

Papel de los proteoglicanos en el folículo piloso

Sánchez-Álvarez I¹, Ponce-Olivera RM²

Resumen

Los proteoglicanos son constituyentes de la membrana celular, forman el glucocáliz y la matriz extracelular, su composición a base de carbohidratos y aminoácidos sulfatados les confiere cargas negativas capaces de atraer agua y formar geles que resisten fuerzas mecánicas a nivel del tejido conectivo, además de funcionar como membranas semipermeables y selectivas a diversas moléculas catiónicas, su interacción directa e indirecta con los receptores de membrana y factores de crecimiento regula las diferentes vías de transcripción implicadas en el desarrollo de diversos procesos prooncogénicos. En este trabajo revisamos las interacciones de los principales proteoglicanos que se expresan en el folículo piloso, su relación con las vías de señalización implicadas en el desarrollo del mismo y revisamos brevemente algunas enfermedades en las que podría constituir una opción terapéutica.

PALABRAS CLAVE: proteoglicanos, folículo piloso, alopecia androgenética, versicano, decorino, sindecano.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):474-486.

Role of proteoglycans in the hair follicle.

Sánchez-Álvarez I¹, Ponce-Olivera RM²

Abstract

The proteoglycans are part of membrane cell, they are part of the glycocalyx and the extracellular matrix, they are compound by carbohydrates and sulfated amino acids that confers negative charges able to attract water and form gels that resist mechanical forces in the connective tissue, as well as function as a semipermeable and selective membrane to various cationic molecules, its direct and indirect interaction with membrane receptors and growth factors regulates several transcription ways involved in the development of multiple pro-oncogenic processes. This paper reviews the interaction of the main proteoglycans expressed in hair follicle, its relation with the signaling ways involved in its development and reviews briefly some pathologies in where could be a therapeutic approach.

KEYWORDS: proteoglycans; hair follicle; androgenetic alopecia; versican; decorin; syndecan

¹ Residente de Dermatología.

² Dermatóloga de base y profesora adjunta del curso de posgrado.

Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: abril 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. Israel Sánchez Álvarez
dr.israelsanchez@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Álvarez I, Ponce-Olivera RM. Papel de los proteoglicanos en el folículo piloso. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):474-486.

ANTECEDENTES

El complejo funcionamiento del folículo piloso poco comprendido hasta el momento ha ido evolucionando con el avance y desarrollo de técnicas novedosas de inmunomarcaje, ingeniería genética y biología molecular. El folículo piloso es actualmente un modelo neuroendocrino, inmunológico y de células madre asequible a diversos estudios y comparable con otros órganos. La escasez de armas terapéuticas efectivas y con buena evidencia científica ha hecho que se desarrollen numerosos productos sin bases biológicas sólidas; además, la falta de estudios con rigor metodológico y un buen nivel de evidencia ha propiciado la proliferación de múltiples nutraceuticos que prometen cambios a nivel capilar. Con base en lo anterior realizamos una revisión de la bibliografía de un prometedor blanco terapéutico con evidencia creciente, no sólo en el área dermatológica, sino también en otras áreas como la oncología; de esta manera, los avances en el campo de la "Glicobiología" colocan a estas moléculas nuevamente en la lente de los clínicos e investigadores.¹⁻³

Los proteoglicanos (PGs) son moléculas distribuidas ampliamente en las células animales; su contenido y distribución varían dependiendo del tipo de célula y tejido estudiado, estas moléculas están constituidas por largas cadenas diméricas de carbohidratos y aminoácidos (azúcar-aminoácido-azúcar) unidos a un grupo sulfato y ácido urónico que le confieren cargas negativas; este conjunto se une a su vez a un núcleo proteico (*core*) mediante enlaces covalentes a residuos de serina;¹ estas cargas negativas atraen fuertemente cationes y se unen a moléculas de agua formando interfaces a manera de geles capaces de soportar grandes fuerzas mecánicas.² Están distribuidos ampliamente en la superficie celular formando la matriz extracelular conocida también como glucocáliz, estas moléculas juegan un papel importante en la adhesión, proliferación, división, morfogénesis, filtración de macromoléculas

y regulación de señales celulares, entre otras funciones.³ Su síntesis inicia con la expresión de determinados genes que codifican para el *core* que es sintetizado en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso; así por ejemplo: SDC-1, 2, 3, 4 codifican para los sindecanos (SDC), ACAN codifica para agregano y versicano, CSPG4 para condroitín sulfato y DSE para dermatán sulfato, entre otros más.⁴⁻⁷ Posterior a la síntesis de este esqueleto proteico, su paso por el aparato de Golgi añade múltiples glucosaminoglicanos, que mediante procesos enzimáticos sufren sulfatación, epimerización y desulfatación, lo que da lugar a proteoglicanos maduros con diferentes funciones según su estructura específica.^{1,2}

Clasificación

La función de los proteoglicanos se ha estudiado ampliamente, una de las clasificaciones más útiles desde el punto de vista bioquímico es la propuesta por Renato Iozzo, que los clasifica por su localización en: intracelulares, de superficie celular, pericelulares y extracelulares.⁸

A nivel de los compartimentos intracelulares, sobre todo en células de la serie granulocítica, como los mastocitos del tejido conectivo se observan gránulos de histamina, quimasas y carboxipeptidasas, unidos a una proteína *core* llamada serglicin, que está unida covalentemente a moléculas de heparina, constituyendo al único proteoglicano intracelular y anclaje de la mayor parte de las proteasas intracelulares;⁹ una función importante comprendida en este grupo es la modificación de la respuesta de factores de crecimiento, como factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), VEGF y PDGF mediante la vía glicosil fosfatidil inositol,⁸ que internaliza las proteínas de membrana al convertirlas en proteínas solubles aumentando su movilidad, esta forma de incorporación mediante endocitosis ingresa al compartimento intracelular, además de proteoglicanos, diversos factores de crecimiento y poliaminas que son incorporadas mediante esta

vía; estudios de inmunohistoquímica y microscopia de reflectancia confocal han encontrado glicoproteína-1 y biglicoproteína a nivel nuclear, también se ha identificado FGF-2 unido a heparán sulfato, lo que sugiere la unión previa y su transporte intracelular mediante proteoglicanos.⁹

Sobre la superficie celular encontramos la mayor parte de estas moléculas, un gran número se presenta como proteínas transmembrana, mientras que una minoría forma parte de los complejos de anclaje. Algunos proteoglicanos de superficie, como el betaglicano conocido también como factor de crecimiento transformante β III (TGF- β III), forman parte de los receptores de superficie de la súper familia de TGF- β , éstos son necesarios para la interacción entre el complejo TGF- β y sus ligandos; su acción suprime la producción de NF- κ B en tumores ováricos disminuyendo así su nivel de agresividad; como parte de sus características se les atribuye la capacidad como supresores tumorales.⁸ En la actualidad se sabe que diversas vías de transducción, como Wingless (Wnt), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-II) y Sonic hedgehog (Shh) se unen a glicoproteínas (GPC) modulando su actividad, controlando el crecimiento tumoral y la angiogénesis.⁸

Como parte de los complejos de unión de las membranas celulares están los proteoglicanos pericelulares, cuyas funciones no están limitadas sólo a dar anclaje a las membranas basales, de hecho, el perlecano es un complejo regulador de la angiogénesis que modula la acción de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF);⁸ su papel se basa en regular la replicación de las células musculares lisas en la angiogénesis;¹⁰ en heridas crónicas, como úlceras venosas, se ha observado una expresión reducida de perlecano y heparán sulfato.¹¹

Por último, los proteoglicanos extracelulares más importantes, como el agregano y versicano, tienen importantes funciones en la matriz extracelular (MEC), éstos son capaces de retener grandes cantidades de agua y de regular el paso de cationes debido a las cargas negativas que les confieren los grupos sulfatos y su alto peso molecular; por su parte, los decorinas son conocidos como “los guardianes de la matriz extracelular”, debido a sus efectos oncostáticos modulan la expresión de receptores, como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los receptores estrogénicos (ErbB2/Neu) promoviendo la internalización del receptor, inhibiendo la heterodimerización o estimulando la degradación por proteosomas de Myc y β -catenina.⁸

Folículo piloso y proteoglicanos

La estructura capilar está constituida por varias capas con interacciones celulares complejas, estas capas están constituidas por componentes epiteliales: tallo, vaina radicular interna y vaina radicular externa, y componentes mesenquimales compuestos por la papila dérmica y el tejido conjuntivo perifolicular especializado;¹² estos últimos constituyen un microambiente que regula funciones como: anclaje, unión y activación de vías de señalización (canónicas y no canónicas), protección frente a mutaciones y regulación de fuerzas físico-químicas, como gradientes de oxígeno, tensión y temperatura; se han propuesto vías de activación por fuerzas físicas llamadas vías de mecanotransducción en las que se postulan la activación de vías como Ras/MAPK, PI3K/Akt, RhoA/ROCK, Wnt/ β -catenina y TGF- β . Este nicho especializado modula la respuesta celular a través de la interacción directa con integrinas. En el promontorio la nefronectina liga α 8 β 1-integrina manteniendo la estabilidad de esta estructura, asimismo, los proteoglicanos de la matriz extracelular controlan por vías no clásicas la acción de factores de crecimiento al mante-

ner un gradiente de concentración a manera de reservorio mediante el almacén de zimógenos inactivos que serán liberados lentamente por las metaloproteasas cuando éstos se requieran.¹³ Así pues, en el folículo piloso encontramos factor de crecimiento de fibroblastos, VEGF, Shh y Wnt, proteínas morfogenéticas de hueso (BMPs) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), todos implicados en el desarrollo, manutención del folículo piloso y al mismo tiempo regulados por los glucosaminoglicanos. Se cree, además, que entre las funciones de esta matriz extracelular especializada está la del privilegio inmunológico; algo similar a lo que sucede con la membrana basal glomerular; la alta concentración de glucosaminoglicanos le confiere una carga negativa con selectividad por cationes por lo que podría ser equiparable.

Expresión de proteoglicanos en el folículo piloso

Diversos estudios han medido la expresión de proteoglicanos a nivel capilar, principalmente: condroitín sulfato, HS, queratán sulfato y dermatán sulfato; basados en observaciones iniciales de sujetos con hipertrichosis en zonas de mixedema pretibial y posteriormente en pacientes con mucopolisacaridosis tipos I, II y III, en los que existe un fenotipo con marcada hipertrichosis en zonas de depósito de glucosaminoglicanos,¹⁴ se despertó el interés por el papel de los proteoglicanos en el desarrollo del folículo piloso. Los estudios iniciales midieron la expresión de proteoglicanos a nivel folicular, en fase anágena, la presencia de condroitín sulfato y dermatán sulfato a nivel perifolicular es constante; en tinciones de inmunohistoquímica se observó como una banda gruesa principalmente por su asociación con colágeno tipo IV debido a su naturaleza fibrilar; no obstante, en catágeno tardío ocurre disminución a nivel de la papila dérmica con progresión infundibular hasta la pérdida por la afinidad tintorial en fases telógenas.¹⁵

Estudios más recientes demostraron la presencia de sindecanos en la porción epitelial de la vaina radicular externa y en la papila durante la fase anágena, que disminuye en telógeno, además, estudios en modelos animales demostraron la actividad regulatoria del sindecano en diversos procesos cíclicos del folículo piloso.

La acción androgénica es el mayor determinante para el crecimiento del pelo, no obstante sus acciones paradójicas en las diferentes zonas pilosas, sigue siendo un arcano por el momento; en este contexto se ha demostrado que la existencia de proteoglicanos a nivel capilar guarda relación con el determinante androgénico y la alopecia senescente, lo anterior se ha demostrado en tinciones de inmunohistoquímica de piel cabelluda frontal y occipital de pacientes mayores comparados con niños sanos, estos últimos tienen mayor cantidad de proteoglicanos en los cortes histológicos.¹⁶ De esta manera, la acción de los proteoglicanos ha demostrado una interesante relación entre la regulación neuroendocrina iniciada por andrógenos y en la que participan activamente en el ciclo folicular; se sabe que la inducción de vías antagónicas de Wnt es efectuada por Dkkopf (DKK1) disminuyendo la expresión de β -catenina y estimulando la entrada a catágeno, como lo demuestran diversos estudios en modelos murinos;¹⁷⁻¹⁹ además, en otros estudios *in vitro* se observa aumento de la expresión de ARNm de la proteína relacionada con DKK1 posterior a la incubación con dihidrotestosterona (DHT),²⁰ de este modo se postula que la acción paracrina de la DHT a nivel del folículo piloso induce retroalimentación negativa mediante la inhibición de la vía Wnt- β -catenina por inducción de DKK1 mediante DHT, que es regulada por la existencia de proteoglicanos en zonas andrógeno-dependientes, así pues, la relación entre andrógenos y proteoglicanos es inversamente proporcional, con disminución de versicano a estos niveles (**Figura 1**).¹⁶

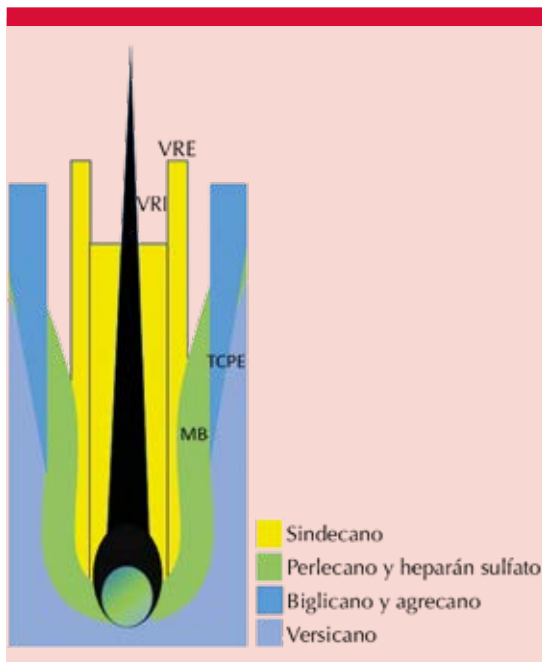


Figura 1. Sitios principales en los que se expresa sindecano, versicano, agrecano, perlecano y heparán sulfato.

VRI: vaina radicular interna; VRE: vaina radicular externa; MB: membrana basal; TCPE: tejido conjuntivo perifolicular especializado.

Tomada y adaptada de: Bernard BA. Advances in understanding hair growth. Faculty Rev-147 2016 8; 5. doi: 10.12688/f1000research.7520.1.

Decorino

Estudios recientes refuerzan el conocimiento acerca de los proteoglicanos, analizando sus funciones de manera particular encontramos que el decorino es un proteoglicano rico en leucina, cuya expresión se centra principalmente en la papila folicular y la glándula sebácea, este proteoglicano prolonga el anágeno y presenta disminución de su expresión en fases catágenas y telógenas, se sabe que el decorino bloquea las acciones de diversos factores de crecimiento epidérmicos con efectos negativos en el folículo piloso, su unión al TFG- β 1 mediante un eje cruzado llamado eje decorino-TFG- β 1²¹ bloquea las acciones inhibitorias en la papila folicular;

el TFG- β 1 pertenece a la familia de factores de crecimiento epidérmico, éstos tienen efectos inhibitorios en el folículo piloso, además de estimular la producción local de andrógenos.^{22,23} También inhibe el EGFR implicado en el efluvo anágeno inducido por quimioterapia;²¹ sin embargo, antagoniza las acciones del EGF, HGF y el IFG cuyas acciones positivas en el desarrollo folicular están bien demostradas; no obstante, aún no hay conclusiones claras de las acciones reguladoras de estos últimos.²¹ Estudios *in vivo* realizados en modelos murinos mediante la administración de decorino recombinante (rh-decorino) demostraron el alargamiento del catágeno, lo que demuestra los efectos positivos de este proteoglicano en el desarrollo capilar y lo coloca como un blanco potencial de tratamiento en diversos tipos de alopecias.

Versicano

El versicano, un proteoglicano extracelular de tipo condroitín sulfato, tiene una estructura rica en dominios N-terminales, que le otorgan cargas negativas, éstas le confieren poder de atracción para moléculas como ácido hialurónico, agua, citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión; su expresión en los folículos pilosos es tardía, apareciendo en folículos maduros capaces de producir fibras capilares, con máxima expresión en anágeno, disminución en catágeno y ausencia en telógeno, no obstante su presencia en el promontorio permanece constante, lo que sugiere la promoción y manutención de esta zona en fases involutivas;²⁴ esta expresión está mediada por diversos factores comunes en el desarrollo del folículo piloso, es así como Wnt- β -catenina, Shh y p53 funguen como elementos reguladores del control transcripcional de este proteoglicano.²⁵ Su acción mesenquimal promueve la adhesión de fibroblastos especializados durante la morfogénesis de la papila, esta agregación poligonal está formada por múltiples capas en patrón radial, como lo demuestran estudios *in vitro* con células de papila dérmica cultivadas en

medios ricos en versicanos²⁶ y en estudios realizados sobre modelos murinos transgénicos;²⁷ por otra parte, la expresión de versicano en la papila se ve disminuida en pacientes mayores de 50 años, lo que sugiere una fuerte asociación con la alopecia senescente y el adelgazamiento de la fibra capilar;²⁸ sumado a lo anterior, se ha observado disminución de la expresión de versicano en pelos vellosos miniaturizados por la acción de los andrógenos en alopecia androgenética,²⁹ estudios en modelos transgénicos (Vcan^{3/3} mice) demuestran un papel fundamental en el mantenimiento de la matriz extracelular, observándose disminución de la actividad de TFG- β que reduce la capacidad proliferativa de los fibroblastos; estos modelos murinos también tenían decremento en el número de folículos pilosos con una clara disminución de la expresión de versicano a nivel capilar.³⁰ A nivel vascular genera una matriz que favorece la proliferación y migración celular y parece guardar relación con el proceso de aterogénesis.²⁵

Sindecano

El sindecano (SDC-1) es un proteoglicano transmembrana compuesto por un ectodominio, una región transmembrana y una porción intracelular, se ha encontrado que el ectodominio muestra interacción con diversas proteínas y ligandos extracelulares, con lo que regula funciones morfogénicas durante el desarrollo embrionario y posterior a él; también estimula la angiogénesis y se liga a colágeno tipo IV, V, PDGF y FG.⁸ En términos estructurales está compuesto por cadenas de HS unidas a un core, estas largas cadenas de azúcares sulfatados unidas entre sí protegen los factores de crecimiento de su degradación formando un *pool*, además, su vecindad con receptores lo hace copartícipe a manera de coreceptor regulando las señales y la difusión de éstas entre los tejidos.³¹ Se han descrito cuatro tipos; por un lado, el tipo 1 se expresa en células epiteliales y el tipo 2 en células mesenquimales,

ambas interactúan con los tipos 3 y 4. El sindecano regula señales de adhesión, migración y crecimiento a través de ligandos solubles de la matriz extracelular,³² en particular Wnt, Shh, TFG- β , factor de crecimiento de fibroblastos y EGF. La heparanasa es una glicosidasa que fracciona las secciones de heparán sulfato del core proteico permitiendo la liberación de los factores y su actividad biológica.³¹ La disminución de sindecano se observa en la fase catágena, en los carcinomas epidermoides invasivos, carcinomas de mama, pulmón y próstata; se ha observado que la disminución de su expresión conlleva a la transformación epitelio-mesenquimal, con predominio de la diferenciación epitelial.³² Su depósito se observa en las mucopolisacaridosis tipos I, II y III, en las que el metabolismo de HS está alterado y clínicamente asociado con alteraciones capilares.³¹ A nivel del folículo piloso se observa en la vaina radicular externa y la papila dérmica;³³ estudios recientes efectuados en ratones transgénicos (*Syndecan-1 knockout [SDC1-/-] mice*) sensibilizados con 2,4,6-trinitro-1-clorobenceno mostraron alta sensibilización con aumento de la adhesión y migración de las células presentadoras de antígenos hacia las zonas paracorticales de los ganglios linfáticos, esta actividad hipermigratoria está regulada por la sobreexpresión de moléculas como ICAM1, VCAM1, β 2-integrina, CCL2 y CCL3 dependientes de gradiente de concentración, modulando así la respuesta inflamatoria.³⁴ Asimismo, en otros modelos transgénicos murinos (Tg[KRT14-rtTA]F42Efu) modificados con la finalidad de inducir la expresión del gen KRT14, se ha observado producción excesiva y distribución anormal de folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas,³¹ esto puede guardar relación directa con el proceso de reparación de las heridas derivado de células del epitelio glandular porque el SDC-4 promueve la rápida endocitosis de complejos de α 5 β 1-integrina preformados enriqueciéndolos y promoviendo la activación de la vía de crecimiento homólogo.

ga de Ras (RhoG) y caveolina que estimula la migración de los fibroblastos en el lecho de la herida (**Figura 2**).³⁵

Aplicaciones clínicas

De mano de la creciente evidencia en el estudio de los proteoglicanos en el desarrollo y manutención del folículo piloso y también en otras estructuras cutáneas mediadas por estas complejas vías, se sabe que diversos factores extrínsecos e intrínsecos pueden alterar la homeostasia capilar. Diversos estudios sugieren que la administración de suplementos con moléculas bioactivas a base de proteoglicanos puede contrarrestar diversas alteraciones en las diferentes variedades de alopecias.³⁶

Alopecia androgenética

La alopecia androgenética masculina y la de patrón femenino muestran vías endocrinas similares; la 5 α -reductasa tipo II es el principal determinante en la involución del folículo

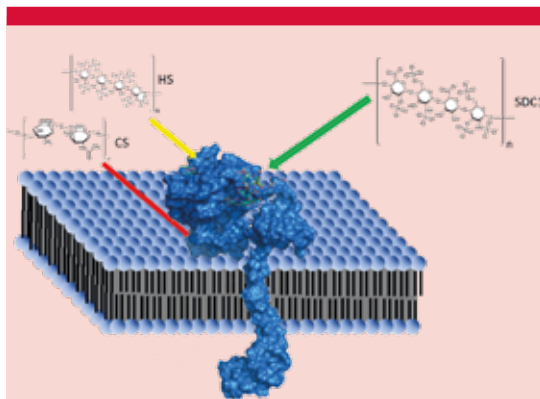


Figura 2. Modelo de un proteoglicano compuesto por una proteína transmembranal (*core*) a la que se unen cadenas de sindecano, condroitín sulfato y heparán sulfato.

Tomada y adaptada de: Vivien J, Coulson T. The role of heparan sulphate in development: the ectodermal story. *Int J Exp Pathol* 2016;97:213-229.

piloso,³⁷ la evidencia actual ha demostrado la relación entre procesos cardiovasculares y endocrinometabólicos,^{38,39} algunas hipótesis relacionan el metabolismo esteroideo suprarrenal con aumento de la producción de aldosterona, como se manifiesta en pacientes con hiperplasia suprarrenal no clásica; en mujeres con alopecia androgenética de patrón femenino se ha encontrado aumento de las concentraciones de 5 α -reductasa, mayor número de receptores androgénicos y menores concentraciones de Cyp450;³⁸ aunque no se ha encontrado el mecanismo fisiopatológico entre el síndrome metabólico y la alopecia androgenética, la relación entre ambas es clara,⁴⁰ algunos estudios sugieren que concentraciones altas de andrógenos producen resistencia a la insulina;⁴¹ en otro estudio de casos y controles se evaluaron pacientes masculinos con alopecia androgenética de inicio temprano (35 años) contra mujeres con síndrome de ovario poliquístico, compararon muestras séricas en las que se midió testosterona, prolactina, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, insulina, dehidroepiandrosterona y proteína ligadora de esteroides sexuales; se encontraron concentraciones elevadas de testosterona y dehidroepiandrosterona entre ambos grupos; sin embargo, en pacientes con alopecia androgenética se encontraron concentraciones más elevadas de prolactina respecto a los controles; se sabe, pues, que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen riesgo cardiovascular elevado asociado con las alteraciones metabólicas, de esta manera se encuentra nuevamente una correlación directa entre hiperandrogenismo y riesgo cardiovascular.⁴² Si bien el abordaje, diagnóstico y tratamiento de un paciente con alopecia androgenética va más allá de la cuestión estética, el manejo de la misma sigue planteando un reto terapéutico en el que existe evidencia de que el decorino bloquea las acciones inhibitorias de los andrógenos sobre la papila folicular mediante el eje cruzado llamado eje decorino-TFG- β 1²¹ que, además de tener efectos inhibitorios directos

en el folículo, estimula la producción local de andrógenos.^{22,23} De esta manera planteamos la posibilidad de un blanco terapéutico auxiliar en el tratamiento de esta variedad de alopecia.

Alopecia senescente

A partir de los 50 años de edad se observa disminución de la tasa de folículos en anágeno, acompañada de disminución del grosor en la fibra capilar. En un estudio de casos y controles realizado por Jo y su grupo, en el que se compararon muestras de piel cabelluda occipital de 20 individuos sanos (33.3 ± 6.3 años; $n = 10$ vs 83.8 ± 2.8 años; $n = 10$) teñidas con hematoxilina y eosina, tricómico de Masson, Verhoeff-Van Gieson, ácido peryódico de Schiff y hierro coloidal se observó un diámetro menor de las fibras capilares en las muestras de pacientes mayores, además de menor afinidad tintorial para el hierro coloidal en la papila dérmica. Los análisis por inmunofluorescencia para versicano, biglicano, condroitín sulfato y sindecanos fueron sustancialmente menores en las muestras de pacientes mayores, esto sugiere una relación importante en el proceso de envejecimiento y adelgazamiento capilar con la concentraciones de proteoglicanos.²⁸ El proceso de envejecimiento capilar se debe principalmente al desgaste de la fibra capilar y al envejecimiento del folículo a consecuencia del decremento de la compleja actividad del mismo, estudios recientes sugieren que la terapia de reemplazo de proteoglicanos, en particular versicano y decorino, reduce el proceso de envejecimiento capilar secundario a procesos extrínsecos e intrínsecos.³⁶

Efluvios

Los efluvios son un grupo heterogéneo de alopecias con patrón difuso, son variables en el tiempo de evolución, se manifiestan como agudos (≤ 4 meses) y crónicos (≥ 4 meses). Según la fase afectada y el tiempo de evolución se clasifican en: efluvio anágeno agudo,

caracterizado por caída brusca del pelo de días a dos meses posteriores al estímulo inicial; el efluvio anágeno por quimioterapia citotóxica es característico de este tipo de efluvio.⁴³ El efluvio telógeno agudo sobreviene dos a cuatro meses después del factor desencadenante, en este caso resaltaremos el efluvio posparto, que sucede por retardo de anágeno a telógeno debido al aumento de la relación andrógenos/estrógenos en el tercer trimestre del embarazo; no obstante, cualquier factor inductor de estrés intrínseco o extrínseco puede desencadenar esta variedad.⁴³ Otra variante descrita es el efluvio telógeno crónico (más de 6 meses de evolución), es de inicio insidioso, afecta más comúnmente a mujeres y está asociado con concentraciones bajas de ferritina sérica.⁴⁴ Así pues encontramos que según el estímulo estresante puede clasificarse en extrínseco o intrínseco, farmacológico, infeccioso, metabólico, emocional, neoplásico, etc.⁴³ Erling clasifica en tres niveles los factores estresantes: nivel 1, estrés agudo o crónico que induce efluvio; nivel 2, factores estresantes que agravan el factor primario, éste puede ser tóxico, metabólico, inmunológico, etc.; nivel 3: el propio factor estresante es la caída del pelo;⁴⁵ pero sea cual sea el factor o nivel estresante, la vía común es la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que inicia con la secreción de hormona liberadora de corticotropinas (CHR), se sabe que las células del promontorio tienen receptores para CHR con efectos inhibitorios en el folículo, pero, además, los mastocitos pueden liberar histamina al ser estimulados directamente por CRH; asimismo, la inflamación neurogénica dependiente de sustancia P también se ve estimulada por la activación de mastocitos,⁴⁶ constituyendo un eje neuroendocrino (SP-mast).⁴⁷ Con base en lo anterior suponemos que la acción moduladora del tratamiento con proteoglicanos podría modular la respuesta inflamatoria mediada por esta vía al impedir la liberación de los gránulos de histamina en mastocitos, contribuyendo por este mecanismo al tratamiento de los efluvios.

Otros usos

El envejecimiento cutáneo ocurre principalmente por dos vías: la extrínseca, relacionada principalmente con la exposición solar, y la intrínseca, relacionada con cambios propios del envejecimiento; actualmente se sabe que parte del envejecimiento intrínseco se debe a cambios en los glucosaminoglicanos.⁴⁸ La mayor parte de las propiedades mecánicas de la piel están determinadas por la dermis, esta sección constituida en su mayor parte por colágeno fibrilar, también contiene proteoglicanos que, aunque son menores en proporción, tienen funciones muy importantes, como el mantenimiento de la fuerza tensil, hidratación debido a su fuerza higroscópica, adhesión y migración celular, entre otras.⁴⁹ La mayor parte de estos constituyentes en la piel están formados por versicano, decorino y ácido hialurónico, principalmente; cada uno sufre cambios en cuanto a su cantidad, distribución y composición durante el proceso de envejecimiento. El decorino, un proteoglicano rico en leucina, se expresa intensamente en la dermis papilar entremezclándose con haces de colágeno en la dermis reticular; se ha observado que la cantidad de decorino aumenta a medida que avanza la edad con cambios en su conformación que le confieren menor poder higroscópico.⁵⁰ En un estudio realizado en muestras de piel fotoexpuesta y no fotoexpuesta se midió la cantidad de residuos de decorino (*decorount*) mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF); se encontraron mayores depósitos de éste en muestras de pacientes mayores de 30 años, estas fracciones carentes de residuos carboxilo-terminales son incapaces de unirse efectivamente al TFG- β , también muestran una unión más débil a colágeno con las consecuentes alteraciones estructurales.⁵¹ Otro estudio realizado en muestras de piel de mujeres caucásicas, en las que se compararon las concentraciones de colágeno tipos I, IV y glucosaminoglicanos de muestras cultivadas en una solución de glucosamina contra muestras no cultivadas, demostró

que las muestras cultivadas en la solución de glucosamina mostraron concentraciones más elevadas de colágeno tipos I, IV, neocolágeno y ácido hialurónico; este estudio midió, además, las mismas concentraciones en pacientes sanas que tomaron durante ocho semanas suplementación con glucosamina; se encontró una relación directa entre el consumo de glucosamina y aumento de colágeno.⁵² Otro proceso similar ocurre con el ácido hialurónico, cuya expresión aumenta en piel fotoexpuesta, pero con menor contenido de agua; esto puede guardar relación con la fragmentación del mismo observado en piel expuesta al sol.⁴⁸ No es excepción el versicano, cuyas mediciones en piel fotoexpuesta aumentan en comparación con la no fotoexpuesta.⁵³ Una medida auxiliar podría constituir el tratamiento con proteoglicanos.

CONCLUSIONES

El complejo funcionamiento del folículo piloso hace que las estrategias terapéuticas enfocadas a las diferentes tricopatías no sean del todo efectivas; la intrincada red de señalización, la expresión de los múltiples ejes neuroendocrinos, su constitución epitelial-mesenquimal y su aún más complejo funcionamiento cíclico no sólo lo colocan como un modelo de estudio aplicable a otras áreas, también lo convierten en un órgano difícil de tratar en determinadas circunstancias, sumado a lo anterior tenemos que las escasas opciones terapéuticas, la falta de especificidad y la poca accesibilidad a los tratamientos más novedosos hacen que surjan estrategias terapéuticas que si bien no son novedosas del todo, retoman características básicas del funcionamiento celular. Se sabe que los constituyentes del glucocáliz y la matriz extracelular cumplen papeles tan importantes como la modulación de las vías de señalización incluso en modelos oncológicos, no es de extrañarse que su utilidad a nivel capilar pueda ser igual de efectiva como los novedosos fármacos biológicos o terapias blanco; sin embargo, aún no existe evidencia clí-

nica contundente basada en ensayos clínicos con muestras significativas y metodología rigurosa; esto abre la posibilidad a un campo de estudio más allá de la terapéutica en dermatología.

REFERENCIAS

1. Uyama T, Kitagawa H, Sugahara K. Biosynthesis of Glycosaminoglycans and proteoglycans reference module in chemistry. In: Linhardt RJ, Weiwer M, editores. *Molecular Sciences and Chemical Engineering/Comprehensive Glycoscience*. Vol 1, Elsevier 2007, p.713-745 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/B9780444519672000362>.
2. Prydz K, Dalen KT. Synthesis and sorting of proteoglycans. *J Cell Sci* 2000;113:193-205.
3. Carey DJ. Biological functions of proteoglycans: use of specific inhibitors of proteoglycan synthesis. *Mol Cell Biochem* 1991;104:21-8.
4. ACAN aggrecan [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/gene/176>
5. CSPG4 chondroitin sulfate proteoglycan 4 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/gene/1464>
6. DSE dermatan sulfate epimerase [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/gene/29940>
7. SDC1 - Gene - NCBI. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/gene/?term=SDC1>
8. Iozzo RV, Schaefer L. Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biol* 2015; 42:11-55.
9. Kolset SO, Prydz K, Pejler G. Intracellular proteoglycans. *Biochem J* 2004;379:217-27.
10. Frati-Munari AC. Glicosaminoglicanos en las enfermedades vasculares. *Rev Mex Angiol* 2012;40:89-99.
11. Lord MS, Ellis AL, Farrugia BL, Whitelock JM, Grenett H, Li C, et al. Perlecan and vascular endothelial growth factor-encoding DNA-loaded chitosan scaffolds promote angiogenesis and wound healing. *J Control Release Soc* 2017;250:48-61.
12. Malgouries S, Thibaut S, Bernard BA. Proteoglycan expression patterns in human hair follicle. *Br J Dermatol* 2008;158:234-42.
13. Gattazzo F, Urciuolo A, Bonaldo P. Extracellular matrix: A dynamic microenvironment for stem cell niche. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj* 2014;1840:2506-19.
14. Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:161-182. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S019096220261504X>
15. Westgate GE, Messenger AG, Watson LP, Gibson WT. Distribution of proteoglycans during the hair growth cycle in human skin. *J Invest Dermatol* 1991; 96:191-5.
16. Maniatopoulou E, Bonovas S, Sitaras N. Isolation and quantification of glycosaminoglycans from human hair shaft. *Ann Dermatol* 2016;28:533-9.
17. Choi YS, Zhang Y, Xu M, Yang Y, Ito M, Peng T, et al. Distinct functions for Wnt/ β -Catenin in hair follicle stem cell proliferation and survival and interfollicular epidermal homeostasis. *Cell Stem Cell* 2013;13:720-33.
18. Xu Z, Wang W, Jiang K, Yu Z, Huang H, Wang F, et al. Embryonic attenuated Wnt/ β -catenin signaling defines niche location and long-term stem cell fate in hair follicle. *eLife* 2015;4:10567.
19. Niida A, Hiroko T, Kasai M, Furukawa Y, Nakamura Y, Suzuki Y, et al. DKK1, a negative regulator of Wnt signaling, is a target of the beta-catenin/TCF pathway. *Oncogene* 2004;23:8520-6.
20. Leirós GJ, Ceruti JM, Castellanos ML, Kusinsky AG, Balañá ME. Androgens modify Wnt agonists/antagonists expression balance in dermal papilla cells preventing hair follicle stem cell differentiation in androgenetic alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2017;439:26-34.
21. Inui S, Itami S. A newly discovered linkage between proteoglycans and hair biology: decorin acts as an anagen inducer. *Exp Dermatol* 2014;23:547-8.
22. Paus R, Arck P, Tiede S. (Neuro-)endocrinology of epithelial hair follicle stem cells. *Mol Cell Endocrinol* 2008;288:38-51.
23. Paus R, Langan EA, Vidali S, Ramot Y, Andersen B. Neuroendocrinology of the hair follicle: principles and clinical perspectives. *Trends Mol Med* 2014;20:559-70.
24. du Cros DL, LeBaron RG, Couchman JR. Association of Versican with dermal matrices and its potential role in hair follicle development and cycling. *J Invest Dermatol* 1995;105:426-31.
25. Rahmani M, Wong BW, Ang L, Cheung CC, Carthy JM, Walinski H, et al. Versican: signaling to transcriptional control pathways. *Can J Physiol Pharmacol* 2006;84:77-92.
26. Feng M, Yang G, Wu J. Versican targeting by RNA interference suppresses aggregative growth of dermal papilla cells. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:77-84.
27. Kishimoto J, Ehama R, Wu L, Jiang S, Jiang N, Burgeson RE. Selective activation of the versican promoter by epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7336-41.
28. Jo SJ, Kim JY, Jang S, Choi SJ, Kim KH, Kwon O. Decrease of versican levels in the follicular dermal papilla is a remarkable aging-associated change of human hair follicles. *J Dermatol Sci* 2016;84:354-7.
29. Soma T, Tajima M, Kishimoto J. Hair cycle-specific expression of versican in human hair follicles. *J Dermatol Sci* 2005;39:147-54.
30. Hatano S, et al. Versican A-subdomain is required for its adequate function in dermal development. *Connect Tissue Res* 2017;10:1-13. DOI: 10.1080/03008207.2017.1324432

31. Coulson-Thomas VJ, Gesteira TF, Esko J, Kao W. Heparan sulfate regulates hair follicle and sebaceous gland morphogenesis and homeostasis. *J Biol Chem* 2014;289:25211-26.
32. Contreras HR. Sindecanos: Su potencial uso diagnóstico y pronóstico en cáncer de próstata. *Rev Médica Chile* 2010;138:95-101.
33. Richardson GD, Fantauzzo KA, Bazzi H, Määttä A, Jahoda CAB. Dynamic expression of syndecan-1 during hair follicle morphogenesis. *Gene Expr Patterns GEP* 2009;9:454-60.
34. Averbeck M, Kuhn S, Bühligen J, Götte M, Simon JC, Polte T. Syndecan-1 regulates dendritic cell migration in cutaneous hypersensitivity to haptens. *Exp Dermatol* 2017; DOI:10.1111/exd.13374
35. Bass MD, Williamson RC, Nunan RD, Humphries JD, Byron A, Morgan MR, et al. A syndecan-4 hair trigger initiates wound healing through caveolin- and RhoG-regulated integrin endocytosis. *Dev Cell* 2011;21:681-93.
36. Erling T, Wadstein J, Thom W, Kingsley D. Treatment of Hair thinning and hair ageing with specific lectican and leucine proteoglycans. A review. *J Appl Cosmetol* 2014;32:105-115. Disponible en: https://static7.enetural.com/static/journal_of_applied_cosmetology1_26791.pdf
37. Rivera R, Guerra-Tapia A. Manejo de la alopecia androgénica en mujeres posmenopáusicas. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:257-61.
38. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2010;162:786-9.
39. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Alopecia androgénica masculina y factores de riesgo cardiovascular: estudio de casos y controles. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:248-56.
40. Gopinath H, Upadya GM. Metabolic syndrome in androgenic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82:404-8.
41. Sayed El, Abdallah MA, Aly DG, Khater NH. Association of metabolic syndrome with female pattern hair loss in women: A case-control study. *Int J Dermatol* 2016;55:1131-7.
42. Sanke S, Chander R, Jain A, Garg T, Yadav P. A Comparison of the hormonal profile of early androgenetic alopecia in men with the phenotypic equivalent of polycystic ovarian syndrome in women. *JAMA Dermatol* 2016;152:986-91.
43. Garnacho-Saucedo G, Salido Vallejo R, Álvarez López MÁ, Moreno Giménez JC. Estudio y tratamiento de los efluvios. *Piel* 2012;27:511-20.
44. Abecassis-Cotta S. Alopecia areata y otras alopecias adquiridas (salvo las cicatrizales y androgénicas). *EMC-Dermatol* 2010;44:1-16.
45. Thom E. Stress and the Hair Growth cycle: Cortisol-induced hair growth disruption. *J Drugs Dermatol JDD* 2016;15:1001-4.
46. Shin H, Choi S-J, Cho A-R, Kim DY, Kim KH, Kwon O. Acute stress-induced changes in follicular dermal papilla cells and mobilization of mast cells: implications for hair growth. *Ann Dermatol*. 2016; 28: 600-6.
47. Esposito P, Chandler N, Kandere K, Basu S, Jacobson S, Connolly R, et al. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:1061-6.
48. Oh J-H, Kim YK, Jung J-Y, Shin J, Kim KH, Cho KH, et al. Intrinsic aging- and photoaging-dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin. *J Dermatol Sci* 2011;62:192-201.
49. Carrino DA, Calabro A, Darr AB, Dours-Zimmermann MT, Sandy JD, Zimmermann DR, et al. Age-related differences in human skin proteoglycans. *Glycobiology* 2011;21:257-68.
50. Nomura Y. Structural change in decorin with skin aging. *Connect Tissue Res* 2006;47:249-55.
51. Carrino DA, Sorrell JM, Caplan AI. Age-related changes in the proteoglycans of human skin. *Arch Biochem Biophys* 2000;373:91-101.
52. Gueniche A, Castiel-Higounenc I. Efficacy of glucosamine sulphate in skin ageing: Results from an *ex vivo* anti-ageing model and a clinical trial. *Skin Pharmacol Physiol* 2017;30:36-41.
53. Lee DH, Oh J-H, Chung JH. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. *J Dermatol Sci* 2016;83:174-81.

EVALUACIÓN

1. Los proteoglicanos son parte constituyente de:
 - a) retículo endoplásmico y membranas celulares
 - b) membranas celulares y matriz extracelular
 - c) matriz extracelular y epitelio escamoso
 - d) tejido conectivo y membranas nucleares

2. ¿Cuál es la función de los proteoglicanos en el espacio intracelular?
 - a) modulan vías de transcripción y factores de crecimiento
 - b) son componentes de los microtúbulos del citoesqueleto
 - c) fijan proteasas intracelulares
 - d) forman proteínas solubles con factores de crecimiento
3. La interacción de los proteoglicanos con los factores de crecimiento facilita:
 - a) el cambio conformacional de los receptores de membrana
 - b) la modificación de las vías de transcripción
 - c) la activación de los zimógenos
 - d) la formación de un *pool* de reserva
4. La falta de expresión de SDC-1 en modelos murinos acentúa:
 - a) la migración de células presentadoras de antígenos a ganglios regionales
 - b) la activación de CD4, CD8 y células presentadoras de antígenos
 - c) la sobreexpresión del factor de crecimiento de fibroblastos
 - d) la migración de células de Langerhans al sitio de contacto
5. Algunos de los efectos de los proteoglicanos como tratamiento de la alopecia androgénica pueden fundamentarse en:
 - a) su actividad inhibitoria de la 5 α -reductasa
 - b) el entrecruzamiento con moléculas de dihidrotestosterona
 - c) la formación de un eje cruzado decorino-TFG- β 1
 - d) la disminución de las concentraciones de andrógenos en la papila
6. El efluvio anágeno agudo por quimioterapia con agentes citotóxicos está relacionado con la expresión de:
 - a) VEGF
 - b) EGFR
 - c) Wnt
 - d) PDGF
7. El estrés intrínseco e extrínseco estimula la liberación de cortisol por las glándulas suprarrenales. ¿Qué papel juegan los proteoglicanos con este eje neuroendocrino?
 - a) inhiben la liberación de histamina secundaria a la liberación de hormona liberadora de corticotropinas
 - b) bloquean la liberación de ACTH
 - c) reducen los efectos del cortisol en el promontorio y la papila
 - d) estimulan los efectos antiinflamatorios del cortisol
8. Entre algunas de las vías antagónicas del folículo piloso se encuentra DKK-1, que inhibe la activación de Wnt- β -catenina. ¿Qué relación guarda la activación de esta vía inhibitoria con los proteoglicanos?
 - a) bloquea la transducción de señales DKK-1 dependientes
 - b) estimula la vía Wnt al inducir la acumulación de β -catenina
 - c) tiene relación directa con la disminución de versicano
 - d) tiene relación indirecta con el aumento de versicano
9. Los proteoglicanos se consideran guardianes de la matriz extracelular por sus efectos en:
 - a) la angiogénesis tumoral a nivel de VEGF
 - b) la internalización de EGFR y ErbB2/Neu
 - c) la disminución de la expresión de p53
 - d) la disminución de la migración de células tumorales por bloqueo de ICAM1

10. La pérdida de la capacidad higroscópica del AH en pieles fotoexpuestas se atribuye principalmente a:
- a) el aumento de AH en pieles con elastosis
 - b) el acúmulo de glucosaminoglicanos y la elastorrexis
 - c) la disminución del componente celular productor de AH
 - d) el menor peso molecular del AH por fragmentación

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2017 a la siguiente dirección electrónica:

articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 31 de enero de 2018.