



Localizador: 13034

Medicina **Cutánea**
Ibero-Latino-Americana

El inmunoprivilegio del folículo piloso

Immune privilege of the hair follicle

María Antonia Lemos Piñeros,* Claudia Juliana Díaz Gómez,* Luis Hernando Moreno Macías*

Palabras clave:

Inmunoprivilegio,
folículo piloso,
natural killer,
MHC I,
inmunosupresores,
alopecia areata,
alopecias cicatriciales
primarias.

Key words:

Immune privileged, hair
follicles, natural killer,
MHC I,
immunosuppressants
agents, alopecia areata,
primary cicatricial
alopecia.

RESUMEN

El inmunoprivilegio son múltiples mecanismos que evitan la destrucción de las células propias de un individuo en determinadas localizaciones, como es el caso del folículo piloso. El colapso de este inmunoprivilegio puede causar patologías citotóxicas, autoinmunes como en la alopecia areata y las alopecias cicatriciales primarias.

ABSTRACT

The immune privileged is a multiple mechanisms that prevent the destruction of an individual's own cells in certain locations, such as the hair follicle. The collapse of this immune privileged can cause cytotoxic diseases, autoimmune diseases as is the case of alopecia areata and primary cicatricial alopecia.

El inmunoprivilegio (IP) son múltiples mecanismos presentes en los tejidos, que sirven para suprimir un ataque citotóxico sobre las células y antígenos propios que se encuentran en estos sitios inmunoprivilegiados.¹

Actualmente, se consideran sitios inmunoprivilegiados la cámara anterior del ojo,² el trofoblasto fetal, los testículos,³ el sistema nervioso central detrás de la barrera hematoencefálica, el epitelio del folículo piloso en anágeno y la matriz ungueal proximal (PNM),⁴⁻⁸ se está evaluando si las células madre que se encuentran en la región de la protuberancia del folículo piloso también cumplen con los criterios del inmunoprivilegio.⁵

El concepto de que los bulbos pilosos en anágeno disfrutan de un IP, se basa en las observaciones realizadas por Billingham, pionero en trasplantes, y la observación más reciente que, aunque los aloinjertos de piel son fácilmente rechazados, los folículos del pelo derivados de alotrasplantes pueden sobrevivir.^{1,9} Billingham notó que cuando la epidermis de la piel de la oreja negra de un curí se trasplanta en la piel de un curí blanco genéticamente incompatibles, el trasplante rápidamente perdía su pigmentación, lo que indicó que los melanocitos alogénicos eran rechazados; sin embargo, después de un tiempo, algunos pelos negros perforaban la epidermis del curí blanco, lo que indica que al menos algunos melanocitos del donante

pueden sobrevivir en los bulbos pilosos en anágeno del receptor y podían transferir los melanosomas a los queratinocitos precorticales de la matriz del pelo, generando así un tallo piloso negro.^{1,4} Es así como surge la idea del IP del folículo piloso y, aunque estuvo en el olvido por varias décadas, fue en la década de los 90 que se retomó este concepto.

MECANISMOS PARA EL MANTENIMIENTO DEL INMUNOPRIVILEGIO

Un número cada vez mayor de mecanismos se está reconociendo que colabora en el mantenimiento del IP. No todos estos mecanismos de inmunoprivilegio están presentes en cada lugar inmunoprivilegiado.^{1,5,8}

El inmunoprivilegio es generalmente establecido y mantenido por:^{5,10}

- Disminución o ausencia en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés: Major Histocompatibility Complex) de clase I, que secuestra autoantígenos en los tejidos y dificulta su presentación a las células T CD8+ autoreactivos.¹¹
- La producción local de inmunosupresores potentes como el factor transformante de crecimiento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), interleucina

* Escuela de Dermatología y Cirugía, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
22/Mayo/2013.
Aceptado:
15/Diciembre/2014.



10 (IL-10) y la hormona estimulante de melanocitos (MSH- α).¹²

- El deterioro funcional de las células presentadoras de antígeno (APC, por sus siglas en inglés: *Antigen-Presenting Cell*), por ejemplo, disminuyendo la expresión de las moléculas del MHC clase II, además de que los folículos pilosos en anágeno tienen una reducción en el número de APC.
- La ausencia de vasos linfáticos.
- El establecimiento de una matriz extracelular de barrera que impide el tráfico de células inmunes, como la barrera hematorretiniana y la barrera hematoencefálica.¹³
- La expresión de moléculas del MHC clase I no clásicas (como las moléculas MHC clase Ib (HLA-G en los seres humanos y Qa-2 en ratones).¹⁴
- La expresión de Fas ligando (FasL, CD95L) con el fin de eliminar las células T autorreactivas, Fas es expresado por las células T. Este último no se ha probado que tenga algún papel en el colapso del IP del folículo piloso.^{15,16}

INMUNOPRIVILEGIO DEL FOLÍCULO PILOSO

El IP del folículo piloso es dinámico, presentándose sólo en el epitelio proximal de los folículos pilosos en anágeno y desaparece durante la fase catágena y telógena del ciclo del folículo piloso, siendo así una característica muy importante para el IP del folículo piloso.^{5,10}

MOLÉCULAS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés).

Los locus genéticos de la región MHC se agrupan en tres clases (I-III). Las moléculas del MHC de clase I se dividen en clásicas (MHC Ia) y no clásicas (MHC Ib). Las moléculas del MHC de clase I clásicas, se subdividen en HLA-A, HLA-B y HLA-C en humanos y Qa, Tla y M en ratones.⁵

Las moléculas del MHC I no clásicas, también llamadas clase Ib, se subdividen en HLA-E, HLA-F, HLA-G y HLA-H.

El MHC de clase I se expresa en todas las células nucleadas; sin embargo, los compartimentos que presentan el IP se caracterizan por no expresar las moléculas del MHC clase I clásicas.⁵

Las moléculas del MHC I clásicas presentan péptidos antigénicos endógenos a los linfocitos T CD8+, las moléculas del MHC clase II presentan péptidos antigénicos exógenos a los linfocitos TCD4+ y las moléculas del MHC clase I no clásicas, entre sus funciones

se encuentra la inhibición de la función de las células *Natural Killer* (NK).

MECANISMOS PARA EL MANTENIMIENTO DEL INMUNOPRIVILEGIO DEL FOLÍCULO PILOSO

Disminución en la expresión de las moléculas del MHC I y MHC II

Como comentamos anteriormente, uno de los mecanismos para mantener el IP es la disminución o ausencia en la expresión del MHC clase I, lo cual secuestra autoantígenos en los tejidos y dificulta su presentación a las células T CD8+ autorreactivas. Otro mecanismo es el deterioro funcional de las APC, por ejemplo, disminuyendo la expresión de las moléculas del MHC clase II.¹⁵

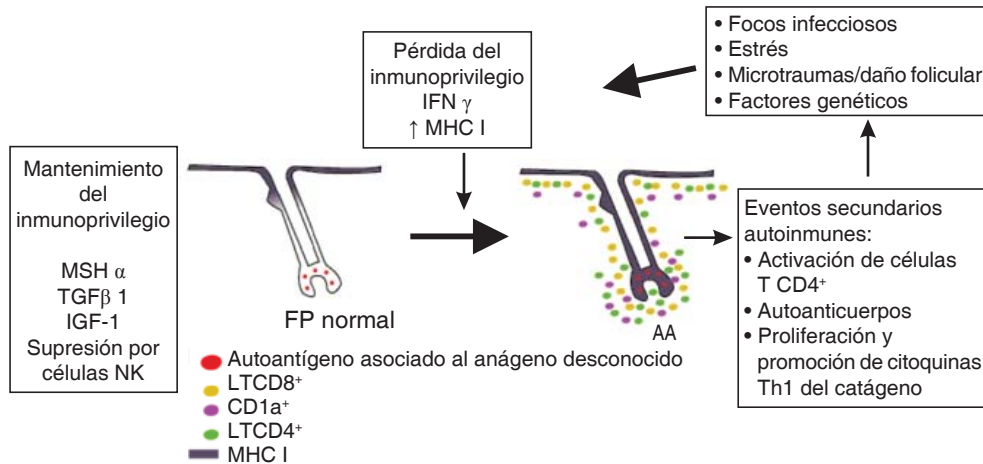
En los folículos pilosos de humanos y ratones se ha encontrado que las moléculas MHC de clase I están presentes en la superficie de los queratinocitos de la capa basal y espinosa de la epidermis, y en el epitelio de la vaina radicular externa (VRE) en el infundíbulo del folículo piloso (es decir, en la parte superior o distal del FP). Por el contrario, la papila dérmica, la vaina radicular externa (proximal a la papila) y la vaina radicular interna (VRI) muestran una expresión negativa para la molécula del MHC I. Además se ha encontrado que las células dendríticas, un tipo de APC, positivas para moléculas del MHC II, se han observado rara vez en la parte inferior o proximal del FP.¹⁷

Estudios más recientes han revelado que la región de la protuberancia del FP en anágeno también es un lugar que presenta un IP relativo, porque la expresión de MHC de clase I es muy baja o inexistente (*Figura 1*).^{5,7,15}

Disminución de la concentración de linfocitos T y células dendríticas

Además de la disminución de la expresión de las moléculas del MHC de clase I, otros mecanismos que ayudan al inmunoprivilegio del FP son:

- En los folículos pilosos humanos del cuero cabelludo, en estadio VI del anágeno, las células T CD4+ se observan sólo en muy raras ocasiones, y las células T CD8+ y las células CD1a+ (células dendríticas) están casi siempre ausentes en la región proximal del folículo piloso (*Figura 1*). Si están presentes estas células, son en su mayoría distribuidas en la porción distal del epitelio del FP.^{5,17}
- En la porción proximal del FP, hay un número muy reducido de aparentemente células de Langerhans

**Figura 1.**

Inmunoprivilegio del folículo piloso. Expresión de moléculas del MHC clase I y distribución de los diferentes grupos celulares y marcadores. MHC I: complejo mayor de histocompatibilidad clase I; CD1a $^{+}$: células dendríticas; LTCD4 $^{+}$: linfocitos T CD4 $^{+}$; LTCD8 $^{+}$: linfocitos T CD8 $^{+}$.

no funcionales, negativas para las moléculas del MHC clase II, en comparación con la parte distal del FP (parte superior del FP).^{5,15}

Ausencia de drenaje linfático y la presencia de una barrera de matriz extracelular

El bulbo del folículo piloso se caracteriza por no presentar vasos linfáticos de drenaje y por la presencia de una barrera de matriz extracelular especial alrededor del FP que corresponde a la vaina de tejido conectivo, siendo estas dos características importantes para impedir el tráfico de células inmunes.^{1,5,13}

Expresión de las moléculas del MHC I no clásicas

En el ser humano la unidad feto placentaria materna, expresa las moléculas MHC clase I no clásicas (HLA-G)¹⁸ que inhiben la lisis celular producida por las células NK e inhiben las funciones de las células T citolíticas. En los ratones se ha encontrado que la región periinfundibular de la VRE durante todo el ciclo del folículo piloso expresa las moléculas del MHC no clásicas, Qa-2, las cuales son equivalentes a la molécula HLA G en el humano,¹⁹ por lo cual se cree que posiblemente las moléculas del MHC clase Ib estén involucradas en la regulación del IP folicular jugando así un papel similar al que cumplen en la unidad feto-materno placentaria.^{1,5,10}

Disminución de la expresión de las moléculas asociadas con la vía del MHC I

Se ha observado que, así como hay una disminución en la expresión de las moléculas del MHC I en la porción

proximal del FP, las moléculas asociadas a la vía de presentación del MHC I también están disminuidas. Entre estas moléculas encontramos el transportador asociado con el procesamiento del antígeno (TAP) y la subunidad $\beta 2$ microglobulina de las moléculas del MHC I.^{1,5,15,20-23}

La presentación de antígenos en el contexto de las moléculas MHC clase I a las células T citotóxicas CD8 $^{+}$ requiere del transportador asociado con el procesamiento del antígeno (TAP), compuesto por las subunidades TAP1 y TAP2. Los péptidos generados en el citosol por el proteosoma se translocan por TAP1 y TAP2 al interior del retículo endoplasmático rugoso (RER), donde se une a la molécula clase I (compuesta por la subunidad $\beta 2$ microglobulina y la subunidad α), completándose el plegamiento de esta última y liberándose del RER para ser transportada a través del complejo de Golgi a la superficie de la célula, para presentar los péptidos asociados a la molécula del MHC I a los linfocitos T CD8 $^{+}$. La ausencia de estas moléculas no permite la expresión de las moléculas del MHC I en la superficie celular.^{1,5,11,15,22-24}

Se ha detectado entonces por inmunohistoquímica la expresión de estas moléculas asociadas a la vía del MHC I en el FP de murinos y humanos, y se ha observado el bajo nivel de expresión de estas moléculas asociadas a la vía del MHC I en la porción proximal del FP (en la VRE proximal y la matriz) en anágeno, en comparación con la VRE distal y la epidermis en la piel humana normal. Esto pone de manifiesto el defecto relativo de estos compartimentos del tejido folicular en la presentación de autopéptidos a las células T CD8 $^{+}$.^{1,5,15}

Disminución de las células Natural Killer

Otra de las células involucradas en el inmunoprivilegio del folículo piloso son las células NK; normalmente, las

células NK atacan a las células autólogas (como las células infectadas por virus o transformadas malignamente) que tienen ausentes las moléculas del MHC de clase I o que la expresan en baja cantidad. Esta capacidad de distinguir entre las dianas peligrosas en potencia y los elementos sanos del propio individuo depende de la expresión de receptores tanto inhibitorios como activadores. Los receptores inhibitorios de las NK reconocen las moléculas del MHC I, expresadas de forma constitutiva por la mayoría de las células sanas del organismo, pero que no suelen expresarse en las células infectadas por un virus o en las cancerosas. En cambio, los de carácter activador pueden reconocer estructuras presentes en las células susceptibles de ser un blanco para los linfocitos NK, así como en las normales, pero la influencia de las vías inhibitorias predomina cuando se reconocen las moléculas del MHC clase I.

Los receptores inhibitorios de las NK caen dentro de tres familias principales: KIR (receptor del linfocito citolítico de tipo Ig), ILT (transcriptos de tipo Ig) y NKG2A (receptor tipo lectina de tipo C). El ligando de KIR son moléculas del HLA-A, HLA-B y HLA-C; ILT tiene una amplia especificidad frente a muchos alelos del MHC clase I clásicas y no clásicas (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F y HLA-G) y NKG2A se une a moléculas del HLA-E.^{19,25}

Entre los receptores activadores de los linfocitos NK quedan abarcados varios grupos de moléculas distintas y sólo se conocen algunos de sus ligandos. Entre ellos tenemos al receptor activador NKG2D y su ligando MICA.²⁵⁻²⁷

Las células NK raramente se encuentran alrededor de los FP en anágeno; por el contrario, estas células infiltran los FP en las lesiones de alopecia areata (AA), con lo cual se ha entendido mejor la actividad de las células NK en el contexto del IP en los FP, al comparar los FP en anágeno normales con los FP de los pacientes con alopecia AA. Ito et al., han realizado estudios en los cuales han encontrado que la piel lesionada en pacientes con AA muestra tanto un aumento marcado del número de células NK (CD56+) como un defecto en el control de la actividad de las células NK.⁵

Los FP normales en anágeno puede escapar del ataque de las células NK mediante la combinación de dos mecanismos:

- El aumento de receptores y factores inhibitorios que suprimen la activa de las células NK, contribuyendo con el inmunoprivilegio. Por ejemplo, por el aumento de KIR o de MIF (factor inhibidor de la migración de macrófagos). Este último se ha encontrado en la cámara anterior del ojo colaborando con el IP de éste, por lo cual podría tener una función similar en los FP.²⁷

- Reduciendo las posibilidades de que las células NK reciban señales de estimulación; por ejemplo, mediante la disminución de la expresión de NKG2D (receptor activador) en las células NK y de su ligando, MICA, en su diana, el epitelio del HF.^{5,26}

Se ha encontrado que la piel humana normal y sus apéndices no muestran una inmunorreactividad específica para MICA; por el contrario, la piel afectada de individuos con AA muestra una masiva y generalizada inmunorreactividad (IR) para MICA, con una mayor expresión en la vaina radicular externa proximal (VREP), la papila dérmica (DP), y la vaina de tejido conectivo de los FP.³¹

Desde que se ha considerado que MIF juega un papel importante en el mantenimiento del IP en la cámara anterior del ojo, se ha estudiado la expresión de MIF en FP en anágeno. Estos estudios han revelado una fuerte y generalizada IR para MIF en la mayor parte del epitelio normal de FP del cuero cabelludo en anágeno, principalmente en el área de la vaina radicular interna proximal y VRE. En cambio, el epitelio de los FP de la piel afectada con AA muestra muy reducida o ausente IR para MIF. Esto sugiere que los FP con AA presentan una disminución de la capacidad para la supresión de las funciones no deseadas de las células NK.^{28,31}

Inmunosupresores locales

Otro mecanismo que nombramos fue la producción local de inmunosupresores potentes. En el folículo piloso se ha detectado, en modelos *in vitro*, la presencia de inmunosupresores que efectivamente disminuyen la expresión ectópica de las moléculas del MHC I producido por el INF γ en los folículos pilosos en anágeno, como son MSH α ,^{32,33} TGF- β 1, el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF I) y somatostatina.³⁴ También se ha logrado detectar una disminución en la expresión de las moléculas del MHC I con el tacrolimus.⁵ Pero según algunos reportes refieren, el uso de éste ha fallado en alopecia areata, posiblemente por falta de penetración del tacrolimus al 0.1%.^{11,35-37}

La expresión de estos inmunomoduladores se ha encontrado en el folículo piloso así: MSH- α se detecta en los queratinocitos de la VRE y la matriz del pelo durante la fase anágena. TGF- β es uno de los factores de crecimiento inmunosupresores más potentes, y es expresado en gran cantidad durante el anágeno tardío y el inicio de la fase catágena en las células de la VRE.⁵

Una característica particularmente interesante aquí es que el folículo del pelo en sí también emplea a estos agentes como reguladores claves del ciclo del folículo

piloso, TGF- β 1, induce el catágeno; IGF-I, prolonga el anágeno e inhibe el catágeno, por lo cual se cree que el IGF-I, TGF- β 1 y MSH- α son reclutados por el folículo del pelo en anágeno como «guardianes de la IP», para mantener y restaurar su IP cada vez que se convierte en el blanco de una lesión inmune y/o se encuentra en peligro de presentarse un colapso de su IP.^{5,38-41}

Estos resultados posiblemente podrán ser usados en el futuro para la restauración del IP en la AA, pudiéndose administrar inmunomoduladores naturales que se generan por el epitelio folicular en sí (MSH- α , IGF-I, TGF- β 1).³⁸⁻⁴⁰

FUNCIÓN DEL INMUNOPRIVILEGIO

El establecimiento del IP en el FP puede ser necesario para asegurar un ambiente seguro para el ciclo del FP, protegiéndolo de un daño inmunológico, al igual que ocurre con la unidad feto-placentaria.

Así como en otras enfermedades autoinmunes tiene su órgano blanco específico, el folículo piloso es el blanco más frecuente de enfermedades como la AA o enfermedades que producen alopecias cicatriciales permanentes, por la destrucción inmunológica de las células madre ubicadas en la protuberancia del FP, como sucede en el liquen plano pilar, lupus eritematoso, esclerodermia y la foliculitis decalvante; por lo tanto, una hipótesis razonable es que en general el IP del FP sirve para reducir las posibilidades de daño autoinmune del FP.^{1,5}

Los melanocitos de la piel también son blanco de la lesión mediada por la inmunidad (e.j., el vitíligo, halo nevus). En la AA el ataque de las células inflamatorias a los FP es casi exclusivo a los bulbos de FP en anágeno, cuando está en proceso de melanogénesis (anágeno III-VI del FP), y la recuperación de los FP en pacientes con AA suelen generar un tallo de pelo blanco; por lo tanto, una función hipotética más específica de IP del FP es secuestrar autoantígenos asociados con los melanocitos/melanogénesis, del reconocimiento inmunológico y para proteger el bulbo del folículo piloso de la respuesta inmune autoagresiva potencialmente nociva.

Los individuos tienen diferencias inmunogenéticamente pudiendo esto aumentar o disminuir su nivel relativo de protección, y el riesgo relativo de autoinmunidad anti-FP. En el caso de la capacidad de IP constitutivamente insuficiente o colapso funcional del IP del FP, esto resultaría en un riesgo mucho mayor de ataque autoinmune sobre el folículo piloso.^{1,5,15,41}

En cualquier caso, la evidencia disponible en la actualidad, sugiere que el IP del FP se genera y se mantiene durante cada fase anágena y luego es desmontado nueva-

mente durante la fase catágena y telógena, con el fin de secuestrar autoantígenos potencialmente nocivos, asociados con el anágeno y/o la melanogénesis, del reconocimiento inmunológico de células T CD8+ sensibilizadas adecuadamente, con receptores afines, principalmente a través de la disminución de las moléculas del MHC de clase I, y por la producción local y la secreción de inmunosupresores potentes.^{1,5,15,42}

COLAPSO DEL INMUNOPRIVILEGIO Y PATOLOGÍAS DEL FOLÍCULO PILOSO

Debemos hacer las siguientes consideraciones:

Patogénesis de la alopecia areata y modelo del colapso del inmunoprivilegio

La teoría del colapso de privilegio inmune en la patogénesis de la AA postuló que la enfermedad se presenta sólo en los individuos predispuestos inmunogenéticamente en los cuales coinciden unos eventos claves:

- El fallo del privilegio inmune de los FP en anágeno basado en las moléculas del MHC I, provocado principalmente por el interferon- γ (IFN- γ).⁴³
- La entrada del folículo piloso en la fase anágena del ciclo del pelo, en el que la melanogénesis activa se produce.
- El reconocimiento por células T CD8+ de autoantígenos ectópicamente presentados por moléculas MHC clase I en la fase anágena del bulbo piloso.
- La presencia de señales coestimuladoras, de células Th CD4+, y otros estímulos activatorios (por ejemplo, las células dendríticas).
- La actividad y/o función insuficiente de los inmunosupresores generados a nivel local (por ejemplo, MSH- α , el TGF- β 1, y el IGF-1) y las actividades represoras de las células NK (por ejemplo, la expresión MIF), que producen un ataque efectivo mediado por células T CD8+ al epitelio del folículo piloso en anágeno.^{5,20,21,29,30}

El modelo del colapso del IP del FP en la patogénesis de la AA plantea que este colapso del IP es provocado por focos infecciosos, los superantígenos bacterianos, los factores de estrés psicoemocional, microtraumas de la piel, u otros daños en el folículo del pelo, y posiblemente con la ayuda de factores inmunogénicos predisponentes no definidos todavía, que produce un peri y/o intrafolicular aumento de la secreción ectópica de IFN- γ , lo cual aumenta la expresión de las moléculas

del MHC de clase I en el epitelio del folículo del pelo proximal. Es decir, esto ocurre en la matriz del pelo de los bulbos pilosos en anágena, normalmente MHC I-negativos, por lo tanto, poniendo en grave peligro el mantenimiento del IP del folículo piloso. Ahora los autoantígenos foliculares pueden ser ectópicos y se presentan en el bulbo piloso epitelial, que normalmente es MHC I-negativo y no son secuestrados por más tiempo. Una vez que el folículo del pelo entra en fase anágena y, a más tardar, cuando su unidad de pigmentación se involucra en la melanogénesis activa, es decir, durante la fase anágena III/VI, los autoantígenos, no está claro todavía cuales, del anágeno y/o asociados a melanogénesis, son expuestos al sistema inmune de la piel. En el caso de que un individuo tenga unas células T CD8+ pre-existentes autorreactivas, las cuales reciben señales coestimuladoras apropiadas y la ayuda de células T CD4+, un ataque de las células T citotóxicas se coloca en marcha en la matriz del pelo. Este ataque activa un círculo vicioso secundario de fenómenos autoinmunes de daño de los folículos, cuya calidad y magnitud determinan en gran medida el resultado del grado de daño del folículo del pelo (distrofia) y por lo tanto la manifestación clínica, la progresión, y el curso de AA (Figura 2).^{5,20,21,29,44}

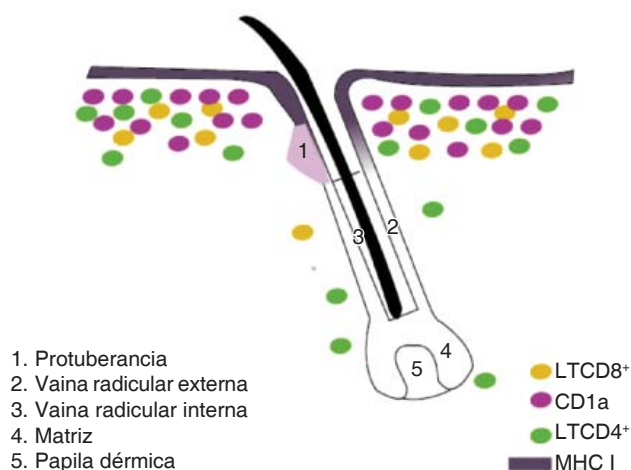


Figura 2. Patogénesis de la alopecia areata. MHC I: complejo mayor de histocompatibilidad clase I; CD1a+: células dendríticas; LTCD4+: linfocitos T CD4+; LTCD8+: linfocitos T CD8+; MSH α : hormona estimulante de melanocitos α ; TGF β 1: factor transformante de crecimiento β ; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina I; IFN γ : interferón- γ ; NK: Natural Killer; FP: folículo piloso; AA: alopecia areata.

Patogénesis de las alopecias cicatriciales primarias y modelo del colapso del inmunoprivilegio

Las alopecias cicatriciales primarias (ACP) son un grupo de trastornos inflamatorios del pelo que resultan en la destrucción del folículo piloso y la alopecia permanente. Aunque varias hipótesis alternativas han sido propuestas para explicar la patogénesis de las alopecias cicatriciales primarias, los mecanismos específicos de la enfermedad aún se desconocen. Pero ha surgido una gran cantidad de evidencia que soporta la hipótesis de que la destrucción de las células madres del epitelio del folículo piloso (CMFP) reside en la región de la protuberancia, siendo un factor clave en la pérdida permanente del folículo, ya que sin las células madre del epitelio del folículo piloso, el folículo del pelo no es capaz de regenerarse, deteniéndose el ciclo del pelo, con la pérdida permanente del folículo.^{45,46}

Hay estudios que han encontrado que la posible destrucción de las células madres se debe a la pérdida del IP. Se ha comparado FP de individuos sin alopecias cicatriciales con lesiones clínicamente activas de alopecias cicatriciales por medio de inmunohistoquímica para la presencia de moléculas del MHC I, MHC II, subunidad β 2 microglobulina de la molécula del MHC I y queratina 15 (K15), encontrándose un incremento en la expresión de las moléculas del MHC I y MHC II y la β 2 microglobulina en la región de la protuberancia de los FP con alopecias cicatriciales primarias, comparadas con los folículos no involucrados. Además la IR para K15, un reconocido marcador de CMFP, el cual se encuentra en grandes cantidades en la protuberancia, mostró disminución de la tinción en la región de protuberancia de los folículos lesionados, en particular en las zonas adyacentes a la mayor densidad de infiltrado inflamatorio. Estos hallazgos sugieren que las CMFP en esta región pueden haber sido directamente dañadas de alguna manera por el proceso inflamatorio.^{48,49}

Por lo cual, se puede tener como hipótesis que la pérdida del IP en la protuberancia, expone a las células madres del FP a la vigilancia inmune indeseable, con el consiguiente riesgo de provocar una respuesta inmune contra autoantígenos previamente secuestrados, pero aún se desconoce cuáles son los autoantígenos.^{46,50}

CONCLUSIONES

1. Existen varios mecanismos que están implicados en el IP del FP y en otras áreas anatómicas del FP.
2. El IP folicular es dinámico, restringido al epitelio proximal de FP en anágeno y posiblemente a la protuberancia.

3. El IP del FP se encuentra ausente durante el catágeno y telógeno.
4. La inducción de la AA se asocia con el colapso de IP del FP.
5. La AA que es promovida por el efecto de IFN- γ puede ser contrarrestada por la producción local o aplicación tópica de inmunomoduladores que restauran el IP del FP (TGF- β 1, MSH- α , e IL-10).
6. Una hipótesis de la patogénesis de las ACP es la pérdida del IP en la protuberancia del FP, con la consecuente destrucción de las células madre.

7. La inmunoprotección de las células madre y la restitución de su IP son estrategias terapéuticas futuras atractivas en las ACP.

Correspondencia:

María Antonia Lemos Piñeros

E-mail: malpa61@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A «hairy» privilege. *TRENDS in Immunology*. 2005; 26: 32-40.
2. Streilein JW, Ohta K, Mo JS, Taylor AW. Ocular immune privilege and the impact of intraocular inflammation. *DNA Cell Biol*. 2002; 21: 453-59.
3. Head JR, Neaves WB, Billingham RE. Immune privilege in the testis. I. Basic parameters of allograft survival. *Transplantation*. 1983; 36: 423-31.
4. Head JR, Billingham RE. Immunologically privileged sites in transplantation immunology and oncology. *Perspect Biol Med*. 1985; 29: 115-31.
5. Ito T, Meyer KC, Ito N, Paus R. Immune privilege and the skin. *Curr Dir Autoimmun*. 2008; 10: 27-52.
6. Barker CF, Billingham RE. Immunologically privileged sites. *Adv Immunol*. 1977; 25: 1-54.
7. Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3: 879-89.
8. Marinovic MA. Inmunología ocular. *Rev Chil Reumatol*. 2010; 26: 222-41.
9. Reynolds AJ, Lawrence C, Cserhalmi-Friedman PB, Christiano AM, Jahoda CA. Trans-gender induction of hair follicles. *Nature*. 1999; 402: 33-44.
10. Paus R, Christoph T, Müller-Röver S. Immunology of the hair follicle: a short journey into terra incognita. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999; 4: 226-34.
11. Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M, Paus R. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol*. 2004; 164: 623-34.
12. Botchkarev VA, Botchkareva NV, Slominski A, Roloff B, Luger T, Paus R. Developmentally regulated expression of alpha-MSH and MC-1 receptor in C57BL/6 mouse skin suggests functions beyond pigmentation. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 885: 433-39.
13. Waldmann H. Immunology: protection and privilege. *Nature*. 2006; 442: 987-88.
14. Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. The hair follicle and immune privilege. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003; 8: 188-94.
15. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol*. 2000; 142: 862-73.
16. Harrist TJ, Ruiter DJ, Mihm MC Jr, Bhan AK. Distribution of major histocompatibility antigens in normal skin. *Br J Dermatol*. 1983; 109: 623-33.
17. Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, Harries MJ, Reithmayer K, Meyer W et al. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 1077-85.
18. Menier C, Riteau B, Dausset J, Carosella ED, Rouas-Freiss N. HLA-G truncated isoforms can substitute for HLA-G1 in fetal survival. *Hum Immunol*. 2000; 61: 1118-25.
19. Fuzzi B, Rizzo R, Criscuoli L, Noci I, Melchiorri L, Scarselli B et al. HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. *Eur J Immunol*. 2002; 32: 311-15.
20. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest*. 2007; 117: 2019-27.
21. Pamer E, Cresswell P. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing. *Annu Rev Immunol*. 1998; 16: 323-58.
22. Momburg F, Tan P. Tapas in the keystone of the loading complex optimizing peptide binding by MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. *Mol Immunol*. 2002; 39: 217-33.
23. Bouvier M. Accessory proteins and the assembly of human class I MHC molecules: a molecular and structural perspective. *Mol Immunol*. 2003; 39: 697-706.
24. Borrego F, Masilamani M, Kabat J, Sanni TB, Coligan JE. The cell biology of the human natural killer cell CD94/NKG2A inhibitory receptor. *Mol Immunol*. 2005; 42: 485-8.
25. Bauer S, Groh V, Wu J, Steinle A, Phillips JH, Lanier LL et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science*. 1999; 285: 727-29.
26. Caillat-Zucman S. How NKG2D ligands trigger autoimmunity? *Hum Immunol*. 2006; 67: 204-47.
27. Apte RS, Sinha D, Mayhew E, Wistow GJ, Niederkorn JY. Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and preserving immune privilege. *J Immunol*. 1998; 160: 5693-96.
28. Gilhar A. Collapse of immune privilege in alopecia areata: coincidental or substantial? *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 2535-7.
29. Kos L, Conlon J. An update on alopecia areata. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21: 475-80.
30. Ito T, Ito N, Saatoff M, Hashizume H, Fukamizu H, Nickoloff B et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 1196-206.
31. Breitkopf T, Lo BK, Leung G, Wang E, Yu M, Carr N et al. Somatostatin expression in human hair follicles and its potential role in immune privilege. *J Invest Dermatol*. 2013; 133 (7): 1722-30.

32. Slominski A, Heasley D, Mazurkiewicz JE, Ermak G, Baker J, Carlson JA. Expression of proopiomelanocortin (POMC)-derived melanocytstimulating hormone (MSH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) peptides in skin of basal cell carcinoma patients. *Hum Pathol.* 1999; 30: 208-15.
33. Kono M, Nagata H, Umemura S, Kawana S, Osamura RY. In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin. *Fased J.* 2001; 15: 2297-9.
34. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee K, Shapiro J. Alopecia areata up date. Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 191-202.
35. Cohen SM. Current immunosuppression in liver transplantation. *Am J Ther.* 2002; 9: 119-25.
36. McElwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topical FK506: a potent immunotherapy for alopecia areata? Studies using the Dundee experimental bald rat model. *Br J Dermatol.* 1997; 137: 491-97.
37. Niederkorn JY. See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege. *Nat Immunol.* 2006; 7: 354-59.
38. Cobbold SP, Adams E, Graca L, Daley S, Yates S, Paterson A et al. Immune privilege induced by regulatory T cells in transplantation tolerance. *Immunol Rev.* 2006; 213: 239-55.
39. Simpson E. A historical perspective on immunological privilege. *Immunol Rev.* 2006; 213: 12-22.
40. Wahl SM, Wen J, Moutsopoulos N. TGF-beta: a mobile purveyor of immune privilege. *Immunol Rev.* 2006; 213: 213-27.
41. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc (scid) mice. *J Invest Dermatol.* 2001; 117: 1357-62.
42. Westgate GE, Craggs RI, Gibson WT. Immune privilege in hair growth. *J Invest Dermatol.* 1991; 97: 417-20.
43. Ruckert R, Hofmann U, van der Veen C, Bulfone-Paus S, Paus R. MHC class I expression in murine skin: developmentally controlled and strikingly restricted intraepithelial expression during hair follicle morphogenesis and cycling, and response to cytokine treatment *in vivo*. *J Invest Dermatol.* 1998; 111: 25-30.
44. Gilhar A. Collapse of immune privilege in alopecia areata: coincidental or substantial? *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 2535-7.
45. Pozdnyakova O, Mahalingam M. Involvement of the bulge region in primary scarring alopecia. *J Cutan Pathol.* 2008; 35: 922-5.
46. Harries M, Harries J, Meyer K, Chaudhry I, Griffiths C, Paus R. Does collapse of immune privilege in the hair-follicle bulge play a role in the pathogenesis of primary cicatricial alopecia? *Clin Exp Dermatol.* 2009; 35: 637-44.
47. Harrie M, Meyer K, Paus R. Hairloss as a result of cutaneous autoimmunity: frontiers in the immune pathogenesis of primary cicatricial alopecia. *Autoimmun Rev.* 2009; 8: 478-83.
48. Paus R, Slominski A, Czarnetzki BM. Is alopecia areata an autoimmune- response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I-expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med.* 1994; 66: 541-54.
49. Chiang YZ, Tosti A, Chaudhry IH, Lyne L, Farjo B, Farjo N et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 666-370.
50. Paus R, Eichmuller S, Hofmann U, Czarnetzki BM, Robinson P. Expression of classical and non-classical MHC class I antigens in murine hair follicles. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 171-83.