

Alopecia androgénica y microinflamación

YANN F. MAHÉ, JEAN-FRANÇOIS MICHELET, NELLY BILLONI, FRANÇOISE JARROUSSE, BRUNO BUANI, STEPHANE COMMO, DIDIER SAINT-LÉGER, BRUNO A. BERNARD

Grupo de Investigación Biológica sobre el Cabello, L'Oreal, Clichy, Francia

Introducción

Actualmente, la alopecia androgénica (AGA) se considera como una alteración del crecimiento del cabello y/o un envejecimiento prematuro de la unidad pilosebácea, que tiene una etiología multifactorial e incluso poligénica (1). El hecho de que la tasa de éxito del tratamiento con antihipertensivos o con reguladores del metabolismo androgénico supere escasamente el 30% indica que deben investigarse otros sistemas terapéuticos. En varios estudios independientes se ha sugerido últimamente y de forma progresiva la implicación de varios activadores de la inflamación en la etiología de la AGA (2-11). Actualmente, se sospecha que puede haber una fibroplasia de la vaina dérmica que rodea al folículo piloso, que puede ser el proceso terminal que origina la miniaturización e involución de la unidad pilosebácea en la AGA (2-8). En este trabajo revisamos las observaciones que subrayan la posible participación de un proceso lento, silencioso y no doloroso en la AGA. Puesto que pensamos que no debería confundirse con un proceso inflamatorio clásico, hemos llamado a este proceso microinflamación. En un estudio anterior se observó la presencia de un infiltrado inflamatorio de células mononucleares y linfocitos en cerca del 50% de las muestras de cuero cabelludo estudiadas (2).

En un estudio realizado por Jaworsky et al (3) se ha confirmado que en AGA hay un infiltrado inflamatorio de linfocitos T activados y macrófagos en el tercio superior de los folículos pilosos en regiones de alopecia de transición (es decir, que se caracterizan por una alopecia progresiva activa). En este estudio también se ha demostrado la incidencia de fibrosis en la vaina perifolicular, junto con la desgranulación de los mastocitos de la adventicia folicular. La miniaturización de los folículos pilosos se asoció con un depósito de las llamadas "serpentinillas de colágeno o tejido conectivo" por debajo del

folículo (2,7), así como un aumento de 2 a 2,5 veces de la vaina dérmica folicular, que está compuesta de fibras de colágeno empaquetadas de forma densa (3). Este engrosamiento de la vaina dérmica en zonas de progresión de AGA se ha observado también en nuestro laboratorio, mediante tinción inmunohistoquímica (figura 1).

En estudios de secciones horizontales de biopsias de cuero cabelludo se indica que la llamada fibrosis perifolicular es generalmente leve y consiste en unas capas laxas y concéntricas de colágeno fibrótico, que debe distinguirse de la alopecia cicatricial (4). No está claro si la fibrosis observada en las serpentinillas foliculares (estelas o bandas fibrosas) es permanente y/o altera el crecimiento inferior de los folículos pilosos anágenos. Sólo el 55% de los varones con AGA y microinflamación han experimentado un nuevo crecimiento del cabello en respuesta al tratamiento con minoxidil, que fue menor del 77% que presentaron los pacientes sin signos de inflamación (4), lo que indica, hasta cierto punto, que la microinflamación perifolicular puede ser responsable de algunos casos de AGA en hombres que no responden al tratamiento con minoxidil (4). En otro estudio realizado con 412 pacientes (193 hombres y 219 mujeres) se confirmó la presencia de un grado importante de inflamación y fibrosis, al menos, en el 37% de los casos de AGA (5).

La localización superior del infiltrado cerca del infrainfundíbulo (2-7) distingue claramente la AGA de la alopecia areata (AA), caracterizándose esta última por infiltrados en el bulbo y la zona de la papila dérmica (12).

El objetivo de esta revisión es determinar la localización y cronología del proceso de microinflamación dentro de la fisiopatología compleja de la unidad pilosebácea humana, con el fin de mejorar los posibles tratamientos para la reducción o prevención del desarrollo de la AGA.

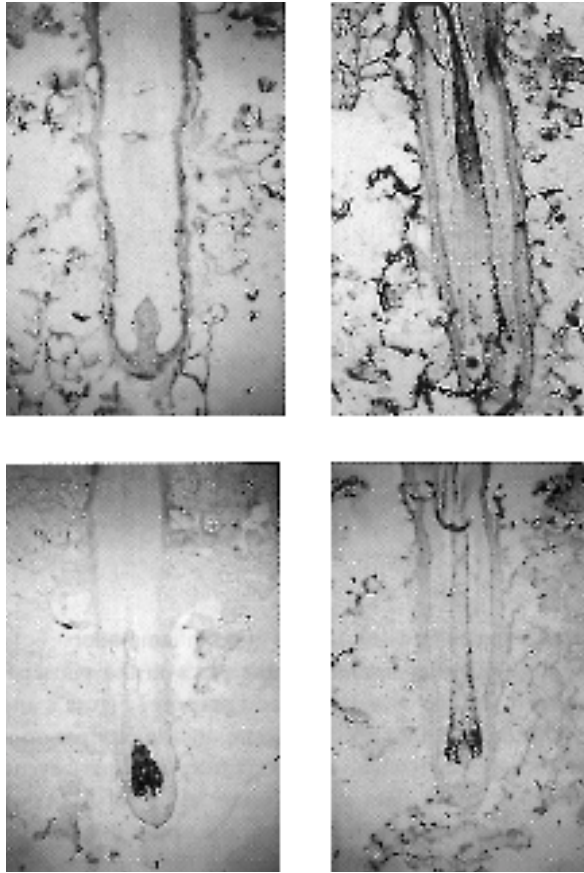


Figura 1. Inmunotinción (anticuerpo monoclonal de colágeno 1) de folículos pilosos humanos y una región no alopécica (izquierda) o de una zona de alopecia de transición (derecha). Obsérvese el engrosamiento de la vaina dérmica externa en el folículo piloso de la zona de transición, en comparación con el folículo piloso normal.

■ Microinflamación del folículo piloso

Clásicamente, cualquier proceso inflamatorio se considera debido a un mediador principal o a una vía central. Dicha visión multifactorial se ha explicado históricamente por el esquema famoso de la interleucina 1 (IL-1) desarrollado por Oppenheim et al (13), que todavía es válida después de 13 años. De hecho, hay muchas sustancias inflamatorias que actúan por medio de una cascada amplia que ejerce múltiples efectos, y que afecta a células, enzimas, moléculas de adhesión y otros mecanismos biológicos. La identificación de los efectos de los factores aislados sólo es parte del problema; puede ser más importante determinar cuándo y dónde participan los factores individuales en esta secuencia compleja.

La vía del ácido araquidónico (aa)

Esta vía ya se ha identificado claramente y se han desarrollado varios fármacos inhibidores antiinflamatorios que actúan sobre este aspecto de la inflamación y se han evaluado clínicamente (14-17). Una vez que el áci-

do araquidónico se libera de los fosfolípidos de la membrana celular, por medio de la fosfolipasa A₂ (18,19), se metaboliza por medio de un equilibrio complejo entre dos familias de enzimas, que generan prostaglandinas (PG) (por medio de la acción de las PGH-sintetasas [PGHS] o leucotrienos y ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE) (por medio de la acción de las lipoxigenasas) (20) (ver figura 2). Vane (16) desarrolló un gran avance en el conocimiento de los papeles respectivos de estas dos familias de enzimas cuando propuso, hace un cuarto de siglo, que la aspirina ejercía su efecto terapéutico inhibiendo la síntesis de las PG. Desde ese momento, se ha descubierto y se ha clonado una segunda isoforma de PGHS (PGHS-2) (21,22). Se definió como "PGHS inflamatoria" y es capaz de producir grandes cantidades de PG en respuesta a citoquinas proinflamatorias que activan su gen por la vía de la transcripción (23). A pesar de esta distribución de papeles entre las dos isoformas, indicando la necesidad de un blanco más específico para la isoenzima PGHS-2, que tiene un mayor efecto productor de PG (14,15,24), en observaciones recientes de PGHS-1 y PGHS-2 de ratones *knock-out* se indicó que, aunque no se esperaba, PGHS-2 puede contribuir también en cierto grado a la citoprotección celular (25,26).

En el folículo piloso humano, igual que en la piel normal, se demostró que PGHS-1 era la isoforma de PGHS que se expresaba principalmente en la papila dérmica (27). Además, minoxidil (fármaco de referencia que estimula nuevo crecimiento del cabello) activa a PGHS-1 y PGHS-2 *in vitro*. En fibroblastos de papila dérmica cultivados *in vitro*, esta activación produjo un aumento del 30% de PGE₂ en comparación con el valor normal (27) (Tabla 1). Esta activación de PGHS se confirmó indirectamente por otros autores (28). Igualmente, la estimulación de la transcripción de PGHS-2 por IL-1 produjo un aumento de cinco veces de la producción de PGE₂ en los fibroblastos de la papila dérmica en cultivos *in vitro* (ver Tabla 1). Por esto, parece que las estrategias que actúan sólo sobre este aspecto pueden ser negativas, puesto que también reducen el valor normal (citoprotector) de las PG necesarias para la homeostasis celular (27).

Por ejemplo, *in vivo*, el inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa indometacina inhibe el crecimiento nuevo de cabello en el modelo C57/B16 (29). Por el contrario, se espera que un inhibidor selectivo de PGHS-2 pueda ser útil (Parnham (17) hace una revisión de los inhibidores selectivos de PGHS-2).

Otro procedimiento podría ser inhibir la generación de los metabolitos de la lipoxigenasa. De hecho, recientemente se ha localizado una actividad 5-lipoxigenasa (5-Lox) en las células de Langerhans (30), que son consideradas como centinelas móviles que pertenecen en la primera línea de defensa epidérmica frente a antígenos epicutáneos (31). La hibridación *in situ* demostró que había células que contenían ARN mensajero (ARNm) de 5-Lox en la vaina externa de la raíz y en el

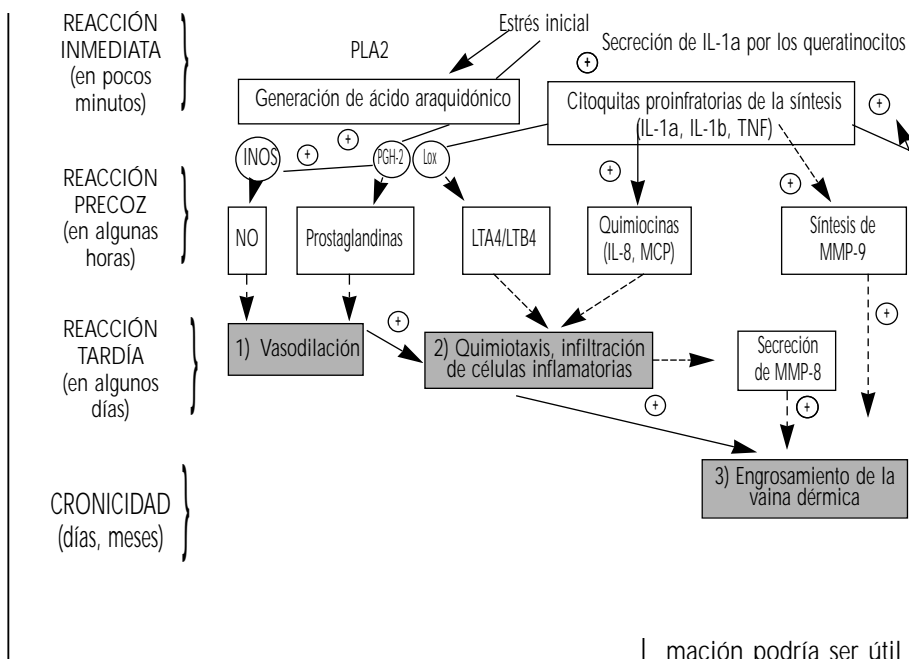


Figura 2. Vías inflamatorias clásicas (descripción no exhaustiva). Obsérvese las interacciones sinérgicas entre la vía de los aa y la vía de las citoquinas proinflamatorias.

Tabla 1

Comparación de la intensidad de producción de PGE₂ a través de una señal citoprotectora (inducida por minoxidil) o inflamatoria (inducida por IL-1)

Señal	PGE ₂ (pg/mL); media ± DE
Control no estimulado	189 ± 35
Minoxidil (50 µm)	249 ± 87 (+32%)*
IL-1a (25 ng/mL)	1065 ± 124 (+533%)

Cultivos primarios de fibroblastos de la papila dérmica se estimularon durante 18 horas con minoxidil (50 µm) o IL-1a (25 ng/ml). Se recogieron los sobrenadantes y se analizó en ellos la producción de PGE₂, usando un inmunoensayo enzimático, *p<0,001.

compartimento epitelial de las glándulas sebáceas (31). Esta enzima es responsable de la producción de leucotrienos, como LTA₄ (31), y, como consecuencia, de la generación de LTB₄ (30) a través de la acción de la LTA₄-hidrolasa (32). LTB₄ se considera a la vez un quimioatrayente directo (33) y un inductor de la quimiocina selectiva de neutrófilos IL-8 (34).

Por tanto, considerando la cascada del aa, podríamos imaginar que un inhibidor de la lipoxigenasa o un inhibidor selectivo de PGHS-2 o a ambos podrían ser beneficiosos frente a AGA. Puesto que la vía del aa participa precozmente en el proceso inflamatorio, como se muestra en la figura 2, actuar sobre este aspecto de la infla-

mación podría ser útil para reducir la activación de la cascada del complemento, la agregación plaquetaria y la vasodilatación, así como la quimiotaxis inespecífica, con la consiguiente alteración, hasta cierto grado, de la extravasación celular (35). Además, también se han detectado en la unidad pilosebácea otras lipoxigenasas, como 12-Lox (36).

Por tanto, realmente el crecimiento del cabello está controlado -parcialmente- por un delicado equilibrio entre las dos vías competitivas del metabolismo de los aa.

Además, debido a la complejidad y a los numerosos pasos de las vías inflamatorias (ver figura 2), algunos otros aspectos de la inflamación permanecen inalterados por la regulación selectiva de la vía de los aa, lo que indica que actuar sólo sobre este aspecto metabólico podría ser suficiente para inhibir la infiltración de las células inflamatorias *in vivo*.

La zona de microinflamación de citocinas/quimiocinas

¿Por qué la microinflamación tiene lugar en la unidad pilosebácea? y ¿cuáles son sus ventajas y objetivos? En las figuras 2 y 3 se observa, en una secuencia simplificada, que la inflamación es un proceso con múltiples pasos que puede comenzar a partir de un episodio inicial. Analicemos las pistas de la "escena del crimen" de AGA: observamos un infiltrado perifolicular en la parte superior del folículo cerca del infundíbulo (2-7). Esto indica que el episodio inicial que origina el desencadenamiento de la inflamación puede producirse cerca del infundíbulo (3,7). Este punto de vista está avalado por una mejoría del aspecto inflamatorio de AGA en un estudio piloto con una loción antimicrobiana (7). Podríamos suponer que algunos microorganismos que habitan en el cuero cabelludo, como la "triada" (especies de *Propionibacterium*, *Staphy-*

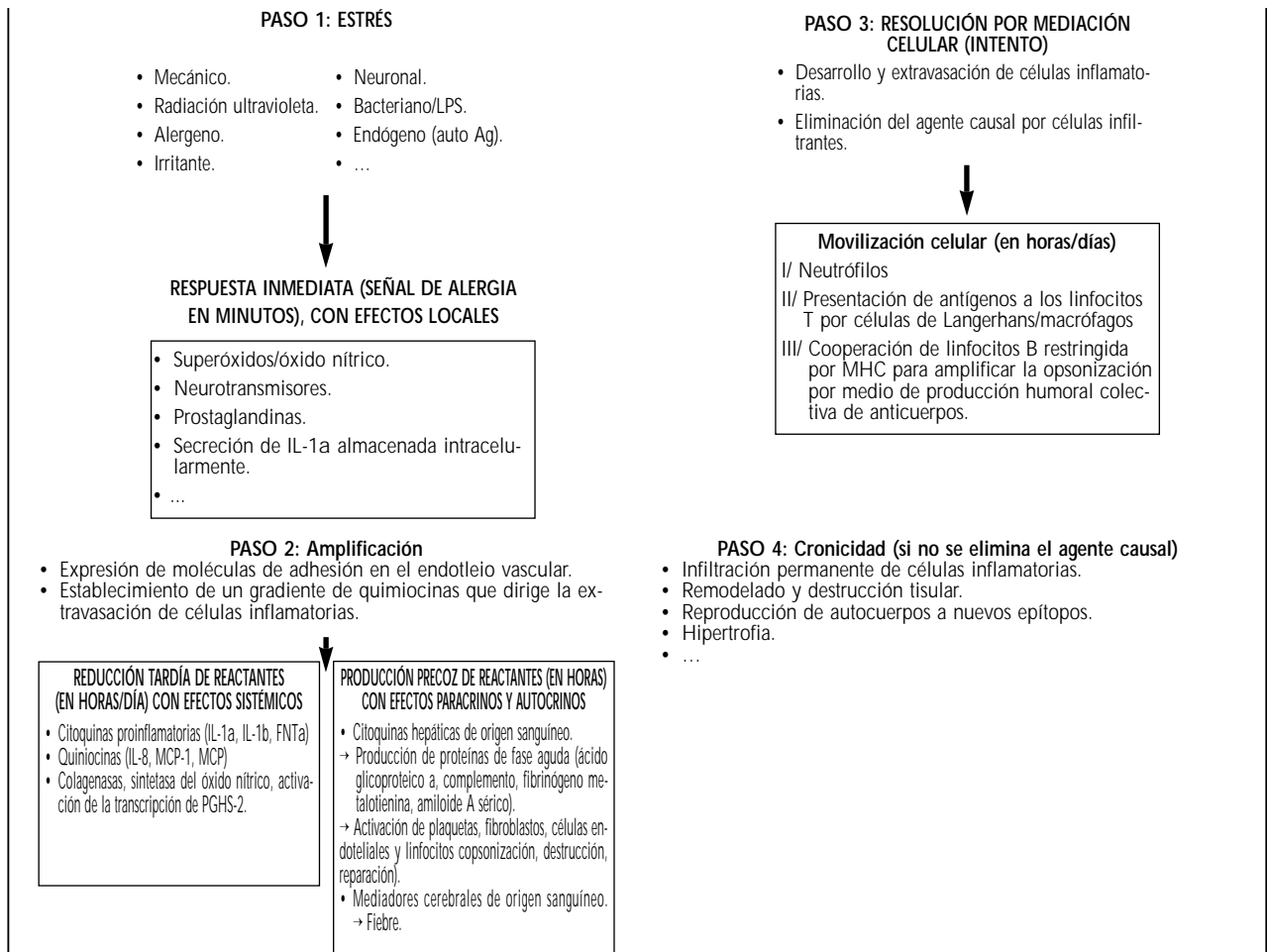


Figura 3. Estadios múltiples del proceso inflamatorio clásico.

lococcus y *Malassezia ovalis*) u otros miembros de la flora transitoria podrían participar en este proceso inflamatorio complejo (7). La presencia de porfirinas (producidas por especies de *Propionibacterium*) en el conducto pilo-sebáceo del 50% de los pacientes con AGA (y sólo en el 12% de los sujetos control), que son capaces de inducir la producción de un factor quimiotáctico del complemento (C5), se considera un posible cofactor de estrés inflamatorio inicial (6,7). Los queratinocitos también parecen responder en pocos minutos al estrés químico, a los polucionantes, a la radiación ultravioleta o incluso al estrés mecánico (37).

No sólo se producen especies oxigenadas con radicales libres (38), NO (39), prostaglandinas e histamina (40), sino que también se libera IL-1a almacenada intracelularmente (37,41) (ver la figura 2 y el paso 1 de la figura 3). Esta citoquina proinflamatoria (así como IL-1b, que se une al mismo receptor) es capaz de inhibir el crecimiento de folículos pilosos aislados en cultivos *in vitro* (9-11). Esta inhibición de la elongación del cabello humano y de la supervivencia, dependiente de la concentración, indica una sensibilidad elevada a IL-1 del folículo aislado en cultivos *in vitro* [(IC₅₀=10 pg/ml (11)]. *In vivo*, los ratones transgénicos que sobreexpresan IL-1a

en la epidermis basal y en la vaina externa de la raíz de los folículos pilosos de todo su cuerpo muestran un fenotipo cutáneo que se caracteriza por una escasez espontánea de cabello (42). Como respuesta a una señal de IL-1, los queratinocitos adyacentes, que expresan receptores de IL-1, comienzan la transcripción de genes que responden a IL-1 (41) (figura 3, paso 2). *In vitro*, seis horas después de la estimulación de IL-1, se produce la cascada de activación de la transcripción en folículos pilosos humanos (11). Por tanto, los ARNm que codifican a IL-1b, al factor de necrosis tumoral a (FNTa), por una parte, y los genes específicos de las quimiocinas, como IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y MCP-3 (mediadores del reclutamiento de neutrófilos y macrófagos), por otra parte, están sobrerregulados en el compartimento epitelial del folículo piloso humano (11). Otras células adyacentes, como los fibroblastos, están también preparadas para responder a dicha señal proinflamatoria (43). Como resultado de esta amplificación, las moléculas de adhesión selectiva originadas en las células sanguíneas están sobrerreguladas en los capilares de la zona de inflamación (44,45) (figura 3, fase 3). Esta sobrerregulación de la adhesión a las células endoteliales vasculares, junto con el gradiente de quimiocinas, es

necesaria para dirigir la migración transendotelial durante la inflamación aguda (46).

El reclutamiento de esta primera línea de defensa celular móvil, en la que se incluyen neutrófilos [a través de la acción de IL-8 (47)] puede ser simultánea a la replicación de linfocitos T y células de Langerhans (probablemente, al menos en parte, a través de la acción de MCP-1) (46). Después de la detección y procesamiento del antígeno una vez localizado (48), las células de Langerhans podrían presentarlo a los nuevos linfocitos T infiltrantes y, también, como se demostró recientemente *in vitro* (49), a los linfocitos B que, como consecuencia, proliferan, produciendo anticuerpos específicos frente al antígeno identificado (50) (figura 3, paso 3).

Alternativamente, los queratinocitos de la piel, que pueden también tener capacidad de presentar antígenos, podrían inducir teóricamente la proliferación de linfocitos T en respuesta a los antígenos bacterianos (51). Estos antígenos, una vez que han sido "etiquetados", se destruyen selectivamente por macrófagos, células de Langerhans o células asesinas naturales (natural killer) infiltrantes (50,52). En muchas ocasiones, sin embargo, el agente causal persiste, lo que permite que se mantenga la inflamación (figura 3, paso 4). Esto corresponde parcialmente a la situación que ha sido descrita en la zona de progresión en un tercio de los casos de alopecia: los linfocitos T infiltrados, junto con mastocitos y macrófagos, localizados en la vaina dérmica adventicia perifolicular superior, perpetúan un estado inflamatorio local (2-7). Esta fase de inflamación generalmente produce un remodelado tisular, en el que pueden desempeñar un papel activo las colagenasas, por ejemplo, las metaloproteinasas de la matriz (MMP)-9 (activadas mediante transcripción por citoquinas proinflamatorias) o las MMC-8 (producidas directamente por las células infiltrantes) (53-55). Por tanto, se sospecha que las colagenasas contribuyen a originar cambios tisulares y a la llamada "fibrosis perifolicular" mediante "preparación" de la matriz celular y de las membranas basales para la adhesión de los macrófagos y linfocitos T. De este modo, este marco facilita la liberación de las citocinas ancladas a la membrana, como el FNTa (55). Otros factores, como el MCP-1, parecen contribuir directamente a la fibrosis orgánica, en un modelo experimental de inflamación renal (56). Como el MCP-1, junto con otras quimiocinas, se expresa en los folículos pilosos humanos *in vitro* (11), así como en los conductos ecrinos de las glándulas sebáceas *in vitro* (57), puede también participar activamente en la progresión de la fibrosis perifolicular detectada en AGA (2-6). El desarrollo de fibrosis perifolicular puede así parecer una señal del desequilibrio entre en las vías pro y antiinflamatorias.

Relaciones entre la inflamación y la esteroidogénesis: el eslabón perdido

No existe ninguna duda de que los andrógenos son los reguladores fundamentales de la pérdida del cabello. Recientemente, se ha demostrado que la testosterona inhibía el crecimiento y los queratinocitos de la vaina externa de la raíz sólo cuando se cocultivan con células de la papila dérmica derivadas del cuero cabelludo calvo de un macaco adulto (58), lo que refuerza la hipótesis de que los andrógenos influyen en el crecimiento del cabello por medio de la papila dérmica (59). El metabolito potente de la testosterona (5-hidroxitestosterona, 5-DHT) se considera como el "culpable" (60). La 5-DHT se genera a partir de la testosterona, con mediación de la actividad de la 5a-reductasa (5a-R). Se han identificado y clonado dos formas activas de 5a-R, que difieren en la zona de distribución tisular y en el pH óptimo para la actividad enzimática (62-63). Mientras que la isoforma tipo II se considera como la principal isoenzima de los tejidos genitales (61), se considera que la isoforma tipo I es la que se expresa principalmente en la piel y en la unidad pilosebácea (64,65).

La isoforma II, sin embargo, se ha detectado recientemente en la vaina interna de la raíz de la unidad pilosebácea por inmunohistoquímica (66,67), *northern blotting* (67) y por la dependencia del pH de la afinidad enzimática óptima (67). Por tanto, la contribución de ambas isoformas a la regresión de la unidad pilosebácea es todavía materia de debate. Recientemente, en un estudio clínico en el que se utilizó finasterida, un fuerte inhibidor de 5a-RII (e inhibidor débil de 5a-RI) se demostró que la intervención en el metabolismo de los andrógenos podría, en cierto grado, regular la progresión de AGA, cuando el fármaco se administra por vía oral (68), pero no por vía tópica (69). Después de la ingestión oral, se observó un aumento del crecimiento del cabello, que se asoció con una reducción drástica de las concentraciones séricas de 5-DHT, que corresponden a las observadas en los castrados (68). A pesar de dicha reducción de las concentraciones circulantes de 5-DHT, algunos individuos (60-70%) no respondieron a este tratamiento (10,12), lo que indica nuevamente que la disregulación simple de la síntesis de 5-DHT o un polimorfismo genético de los genes de 5-DHT no es responsable de todos los casos de AGA y que debe considerarse la posibilidad de que ésta tenga una etiología poligénica (1).

Por esto, hasta la fecha, la única relación clara que puede establecerse entre el metabolismo de los andrógenos y el proceso inflamatorio complejo es la producción sebácea que se controla por los andrógenos (70). Puesto que el sebo alberga una gran cantidad de microorganismos que utilizan los lípidos como nutrientes, no puede excluirse que al menos en algunos individuos, el metabolismo de los andrógenos podría facilitar la colonización del infundíbulo sebáceo y de los conductos sebáceos por algunos microor-

ganismos que pueden participar en los primeros pasos de la inflamación de la unidad pilosebácea.

Hipótesis de trabajo

Proponemos aquí algunas hipótesis de trabajo que no niegan que haya un desequilibrio androgénico hereditario que contribuya a la AGA (60), sino que intentan integrar los aspectos microinflamatorios de la alopecia que no se han tenido en cuenta en la compleja etiología de esta enfermedad. Por otra parte, la síntesis excesiva de 5-DHT local y/o endocrina, exacerbada genéticamente, origina un aumento de tamaño de la glándula sebácea (2,60); como consecuencia, algunos cueros cabelludos pueden ofrecer nichos más confortables para albergar a los microorganismos proinflamatorios mencionados anteriormente (6,7). Por otra parte, el desequilibrio y el metabolismo de los andrógenos pueden exacerbarse localmente por citoquinas proinflamatorias. Por ejemplo, los fibroblastos gingivales parecen modificar su metabolismo androgénico, por medio de la acción de algunos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (FCE), el factor de transformación del crecimiento b (FTC-b) y las citoquinas proinflamatorias IL-1 y FNTa (71). Por tanto, podemos especular que, una vez que se ha desencadenado el proceso inflamatorio, el mecanismo androgénico de la alopecia podría ampliarse localmente. Esta sobreexpresión del metabolismo androgénico por citoquinas proinflamatorias permanece, sin embargo, sin establecerse a nivel de la unidad pilosebácea.

Otra hipótesis de trabajo es que en vez de una producción exacerbada de 5-DHT en AGA (o además de

ello) puede producirse una infrarregulación del aspecto antiinflamatorio del metabolismo de los andrógenos (es decir, infrarregulación de glucocorticoides endógenos). Los glucocorticoides sintéticos se consideran como los fármacos más potentes para neutralizar los procesos inflamatorios de la piel: los glucocorticoides infrarregulan a algunos genes de citoquinas proinflamatorias, como IL-1, FNTa, IL-6, IL-8 y MCP-1 (72).

Los glucocorticoides también regulan la expresión de las lipocortinas (73) y, de esta forma, interfieren precozmente con la generación del aa de los depósitos de la membrana, por inhibición de la actividad de PLA₂ (ver figura 2). Muchos efectos de los glucocorticoides, sin embargo, son independientes de las lipocortinas (74,75). Recientemente, se ha observado una sobreexpresión del inhibidor de NFκB, IκB, que explica la inhibición de la transcripción de iNOS por dexametasona (76). Se podría especular que la vía compleja de la esteroidogénesis, el crecimiento del cabello podría regularse por un desequilibrio entre la tasa de síntesis de los llamados "andrógenos fuertes" (como 5-DHT) y la de los "andrógenos antiinflamatorios" (como los glucocorticoides). Por esto, el desequilibrio androgénico genético de la AGA podría no estar relacionado con un aumento de la actividad 5-αR (1), sino con la alteración de la actividad de otras enzimas de la vía de la esteroidogénesis, que participan en la síntesis de glucocorticoides. Uno de los principales candidatos es la 11b-hidroxisteroide deshidrogenasa (11bHSD), ya que, mediante la técnica RT/PCR, nosotros encontramos una expresión considerable de esta enzima en las células de la papila dérmica (65). Por ejemplo, la 11bHSD inactiva a los glucocorticoides fisiológicos, como la corticosterona o el cortisol, originando metabolitos menos potentes (11-

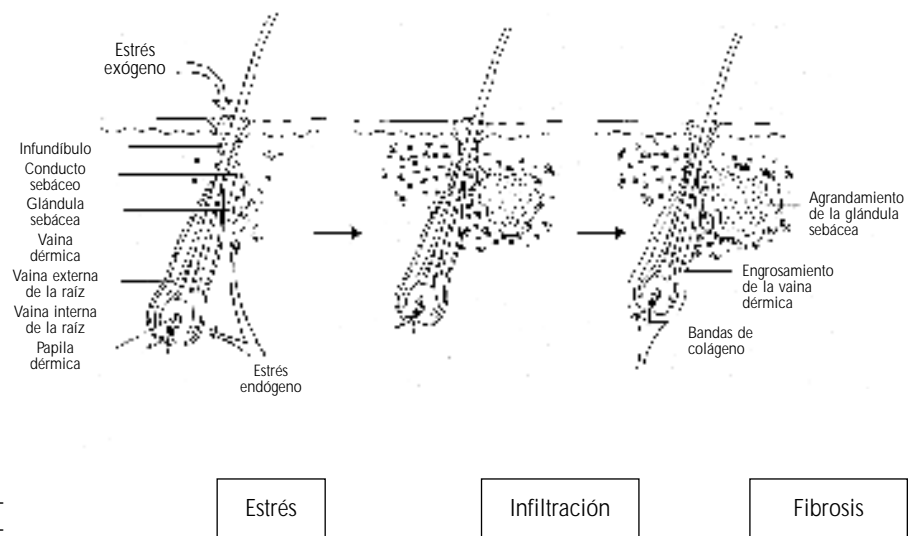


Figura 4. Microinflamación y fibrosis perifolicular en AGA (esquema de recopilación).

dehidrocorticosterona y cortisona, respectivamente), que son incapaces de unirse a los receptores de los glucocorticoides (77). En ratones, sin embargo, la aplicación tópica de dexametasona al 0,05% parecía inhibir la iniciación anagénica del pelaje que se observa normalmente después de una depilación (78).

Por el contrario, en seres humanos, el tratamiento con betametasona durante 19 semanas estimuló el crecimiento de cabello nuevo en pacientes con AGA, lo que indica que los corticosteroides no son intrínsecamente negativos para el crecimiento del cabello del cuero cabelludo en seres humanos (79). Estas observaciones subrayan las diferencias entre el pelaje murino y los folículos pilosos del cuero cabelludo humano, respecto a la regulación del crecimiento. Se desconoce si los glucocorticoides pueden ser beneficiosos para el tratamiento de AGA en seres humanos.

Finalmente, otros miembros de la superfamilia de los receptores nucleares pueden participar en el control de las actividades antiinflamatorias de los folículos pilosos humanos (80), por ejemplo, el receptor de vitamina D (RVD), los receptores de ácido retinoico (RAR) y el receptor de 9-cis-RA, RXR (81,82). Estos tres tipos de receptores se expresan en la unidad pilosebácea (83). Mientras calcitriol estimula el crecimiento de los folículos pilosos humanos y la producción de fibras de cabello *in vitro* en concentraciones relativamente bajas, RA inhibe el crecimiento piloso *in vitro* (83,84) e *in vivo* (85) y un agonista de RXR promueve el crecimiento del cabello *in vitro* (83). De hecho, la vitamina D₃ inhibe, por medio de los RVD, la expresión de IL-8 (86,87) y RA, a través de RAR, activa la expresión de IL-8 (88). Por tanto, podríamos especular que el crecimiento óptimo del cabello también se controla por un delicado equilibrio entre vías dependientes de los RVD y RXR, que, además, influyen en la cascada proinflamatoria de la unidad pilosebácea.

■ Conclusiones

Con nuestra visita a la "escena del crimen" de la AGA hemos conseguido nuevas "pistas" (figura 4). Sabemos ahora que en al menos en un tercio de los casos el

"arma" que produce el daño letal es un proceso microinflamatorio. Sin embargo, algunos factores que están presentes en este marco son los que "empuñan el arma": andrógenos, flora microbiana, estrés endógeno o exógeno, desequilibrio genético y posiblemente otros.

Aunque en el futuro se descubrirán, probablemente, otros sospechosos u otras "armas", no puede excluirse que, en cada individuo, el agente causal, así como la secuencia de episodios y factores combinados puede ser diferente. El número elevado de moléculas que se han considerado como activas y que se han patentado en este campo (89), y su limitada eficacia para ofrecer una cura definitiva y extensa de AGA, confirman que el mecanismo de esta enfermedad es muy complejo. De acuerdo con ello, parece que debido a la complejidad de las múltiples interacciones que participan en las distintas vías inflamatorias (parcialmente descritas en la figura 2), debería desarrollarse una estrategia anti-inflamatoria hacia el efector apropiado y en el momento adecuado. Con este propósito, hemos desarrollado un ensayo simple para evaluar a los individuos con folículos pilosos parcialmente afectados (11). Observamos que en las muestras de cabello caído del 33% de los 116 voluntarios evaluados podrían clasificarse como muy inflamatorias en cuanto a producción espontánea de IL-1a (11). Como consecuencia, la identificación de los "individuos con alopecia inflamatoria" puede ayudar a adaptar la respuesta verdadera a la causa verdadera. Dicho procedimiento selectivo podría ser similar para otros parámetros, como un desequilibrio de la actividad 11bHSD, síntesis de 5-DHT o colonización de los microorganismos. Conocer la diversidad individual también es un requisito importante para valorar adecuadamente las condiciones biológicas que contribuyen a la AGA. Nuestros resultados y una revisión de la literatura indican que la inflamación, con la diversidad que conlleva, es un agente potencialmente activo que debe considerarse en este caso.

■ Agradecimientos

Agradecemos sus comentarios críticos y la colaboración en el manuscrito a Hans Schaefer, Gerhard Nohynek, Michèle Verschoore y Claude Bouillon.

Bibliografía

1. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Genetic analysis of male pattern baldness and the 5 α -reductase genes. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 849-853.
2. Lattanand A, Johnson WC. Male pattern alopecia. A histopathological and histochemical study. *J Cutan Pathol* 1975; 2: 58-70.
3. Jaworsky C, Kligman AM, Murphy GF. Characterisation of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implication for pathogenesis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 239-246.
4. Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimen in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 755-763.
5. Whiting DA. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle aged women. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 899-906.
6. Young JW, Conte ET, Leavitt ML, et

- al. Cutaneous immunopathology of androgenetic alopecia. *J A O A* 1991; 91: 765-771.
7. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N, et al. Improvement in the inflammatory aspect of androgenetic alopecia. A pilot study with an antimicrobial lotion. *J Dermatol Treat* 1996; 7: 153-157.
8. Sperling LC, Winton GB. The transverse anatomy of androgenetic alopecia. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16: 1127-1133.
9. Harmon CS, Nevins TD. IL-1 α inhibits human hair follicle growth and hair fiber production in whole-organ culture. *Lymphokine Citokine Res* 1993; 12: 197-202.
10. Philpott MP, Sanders D, Kealey T. Cultured human hair follicles and growth factors. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 44-45.
11. Mahé YF, Buan B, Billoni N, et al. Pro-inflammatory cytokines cascade in human plucked hair. *Skin Pharmacol* 1996; 9: 366-375.
12. Huld SM, Nutbrown M, Pepall L, et al. Immunohistologic and ultrastructural comparison of the dermal papilla of hair follicle bulb from "active" and "normal" areas of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 673-681.
13. Oppenheim JJ, Kovacs EJ, Matsushima K, et al. There is more than one interleukin-1. *Immunol Today* 1986; 7: 45-56.
14. Frolich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *TIPS* 1997; 18: 30-34.
15. Vane JR, Botting RM. New insight into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflammation Res* 1995; 44: 1-10.
16. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 5: 231-232.
17. Parnham MJ. Selective COX-2 inhibitors. *DN&P* 1997; 10: 182-187.
18. Pruzanski W, Vadas P. Phospholipase A2-a mediator between proximal and distal effectors of inflammation. *Immunol Today* 1991; 12: 143-146.
19. Dennis EA. Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A2. *J Biol Chem* 1994; 269: 13.057-13.060.
20. Maccarone M, Putti S, Agro AF. Nitric oxide donors activate the cyclo-oxygenase and peroxidase activities of prostaglandin H synthase. *FEBS Lett* 1997; 410: 470-476.
21. Miller DB, Munster D, Wasvary JS, et al. The heterologous expression and characterization of human prostaglandin G/H synthase 2 (COX-2). *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201: 356-362.
22. Tazawa R, Xu X-M, Wu KK, et al. Characterization of the genomic structure, chromosomal location and promoter of human prostaglandin H synthase-2 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 190-199.
23. Newton R, Kuitert LME, Bergmann M, et al. Evidence for involvement of [capnu]FK[capbeta] in the transcriptional control of COX-2 gene expression by IL-1 β . *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237: 28-32.
24. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and 2. *J Biol Chem* 1996; 271: 33.157-33.160.
25. Langenbach R, Morham SG, Tian HF, et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995; 83: 483-492.
26. Morham SG, Langenbach R, Loftin CD, et al. Prostaglandin synthase gene 2 disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 1995; 83: 473-482.
27. Michelet JF, Commo S, Billoni N, et al. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation of its hair growth-stimulating activity. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 205-209.
28. Lachgar S, Charveron M, Aries M, et al. Effect of VEGF and minoxidil on the production of arachidonic metabolites by cultured hair, dermal papilla cells. *Eur J Dermatol* 1996; 5: 365-368.
29. Durantoni A, Michelet JF, Bernard BA. Non-invasive and objective hair growth evaluation in the C57/B16 mouse: effect of minoxidil, minoxidil sulfate, indomethacin. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 744 (abstract).
30. Ford-Hutchinson AW, Gresser M, Young RN. 5-Lipoxygenase. *Ann Rev Biochem* 1994; 63: 383-417.
31. Spanbroek R, Stark HJ, Janben-Timmen U, et al. 5-Lipoxygenase expression in Langerhans cells of normal human epidermis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 663-668.
32. Iversen L, Svendsen M, Kragballe K. Cyclosporin A down-regulates the LTA α hydrolase level in human keratinocyte culture. *Acta Derm Venereol (Stockh.)* 1996; 76: 424-428.
33. Green CM, Ferguson J, McLeod TM, et al. Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in response to leukotrienes B4 in treated and untreated psoriasis. *Dermatologica (Switzerland)* 1989; 178: 20-22.
34. McCain RW, Holden EP, Blackwell TR, et al. Leukotriene B4 stimulates human polymorphonuclear leukocytes to synthesize and release interleukin-8 in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 651-657.
35. Rang HP, Dalle MM, eds. *Pharmacology*, 2nd edn. London: Churchill Livingstone Press, 1991: 262-264.
36. Baer AN, Green FA. Fatty acid oxygenase activity of human hair roots. *J Lipid Res* 1993; 34: 1505-1514.
37. Lee RT, Briggs WH, Cheng GC, et al. Mechanical deformation promotes secretion of IL-1 α and IL-1 receptor antagonist. *J Immunol* 1997; 159: 5084-5088.
38. Trenam CW, Blake DR, Morris CJ. Skin inflammation: reactive oxygen species and the role of iron. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 675-682.
39. Ialenti A, Iannaro A, Moncada S, et al. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1992; 211: 177-182.
40. Hruza LL, Pentlan AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 35-41.
41. Kupper TS, Groves RW. The interleukin-1 axis and cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 62-66.
42. Groves RW, Mizutani H, Kieffer JD, et al. Inflammatory skin disease in transgenic mice that express high levels of interleukin-1 α in basal epidermis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11.874-11.878.
43. Smith RS, Smith TJ, Bleden TM, et al. Fibroblasts as sentinel cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation. *Am J Pathol* 1997; 151: 317-322.

44. Pober JS, Bevilacqua MP, Mendrick L, et al. Two distinct monokines, interleukin-1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells. *J Immunol* 1986; 136: 1680-1687.
45. Mackay CR, Imhof A. Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today* 1993; 14: 99-102.
46. Huber AR, Kunkel SL, Todd RF, et al. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8. *Science* 1991; 254: 99-102.
47. Nakamura K, Williams IR, Kupper TS. Keratinocyte-derived monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1): analysis in a transgenic model demonstrates that MCP-1 can recruit dendritic and Langerhans cells to skin. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 635-643.
48. Hoffman M. Antigen processing: new pathway discovered. *Science* 1992; 255: 1214-1215.
49. Dubois B, Vanbervliet B, Fayette J, et al. Dendritic cells enhance growth and differentiation of CD40-activated B lymphocytes. *J Exp Med* 1997; 185: 941-951.
50. Brent L. Immune response. In: Roit IM, Delves PJ, eds. *Encyclopedia of Immunology*. London: Academic Press, 1992: 756-759.
51. Nickoloff BJ, Turka LA, Mitra RS, et al. Direct and indirect control of T cell activation by keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 25-29.
52. Berek C. Humoral immunity. In: Roit IM, Delves PJ, eds. *Encyclopedia of Immunology*. London: Academic Press, 1992: 700-702.
53. Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991; 5: 2145-2154.
54. Goetzl EJ, Banda MJ, Leppert D. Matrix metalloproteinases in immunity. *J Immunol* 1996; 156: 1-4.
55. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997; 74: 111-122.
56. Lloyd ML, Minto AW, Dorf ME, et al. RANTES and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) play an important role in the inflammatory phase of crescentic nephritis, but only MCP-1 is involved in crescent formation and interstitial fibrosis. *J Exp Med* 1997; 185: 1371-1380.
57. Deleuran M, Buhl L, Ellingsen, et al. Localization of monocyte chemoattractant and activating factor (MCAF/MCP-1) in psoriasis. *J Dermatol Sci* 1996; 13: 228-236.
58. Obana N, Chang C, Uno H. Inhibition of hair growth by testosterone in the presence of dermal papilla cells from the frontal bald scalp of the postpubertal stump-tailed macaque. *Endocrinology* 1997; 138: 356-361.
59. Randall VA, Thornton MJ, Hamada K. Androgen action in cultured dermal papilla cells from human hair follicle. *Skin Pharmacol* 1994; 7: 20-26.
60. Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an autosomal dominant disorder. *Am J Med* 1995; 98: 95-98.
61. Andersson S, Russel D. Structural and biochemical properties of cloned and expressed human and rat steroid 5 α -reductases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3640-3644.
62. Jenkins EP, Hsien CL, Milatovich A, et al. Characterization and chromosomal mapping of a human steroid 5 α -reductase gene and pseudogene and mapping of the mouse homologue. *Genomics* 1991; 11: 1102-1112.
63. Anderssons, Berman DM, Jenkins EP, et al. Deletion of steroid 5 α -reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. *Nature* 1991; 354: 159-161.
64. Thiboutot D, Harris G, Iles V, et al. Activity of the type-1, 5 α -reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 209-214.
65. Courchay G, Boyera N, Bernard BA, et al. Messenger RNA expression of steroidogenesis enzyme subtypes in the human pilosebaceous unit. *Skin Pharmacol* 1996; 3: 169-176.
66. Eicheler W, Tuohimaa P, Vilja P, et al. Immunocytochemical localization of human 5 α -reductase 2 with polyclonal antibodies in androgen target and nontarget human tissues. *J Histochem Cytochem* 1994; 42: 667-675.
67. Sawaya M, Price VH. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 296-300.
68. Kaufman KD. Clinical studies on the effects of oral finasteride, a type II 5 α -reductase inhibitor, on scalp hair in men with male pattern baldness. In: *Hair Research for the Next Millennium*. Amsterdam: Elsevier, 1996: 363-365.
69. Rushton DH, Norris MJ, Ramsay ID. Topical 0.05% finasteride significantly reduced serum DHT concentration, but had no effect in preventing the expression of genetic hair loss in men. In: *Hair Research for the Next Millennium*. Amsterdam: Elsevier, 1996, 359-362.
70. Imperat-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, et al. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dehydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:524-528.
71. Kasaca SC, Soory M. The effect of interleukin-1 (IL-1) on androgen metabolism in human gingival tissue (HGT) and periodontal ligament factors on androgen metabolism in androgenetic gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 419-424.
72. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *TIPSD* 1993;14: 436-440.
73. Flower RJ, Rothwell NJ. Lipocortin-I: cellular mechanisms and clinical relevance. *TIPS* 1994; 15: 71-76.
74. Newman SP, Flower RJ, Croxtall JD. Dexamethasone suppression of IL-1 β induces cyclooxygenase 2 expression is not mediate by lipocortin-I A549 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202: 931-939.
75. Teixeira MM, Das AM, Miotla JM, et al. The role of lipocortin-I in the inhibitory action of dexamethasone on eosinophil trafficking in cutaneous inflammatory reactions in the mouse. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 538-544.
76. De Vera ME, Taylor BS, Wang Q, et al. Dexamethasone suppresses iNOS gene expression by upregulating I κ B inhibiting NF κ B. *Am J Physiol* 1997; 273: 1290-1296.
77. Pearce D. A mechanistic basis for distinct mineralocorticoid and glucocorticoid receptor transcriptional specificities. *Steroids* 1994; 59: 153-159.

78. Stenn KS, Paus R, Dutton T, et al. Glucocorticoid effect on hair growth initiation: a reconsideration. *Skin Pharmacol* 1993; 6: 125-134.

79. Imai R, Takamori K, Ogawa H. Changes in population of HLA-DR-CD3⁺ cells and CD57-CD16⁺ cells in alopecia areata after corticosteroid therapy. *Dermatology* 1994; 188: 103-107.

80. Parker MG. Steroids and related receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 499-504.

81. Carlberg C. The vitamin D₃ receptor in the context of the nuclear receptor family. *Endocrine J* 1996; 4: 91-105.

82. Carlberg C. The concept of multiple vitamin D signaling pathways. *J Invest Dermatol* 1996; 1: 10-14.

83. Billoni N, Gautier B, Mahé YF, et al. Expression of retinoid nuclear receptor superfamily members in human hair follicles and its implication in hair growth. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1997; 77:350-355.

84. Harmon CS, Nevins TD. Biphasic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human hair follicle growth and hair fiber production in whole-organ cultures. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 318-322.

85. Berth Jones J, Hutchinson PE. Novel cycle changes in scalp hair are caused by etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1995; 132: 367-375.

86. Larsen CG, Kristensen M, Paludan K, et al. 1,25 (OH)₂-D₃ is a potent regulator of interleukin-1-induced interleukin-8 expression and production. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 176:1020-1026.

87. Harant H, Andrew PJ, Reddy S, et al. 1- α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and a variety of its natural metabolites transcriptionally repress nuclear-factor-kB-mediated interleukin-8 gene expression. *Eur J Biochem* 1997; 250: 63-71.

88. Zhang QY, Hammerberg C, Baldassare JJ, et al. Retinoic acid and phorbol ester synergistically up-regulate IL-8 expression and specifically modulate protein kinase C- ϵ in human skin fibroblasts. *J Immunol* 1992; 149: 1402-1408.

89. Sawaya ME. Alopecia-the search for novel agents continues. *Exp Opin Ther Patents* 1997; 7: 859-872.