconocer y responder rápidamente a múltiples agentes, posee un número restringido de receptores.
- c.- Ser defensa de primera línea, reconocer y responder a múltiples agentes, posee un amplio número de receptores.
- d.- Ser defensa de primera línea, reconocer y responder a un limitado y previamente conocido número de agentes, posee un limitado número de receptores.
- e.- Todas las alternativas son falsas.

2.- Respecto a los NLR, señale la alternativa correcta:

- a.- Aparecen en ambientes intra y extracelulares.
- b.- Llevan a la producción de citoquinas inflamatorias como IL-1 β e IL-18.
- c.- Aparecen exclusivamente en ambientes intracelulares.
- d.- a y b son correctas.
- e.- a y c son correctas.

3.- La teoría del daño afirma que:

- a.- La sensibilización en DCA requiere de daño epidérmico y dérmico para producir la reacción.
- b.- La fase efectora de DCA requiere de señales lo suficientemente potentes como para dañar significativamente la célula y gatillar así la reacción.
- c.- La sensibilización en DCA requiere exclusivamente de señales de daño para activarse.
- d.- La sensibilización en DCA requiere de la presencia de señal antigénica y señal de daño.
- e.- La fase efectora en DCA no es posible de activarse a menos que la sensibilización generen daño celular del queratinocito.

4.- Las señales de daño son:

- a.- Proteínas transmembranas presentes en organismos como bacterias, virus y hongos.
- b.- Generadas por el complejo proteína-hapteno.
- c.- Citoquinas proinflamatorias producidas por DAMPs unidos a TLRs y NLRs
- d.- Producidas exclusivamente por organismos unicelulares.
- e.- Se expresan exclusivamente en la fase efectora de la DCA.

5.- Respecto a la DCA inducida por metales, señale la alternativa correcta:

- a.- Un factor de riesgo importante es la exposición frecuente y en dosis elevadas.
- b.- La DCA por níquel y cobalto es más frecuente en mujeres.
- c.- El rol de la genética es poco relevante.
- d.- a,b y c son correctas.
- e.- a y b son correctas.

6.- Tanto Níquel y Cobalto se caracterizan por:

- a.- Activar directamente las CPA.
- b.- Actuar directamente sobre el ganglio linfático más cercano.
- c.- Actuar exclusivamente en mujeres.
- d.- Activar directamente receptores transmembranas de los queratinocitos.
- e.- Activar directamente TLRs.

7.- Las hipótesis para explicar la alta tasa de DCA en pacientes con úlceras venosas incluyen:

- a.- Uso de productos de tratamientos por períodos prolongados.
- b.- Aumento de disponibilidad de DAMPs por inflamación e injuria cutánea de piel perilesional.
- c.- Presencia de PAMPs derivadas de bacterias colonizadoras de las úlceras.
- d.- Inmunogenicidad innata a los agentes terapéuticos.
- e.- Todas las alternativas son correctas.

8.-Es correcto en relación a la teoría del daño:

- a- explica el rol de la microbiota comensal en la génesis de la DCA
- b- representa un mecanismo que evita la sensibilización a agentes inofensivos
- c- es clave en la fase efectora de la DCA
- d- representa una forma de sensibilización que prescinde del sistema inmune innato
- e- todas las alternativas son falsas

9.- Con relación a la prevalencia de DCA señale la alternativa correcta

- a- Depende fundamentalmente de factores genéticos personales
- b- Es directamente proporcional a la exposición al alérgeno
- c- Es muy baja en pacientes portadores de úlceras crónicas
- d- Es inversamente proporcional a la exposición al alérgeno
- e-En la mujeres a DCA a níquel es menor que en los hombres ya que han adquirido tolerancia

10- Podría ser una herramienta terapéutica en DCA un medicamento que:

- a- Activara los TLR Y NLR
- b- Estimulara la formación de DAMPs
- c- estimulara las vías de señales rio abajo
- d- activara la inmunidad innata en forma global
- e- Bloqueara los TLR y NLR

Respuestas correctas en la página 375