

Simposio Satélite La Roche Posay-Inneov

De los avances en fisiopatología del cabello a la nueva visión en el tratamiento global de la alopecia

Bruno Bernard

Jefe de Investigación de Biología Capilar de L'Oréal. París.

En la biología del folículo piloso hemos de recordar, en primer lugar, que el receptor androgénico se expresa, únicamente, en dos compartimentos: en la glándula sebácea (en la lámina basal de la glándula sebácea) y en la papila dérmica. Es muy importante recordar que no se expresa en ninguna otra parte del folículo. En segundo lugar, cuando se administra testosterona a un folículo piloso aislado, éste es capaz de transformar la testosterona en androstendiona mediante la acción de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa por un lado, y por otro, el paso de androstendiona y testosterona a dihidrotestosterona (DHT) tiene lugar a través del enzima 5- α reductasa. Por lo tanto, el folículo tiene su propio metabolismo androgénico y es capaz de transformar *in situ* testosterona en DHT en la papila dérmica y que es donde se expresa el receptor androgénico.

Por otra parte, nuestras investigaciones demuestran que el folículo piloso crece totalmente inhibido por citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1 α . Si tratamos al folículo con IL-1 α , a las 6 horas se va a inducir la síntesis de IL-6, IL-8, MCSF, TFN- α y receptor tipo 2 de la IL-1, indicando que el folículo es capaz de responder a este estímulo pro-inflamatorio mediante la síntesis de citoquinas quimiotácticas, otro punto este muy importante a tener en cuenta.

La vaina del tejido conectivo contiene la densa red capilar de la parte inferior del folículo piloso. Esta red no está únicamente restringida a nivel de la papila dérmica, como consta en algunos textos. De hecho, toda la parte inferior del folículo está rodeada por esta microvascularización. Si se desarrolla un producto por vía oral, éste debe estar bien distribuido y la mejor forma de difundirlo es a través de esta microvascularización del folículo.

Alopecia androgenética (AGA)

Durante el primer estadio del desarrollo de la alopecia androgenética existe un microinfiltrado muy localizado, generalmente alrededor del infundíbulo y de la glándula sebácea, y que nunca alcanza el área del bulbo, porque si no estaríamos frente a una alopecia areata. Por tanto, en la AGA hay una microinflamación que está estrictamente localizada en la parte alta del folículo, alrededor del infundíbulo y de la glándula sebácea y que nunca llega a la parte baja del folículo. Por otra parte, otra de las características específicas que se pueden encontrar con la AGA es el desarrollo de haces de colágeno. A veces tras la inflamación, se establece fibrosis en ausencia de linfocitos. Claramente el desarrollo de esta fibrosis en los folículos va a impedir o alterar la morfogénesis de los nuevos folículos pilosos. Esta es la principal razón por la cual el folículo se llega a neutralizar, por el acumulo de estos productos derivados del colágeno. También la vaina de tejido

conectivo de la periferia que envuelve al folículo sufre un engrosamiento. Realmente creemos que el engrosamiento de la vaina de tejido conectivo tras el desarrollo de esta hiperplasia del colágeno es el resultado de la activación de los fibroblastos que residen en esta área.

En resumen, podemos decir que la AGA es un proceso que se desarrolla en varias fases. Es decir, es un proceso dinámico que se desarrolla en el tiempo. De este modo, cualquier alteración en la microflora por cualquier estrés exógeno, genera una primera señal en el infundíbulo (epitelio de alrededor) que resulta en la secreción de IL-1 (citoquina pro-inflamatoria). Esta IL-1 activará al folículo y éste va a responder secretando IL-6, IL-8, etc... como he comentado antes. Todo esto va a provocar la aparición localizada de microinflamación. Este microinfiltrado, a su vez, empezará a producir TGF- β que activará a los fibroblastos residentes en la vaina del tejido conectivo, lo que tendrá como resultado un engrosamiento de esta vaina y la miniaturización del folículo y empeoramiento de la microvascularización local. Hay que considerar que el efecto del receptor de andrógenos al TGF- β tiene una base genética, es decir, depende de la misma persona que el folículo responda o no a un estímulo. Se ha demostrado, claramente, que cuando se incuba la papila dérmica en presencia de testosterona, esta papila responde secretando TGF- β . O sea, hay una multitud de pasos que intervienen en el desarrollo de la AGA a lo largo del tiempo. Si queremos detener o prevenir el desarrollo de la alopecia tenemos diferentes posibles dianas donde intervenir, que van desde la superficie del cuero cabelludo hasta por debajo de la papila dérmica. Se pueden usar diferentes productos con el fin de llegar a la papila dérmica para bloquear primero los acontecimientos tempranos de la alopecia y luego con productos que lleguen a la parte baja del folículo para bloquear los fenómenos tardíos.

Prevención del desarrollo de la alopecia androgenética

Para prevenir este proceso de desarrollo de la AGA, que va por fases, es absolutamente necesaria una estrategia multifactorial. Vamos a desarrollar los diferentes objetivos que podemos lograr:

Antecedentes androgénicos. Hemos dicho que el folículo por sí mismo es capaz de metabolizar la testosterona en DHT que posee el receptor de andrógenos que responde a esta DHT. Por lo tanto, una de las dianas se basa en disminuir la cantidad de DHT producida por el folículo humano. Para ello claramente se debe disminuir la actividad de la 5- α reductasa. Se puede conseguir administrando iones de metales como el zinc e incluso cobre. Se ha demostrado que si tra-

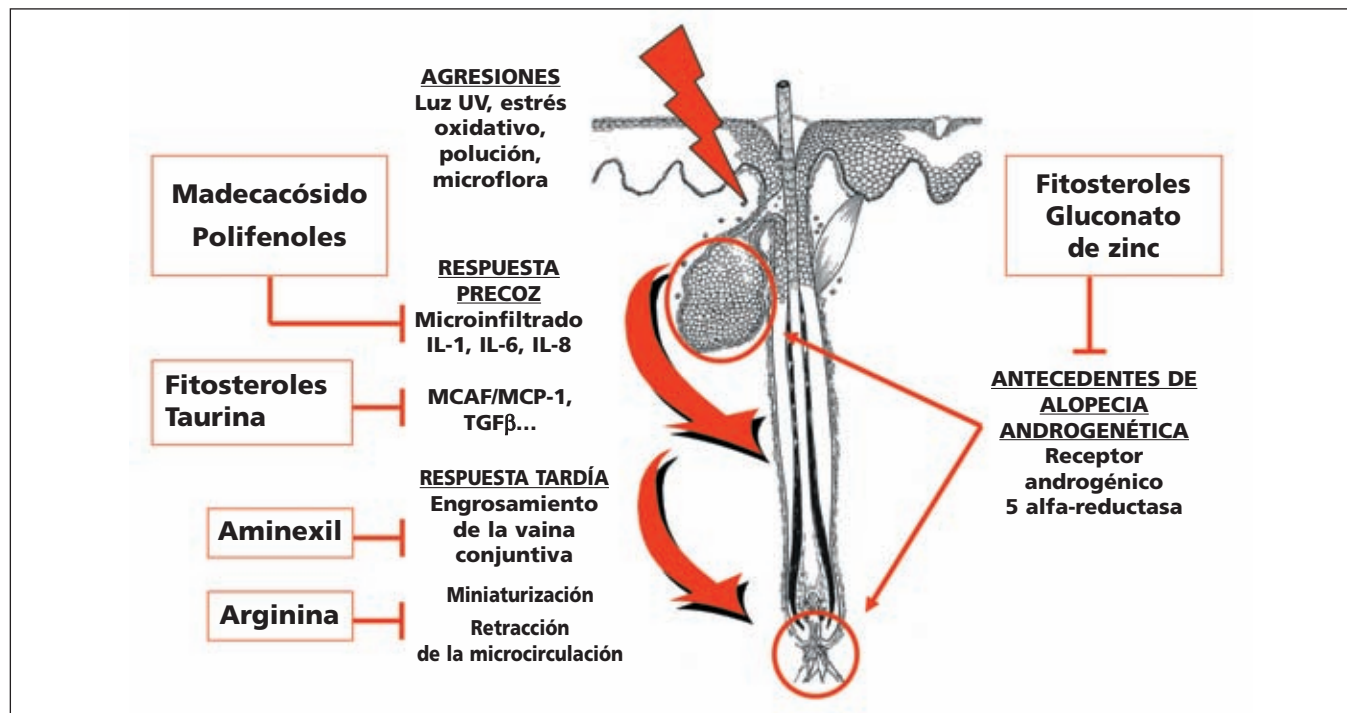


Figura 1. Estrategia múltiple para prevenir la Alopecia Androgénica.

tas al folículo piloso con gluconato de zinc la actividad de la 5- α reductasa se reduce y la producción de la DHT por parte del folículo se reduce.

Otra forma de reducir la producción de DHT se consigue con los fitosteroles, sustancias naturales que proceden del pino como fuente original. Al ser una sustancia natural es un compuesto muy estable y bien caracterizado. Nosotros hemos demostrado que estos fitosteroles del pino poseen la capacidad de reducir la actividad de la 5- α reductasa. Esta acción no es tan fuerte como la que tiene finasterida que es un agente farmacológico. Los fitosteroles del pino producen una reducción significativa de la actividad de la 5- α reductasa tipo 2 en cambio finasterida es capaz de inhibir los dos tipos de la α -reductasa.

Resumiendo: si tratamos el folículo piloso con andrógenos y en concreto con testosterona, esta testosterona será transformada en DHT mediante el enzima 5- α reductasa tipo 2 en la papila dérmica y en respuesta estas células producirán TGF- β que inhibirá la proliferación de células maduras y, por tanto, inducirá la pérdida de pelo progresiva. Podemos inhibir esta actividad mediante fitoesteroles, gluconato de zinc y algunos polifenoles.

Respuesta a la microinflamación. Aquí vuelve a tener importancia el uso de polifenoles como el denominado "galeato de epigallocatequina-3" que se encuentran en las semillas de la uva y de los extractos de té verde, que se ha visto que tienen efecto antiinflamatorio. Para recordar, si tratamos el folículo piloso humano con IL-1 α , en unas 6 horas se produce la síntesis de mRNA que codifica para el MCSF y en consecuencia de TGF- β . Si incubamos este folículo con IL-1 α más la presencia de catequina, la inducción de MCSF queda claramente inhibida,

demostrándose así el efecto antiinflamatorio de estos polifenoles.

Otro posible agente sería el *madecassoside*. Este agente es una molécula compleja formada por un polifenol de derivados glucosídicos. Este compuesto también procede de una fuente natural y con esta sustancia la síntesis de IL-1 y la de IL-8 quedan inhibidas. Es por ello que resulta un agente muy eficiente.

Vía de la señalización del TGF- β . Otro de los target o diana que podemos abarcar es la vía de señalización del TGF- β . He mencionado que los fitosteroles del pino tienen una actividad inhibitoria de la 5- α reductasa pero también se ha demostrado que tienen una potente acción contra la secreción de TGF- β por parte de las papilas dérmicas. Los fitosteroles inhiben la síntesis de TGF- β de las papilas dérmicas y así podemos contrarrestar la respuesta a la testosterona de la papila dérmica. En definitiva, los fitosteroles por un lado inhiben la actividad de 5- α reductasa y por otro la producción de TGF- β , por lo que estamos bloqueando dos procesos clave para el desarrollo de la AGA.

Dentro de este mismo apartado (señalización del TGF- β) tenemos otro componente: la *taurina*. Hemos demostrado y publicado que la taurina tiene un efecto anti-TGF- β que es beneficioso para el crecimiento del cabello. La taurina se acumula en el folículo. Cuando incubamos el folículo con taurina se produce una acumulación masiva de ésta en la parte inferior del folículo (básicamente en la matriz celular, en la zona queratogénica y en la papila dérmica), con lo que se demuestra la existencia de transportadores de la taurina en esa región del folículo. Además, y como hemos demostrado anteriormente, si incubamos el folículo piloso con TGF- β se promueve la proliferación de fibro-

blastos de la vaina de tejido conectivo, produciéndose el engrosamiento de ésta. Pero si incubamos el folículo con TGF- β más taurina, la taurina bloquea la acción que el TGF- β ejerce sobre los fibroblastos y no se produce el engrosamiento de la vaina (bloquea la proliferación de fibroblastos). Por otro lado, cuando incubas *in vitro* el folículo con taurina se produce una estimulación del crecimiento del cabello, se incrementa la tasa de supervivencia del folículo y, por lo tanto, ejerce un claro efecto protector.

Engrosamiento de la vaina del tejido conectivo. Como se ha comentado previamente, para el desarrollo de la AGA existe esta condensación de colágeno que se desarrolla por debajo del folículo con engrosamiento de la vaina de tejido conectivo. Para este caso disponemos de Aminexil, una molécula sintética pura que inhibe la síntesis del enzima lisil-hidroxilasa. Como bien se sabe, si se persigue una distribución óptima de las fibras de colágeno se necesitan dos mecanismos bioquímicos: la prolil-hidroxilación y la lisil-hidroxilación. Si se bloquea una de estas hidroxilaciones la fibra de colágeno se perderá. Inhibiendo la lisil-hidroxilasa se evitan estos acúmulos de colágeno, y Aminexil inhibe este enzima. Además, se ha demostrado que el Aminexil presenta actividades antiviricas. Esta capacidad de regular el colágeno por parte de Aminexil está hoy en día patentada. Se considera que hay un engrosamiento de la vaina de tejido conectivo del folículo, en el desarrollo de la AGA. Si se toman y cultivan *in vitro* los fibroblastos de esta vaina y observamos la matriz extracelular, ésta contiene fibras de colágeno que son desarrolladas por estos fibroblastos. Estas fibras son muy gruesas y forman una potente red. En presencia de Aminexil estas fibras se hacen más finas y esta potente red llega a desaparecer.

En resumen: Decir que la AGA es un proceso activo en varias fases y los dermatólogos deberían considerar estrategias dirigidas frente a estas múltiples etapas para tratar la AGA. Afortunadamente disponemos hoy en día de las siguientes herramientas para combatir los distintos factores (fig. 1):

1. Se puede comenzar usando *productos preventivos* tales como filtros UVA y champús para la suciedad del cuero cabelludo, que se ha visto que puede tener influencia en la AGA.
2. Pero una vez que la AGA ha empezado a aparecer, podemos bloquear esta respuesta temprana con *madercassoside* y *polifenoles*, y para la respuesta de la microinflamación se pueden usar los fitosteroles y la taurina como inhibidores de la señalización del TGF- β .
3. Para los procesos tardíos de la AGA como el engrosamiento de la vaina de tejido conectivo y la miniaturización del folículo, tenemos *Aminexil*. Además si se quiere combatir el problema de la microvascularización se puede pensar también en la *enoldrona*.
4. Por otro lado si se quieren tratar los antecedentes genéticos, debe de tenerse en cuenta el primer paso o estadio de la AGA y utilizar fitosteroles, gluconato de zinc, extractos de té verde y semillas de uva que contienen "galeato de epigallocatequina-3".

Dado que resulta complicado valorar de forma exacta en qué fase se encuentra la AGA es muy importante usar todas estas estrategias combinadas si realmente queremos bloquear algún factor desencadenante de esta AGA.