

Inmunología de la alopecia areata. Pérdida del privilegio inmunológico (parte I)

Immunology of Alopecia Areata. Lost of the Immune Privilege (Part I)

Israel Sánchez Álvarez,¹ Wendy Carolina González Hernández² y Rosa María Ponce Olivera³

¹ Residente de Dermato-Oncología y Cirugía Dermatológica, Hospital General de México.

² Residente de primer año de dermatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

³ Profesor adjunto al Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

RESUMEN

El folículo piloso constituye un modelo inmunológico no totalmente elucidado. Desde los modelos clínicos hasta los avances moleculares actuales, seguimos sin comprender del todo la maquinaria inmunológica de este anexo. Las características anatómicas, la baja o nula expresión del MHC-II y el microambiente provisto por hormonas, neuropéptidos y citocinas inmunomoduladoras favorecen este ambiente de privilegio inmunológico cuya pérdida va más allá del balance entre inmunidad innata y adquirida. La autorreactividad frente a antígenos propios y desconocidos, la inducción contra antígenos melánicos, la inhibición del control inmunitario y el estatus del microbioma intestinal son novedosas piezas clave de este rompecabezas.

PALABRAS CLAVE: folículo piloso, alopecia areata, inmunidad, autoinmunidad.

ABSTRACT

The hair follicle is considered an immunological model not completely elucidated. From the clinical models to the now a days molecular advances, we continue without completely understanding the immunological machinery. The anatomical characteristics, the low to null expression on MHC-II and the microenvironment provided by hormones, neuropeptides and immunomodulatory cytokines enhance this immunological privileged environment. This lost goes further than the balance between innate and acquired immunity. The auto reactivity against own and unknown antigens, the induction against melanin antigens, the inhibition of immune control and the intestinal microbiome status are novel key pieces of this puzzle.

KEYWORDS: hair follicle, alopecia areata, immunity, autoimmunity.

Introducción

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinflamatoria de etiología desconocida hasta el momento. Muchos son los factores implicados en el desarrollo de esta enfermedad; hasta ahora la evidencia muestra una fuerte tendencia a la alteración de la inmunidad celular, sin embargo, diversos estudios han demostrado nuevas asociaciones en la inmunopatogenia de esta enfermedad.

Privilegio inmunitario

El folículo piloso es un órgano excepcional, su porción proximal en fase anágena es conocida porque es un área de privilegio inmunológico,¹ la función inhibidora citotóxica restringe la actividad linfocitaria Th1 debido a la falta de expresión del complejo mayor de histocompatibi-

lidad tipo II (MHC-II), junto con moléculas inmunosupresoras como la hormona estimulante de los melanocitos- α (MSH- α), IL-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Por otra parte, el microambiente folicular desprovisto de red capilar linfática y el tejido conjuntivo perifolicular especializado constituyen auténticas barreras que dificultan el tráfico de células inmunes.^{2,3} Originalmente el término “privilegio inmunológico” se usó para explicar la protección relativa hacia las células de un tejido, en específico de ser rechazadas por el sistema inmunológico de huéspedes alotrasplantados.⁴ Actualmente se sabe que el privilegio inmunológico protege a órganos específicos, a nivel cutáneo hablamos de la matriz ungueal y el folículo piloso.⁵ Durante la fase de transformación anágeno-catágeno, el folículo piloso presenta cambios a

CORRESPONDENCIA

Israel Sánchez Álvarez ■ dr.israelsanchez@gmail.com ■ Teléfono: 01 55 5269 5054, ext. 1055
Hospital General de México, Dr. Balmis, Col. Doctores, C.P. 06720, Ciudad de México

nivel epitelial relacionados con la expresión de MHC-I, y aunque no parece ser el determinante para la activación de macrófagos y linfocitos CD4+ y CD8+, los cuales presentan antígenos mediante MHC-II, sí pueden generar pérdida del privilegio.² Esta transformación es controlada por medio de cambios en la señalización del entorno local basándose en la expresión y actividad de citocinas, hormonas, neurotransmisores, factores de transcripción, enzimas y receptores que son mediadores clave en el ciclo del folículo piloso.¹

Pérdida del privilegio inmunitario

Se ha postulado que el colapso inmunitario puede inducir el desarrollo de patologías citotóxicas autoinmunes como la AA o alopecias cicatrizales.^{3,6} Algunas teorías sugieren que la propensión se presenta durante la fase catágena desencadenada por superantígenos bacterianos, partículas virales, estrés emocional y microtraumas que teóricamente inducirían la expresión ectópica de interferón gamma (INF- γ), respuesta Th1 y activación de células CD8+ en presencia de genes y/o autoantígenos melánicos expresados en la papila dérmica (PD).^{2,7}

Recientemente se ha analizado más a fondo la respuesta Th17 en diversas enfermedades autoinmunes, esta respuesta colaboradora relacionada mayormente contra bacterias y hongos permite la comunicación entre la respuesta inmune innata y adaptativa, presentando funciones colaboradoras y supresoras de manera simultánea.⁸

En un análisis retrospectivo realizado en 331 biopsias de pacientes con diversos grados y variedades de AA, se encontró que el grado de infiltrado de tipo Th17 correlacionaba directamente con la cronicidad y severidad del cuadro.⁷ Aún más recientemente se ha investigado la importancia de factores genéticos en la disrupción inmunitaria que conlleva a esta respuesta autoinmune, lo anterior se basa en la alta asociación familiar de individuos afectados con AA, como se observa en gemelos monocigotos. Asociaciones menos contundentes relacionan los antígenos leucocitarios humanos (HLA) DQ₃, DRB₁ con la predisposición a desarrollar AA.⁵

Petukhova y colaboradores, mediante un estudio completo de asociación de genoma 139, describieron polimorfismos localizados en varias regiones genómicas que controlan la proliferación, activación de células T, producción de citocinas y expresión de algunos genes localizados únicamente en el folículo piloso. Entre ellos destaca el gen ULBP que codifica una glicoproteína de superficie llamada UL₁₀,⁹ esta glicoproteína forma parte de la familia de MHC nkl en células *natural killer* (NK), y que bajo circunstancias normales presenta un nivel bajo o au-

sente de expresión. Esta proteína reconoce al ligando de los receptores KLRK1/NKG2D (*natural killer group 2 D member*) presentes en células NK y células γ ; esta activación inicia diversas vías de transducción como JAK2, STAT5 y ERK en células CD3+ y CD8+,¹⁰ pero además se expresa intensamente en el tejido conjuntivo perifolicular y papila dérmica de pacientes con AA.¹¹

Esta activación de NKG2D mediante UL₁₀ también estimula la producción de IFN- γ y TNF- α , amplificando la respuesta inmune e induciendo la activación citotóxica de las células NK.¹² Esto se ha comprobado en modelos murinos donde las células CD8+ en conjunto con NKG2D son necesarios para la inducción de AA. La expresión de KLRK1/NKG2D en el infiltrado de células CD8+ producen como respuesta la producción de IFN- γ , regulando positivamente múltiples citocinas de cadena- γ conocidas porque promueven la activación y perpetuación de IFN- γ , produciendo linfocitos CD8+, NKG2D+ y células T efectoras que se infiltran en la periferia del folículo piloso humano actuando como efectores citolíticos responsables del ataque autoinmune del folículo piloso.¹³

Por otra parte, se ha observado que las células infectadas por citomegalovirus (CMV) presentan un patrón de expresión de UL₁₀ diferente, probablemente debido a polimorfismos asociados a la expresión de genes virales que bloquean la unión con NKG2D o internalizando proteínas importantes para su interacción con el mismo.¹⁴ De este modo, en individuos genéticamente susceptibles, la regulación positiva de ULBP3 puede tener un efecto desencadenante de la respuesta inmunológica participando en la inducción de la cascada inflamatoria. Se ha evidenciado la regulación a la alza de ULBP3 en los folículos pilosos de pacientes con AA que presentan actividad, mostrando también un alto nivel de expresión en etapas tempranas de esta enfermedad.¹⁵

Gracias a los avances en el campo de la genética, se han descubierto nuevas asociaciones genéticas en las patologías autoinmunitarias. CTLA-4 es un gen que codifica para el antígeno citotóxico de linfocitos T; esta molécula tiene funciones en linfocitos T reguladores (Treg), inhibiendo los linfocitos B y monocitos, además bloquea la producción de IL-2. Estudios en modelos murinos (*CTLA4 knockout mice*) exhiben un patrón linfoproliferativo con infiltración policlonal de linfoblastos T.¹⁶ Mutaciones en este gen se han asociado a varios padecimientos autoinmunes, como la enfermedad de Graves, diabetes mellitus tipo I (DM1), artritis reumatoide (AR), cirrosis biliar primaria (CBP) y la enfermedad inflamatoria intestinal.¹⁷ Karsten y colaboradores realizaron un análisis de asociación del gen CTLA-4, y encontraron una fuerte asociación

con AA directamente proporcional con la severidad del cuadro clínico.¹⁸ Actualmente se evalúan terapias dirigidas contra este blanco en pacientes con AA.

Complejo mayor de histocompatibilidad

El MHC, también llamado antígeno leucocitario humano (HLA), juega un papel importante en el privilegio inmune. Estas moléculas glicoproteicas son codificadas por al menos 200 genes ubicados en el cromosoma 6, son proteínas con estructura de α -hélice transmembrana que forman tres dominios unidos a una subunidad β 2-microglobulina. Participan en la inducción de la respuesta inmune específica a través del procesamiento y presentación de los antígenos.^{19,20} Se han descrito dos grandes variantes de MHC: MHC-I se encuentra presente en casi todas las células nucleadas, tiene como principal función presentar péptidos antigénicos endógenos a los linfocitos CD8+; a su vez se subdivide en MHC-Ia o clásico y Ib o no clásico. Los compartimentos que presentan privilegio inmunológico no expresan MHC-Ia. El segundo es MHC-II, éste se encuentra únicamente en los macrófagos, y su función es la presentación de los antígenos procesados a los linfocitos CD4+, así como la inhibición de la función de las células NK.^{1,3}

A nivel cutáneo, el MHC-I está presente en queratinocitos de la capa basal y espinosa de la epidermis, así como

en el epitelio de la vaina radicular externa (VRE) y el infundíbulo. Por el contrario, la papila dérmica (PD) y la vaina radicular interna (VRI) no expresan MHC-I.³ El $\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$ e IL-1 inducen la expresión ectópica de MHC-I en el folículo piloso, por lo que se les considera inmunomoduladores selectivos de MHC.²¹ Esto lo demuestran estudios *in vitro* en modelos foliculares humanos cultivados con $\text{INF-}\gamma$ en los que se demostró expresión ectópica de MHC-I y regresión al anágeno dosis dependiente.²² También se ha observado en estudios *in vivo* que el $\text{INF-}\gamma$ inhibe la proliferación, incrementa la apoptosis y desactiva la melanogénesis folicular en los queratinocitos del bulbo piloso, en donde los mayores efectos se presentan en fase anágena ya que estos folículos muestran más receptores para $\text{INF-}\gamma$, lo que se traduce en una mayor inmunorreactividad.²³

La baja expresión de MHC-I en el folículo piloso se observa desde la morfogénesis;^{4,24} de hecho, en modelos murinos el MHC-I es negativo a las tinciones inmunohistoquímicas, volviéndose levemente positivo en la VRE y PD en estadios finales de la misma, esto tiene como función dificultar la presentación de antígenos a las células CD8+ autorreactivas.^{3,25} No obstante, el folículo piloso expresa MHC-I en la porción infundibular, tal vez por el fácil acceso de bacterias, hongos y virus, por lo que también

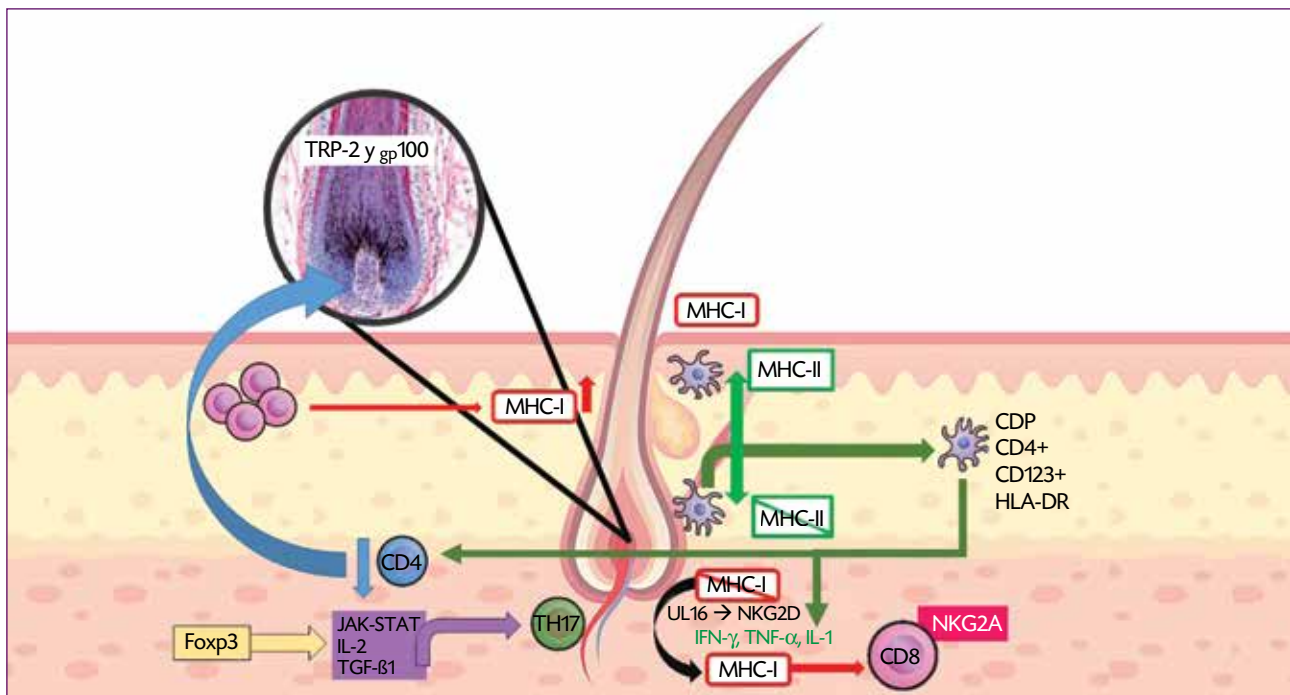


Figura 1. El folículo piloso se caracteriza por la ausencia de expresión de MHC-I en PD y VRE. Algunas interleucinas infecciones bacterianas, virales y mutaciones pueden estimular su expresión. La expresión de MHC-I en células dendríticas es más intensa en la subpoblación de células dendríticas plasmocitoides, las cuales pueden inducir expresión de MHC-I a través de la producción de citosinas proinflamatorias hasta en mil veces más.

se pueden encontrar células de Langerhans, las cuales no expresan MHC-I, al menos en tinciones inmunohistoquímicas monomórficas y polimórficas. Por otra parte, su expresión a nivel bulbar se reconoce en melanocitos identificados por doble marcaje con TMH1 y W6/32, éstos presentan una expresión aumentada de MHC-I en patologías como nevo con halo, nevo displásico y melanoma; en este último la pérdida de MHC-I se observa con la fase de crecimiento vertical,²⁶ y aunque también se presenta expresión ectópica de MHC-II y MHC-III,²⁷ existe una supresión funcional en la parte proximal del epitelio folicular.¹

De esta manera se ha propuesto que el IFN- γ actúa como el factor responsable de la expresión aberrante de HLA-DR en pacientes con AA. Por otro lado, muchas de sus otras acciones repercuten directamente sobre la unidad pilosa, por ejemplo, al regular positivamente la expresión del factor de crecimiento transformante β 2 (TGF- β 2), induce la fase catágena en el folículo piloso humano, razones por las que se integra al IFN- γ dentro de los factores que están reconocidos como inductores de la fase catágena o inhibidores de la fase anágena del folículo piloso en modelos murinos y/o humanos: factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), proteína morfogenética ósea 4 (BMP4), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF-2 y FGF-5), neurotrofinas (NT-3, NT-4), TNF- α , TGF- β 1, TGF- β 2, interleucinas (IL-1a, IL-1b, IL-6), glucocorticoides, estrógenos y paratohormona.²³

Alteraciones de la inmunidad celular

Una vez originado el proceso de linfopoyesis a nivel medular, los linfocitos migran hacia el timo, donde las subpoblaciones celulares son seleccionadas mediante los principios de autorrestricción y autotolerancia; de esta manera la maduración y activación se realiza mediante procesos complejos a través de los cuales son seleccionados para reconocer epítopes antigénicos presentados por parte de las moléculas MHC y para ignorar autoantígenos.⁶ Este proceso de maduración inicia un fenómeno llamado “proceso de reordenamiento de genes” que produce clonas específicas de linfocitos T con receptores únicos. Dicho proceso está diseñado con el fin de obtener un gran número de exones que codifiquen para la región variable con una pequeña cantidad de genoma; uno de los procesos de diferenciación incluye la división en dos linajes principales: $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$ dependiendo de la conformación de las subunidades de cadena del receptor MHC. La subpoblación $\alpha\beta$ se encuentra en sangre circulante, mientras que la subpoblación $\gamma\delta$ está principalmente a nivel epitelial.²⁸

Algunas teorías sugieren que la disfunción en el timo puede contribuir al desarrollo de AA debido a una deleción incompleta de células T autorreactivas y/o a una educación inapropiada de las células T reguladoras.⁶ No obstante, las células T poseen la capacidad de procesar señales fuera de las estructuras linfoides. Algunas teorías sugieren que la autorreactividad se debe principalmente a la pérdida de la función protectora, expresión de epítopes y autoantígenos de *novo* asociados a la melanogénesis, la fibra capilar o células madre del folículo piloso en anágeno con la subsecuente expansión clonal autorreactiva.²⁷ En modelos murinos se ha observado que la depleción de linfocitos CD4+ conduce un reordenamiento de los epítopes contra antígenos de diferenciación melanocítica TRP-2 y gp100 por linfocitos CD8+, presentado también un fenotipo efector Th1 que aumenta la expresión de MHC en el folículo.²⁹

Células T reguladoras

Las células Treg son clave para la tolerancia inmunológica. Estas células expresan el inmunofenotipo CD4+ y CD25+; la inducción de linfocitos T por medio de la proteína Foxp3 estimula la expresión del mismo,³⁰ sin embargo, Foxp3 es inducida por múltiples vías todavía no del todo esclarecidas, entre ellas, la inducción de JAK-STAT mediante IL-2 y el TGF- β 1. Se ha demostrado que TGF- β 1 estimula una respuesta proinflamatoria de tipo Th17, su expresión en la vaina radicular externa induce un infiltrado por Th17 a nivel peribulbar.⁷ Por otra parte, la presencia de polimorfismos en Foxp3 se observa en patologías autoinmunes como cirrosis biliar primaria (CBP), enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y algunos trastornos linfoproliferativos.³¹

Otras asociaciones descritas en este contexto son la artritis reumatoide (AR), diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad celiaca, lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y vitíligo.⁶

Muchos de los factores de crecimiento, citocinas y receptores que se expresan en los linfocitos Treg también se presentan en queratinocitos del epitelio folicular, uno de ellos es GATA3, su función principal a nivel inmunológico consiste en la diferenciación hacia Th2³¹ y cuya presencia a nivel epitelial, especialmente en estrato espinoso y vaina radicular interna, es crucial para el desarrollo y diferenciación de estas estructuras.³²

Células natural killer

Parte del sistema inmune innato está constituido por las células NK, las cuales provienen de la médula ósea y ra-

ramente se encuentran alrededor de los folículos pilosos, por el contrario, se hallan infiltrando los folículos en lesiones de AA. Entre sus principales funciones destacan: la producción de citosinas proinflamatorias, particularmente IL-12, cuyo estímulo es un potente inductor de la producción de INF- γ por las mismas células NK y linfocitos CD4+ y CD8+, de este modo se genera una respuesta Th1.³³

Con estas bases, Ito y colaboradores realizaron estudios en pacientes con AA, y observaron un aumento del número de células NK CD56+ que también presentaban un defecto en el control de su actividad.³ Más recientemente, Guttman y colaboradores hicieron pruebas sobre 27 pacientes con AA a quienes se administró ustekinumab (anticuerpo monoclonal antiIL-12/IL-23p40), llevaron a cabo análisis por microarreglos y análisis de variación de grupos de genes (GSVA), se evaluó la mejoría mediante el índice de severidad de AA (ALADIN) y encontraron un perfil inflamatorio alto en pacientes con mayor extensión y severidad del cuadro clínico, reportando mejorías de hasta 85% tras la administración del anticuerpo monoclonal.³⁴

Desde otro ángulo, las reacciones citotóxicas sobre células tumorales o infectadas por virus, bacterias y otros patógenos son características importantes de células NK. Esta citotoxicidad puede ser natural y/o dependiente de anticuerpos, sin embargo, la acción inhibitoria mediada por el MHC-I, CD94/NKG2A y los receptores *killer inhibitory* (KIR) parece que son más importantes en el proceso inmunomodulador que la citotoxicidad *per se*.³³

Diversos estudios demuestran que la expresión de MICA se presenta de manera importante en la porción proximal del folículo piloso, favoreciendo de esta manera la activación y ataque por células NK. Mayor evidencia se suma al observar un incremento de NKG2A en células NK de sangre periférica de pacientes con AA y otras enfermedades inflamatorias comparados con controles sanos, lo que sugiere una sensibilidad aumentada en este tipo de pacientes.³⁵

Células dendríticas

Las células dendríticas son un grupo heterogéneo de células presentadoras de antígeno (APC), su función consiste en fagocitar material potencialmente antigénico mediante receptores endocíticos de superficie, complemento, integrinas, receptores tipo lectina C y langerina que se expresan mayormente en células inmaduras.³⁶ A nivel cutáneo, las células de Langerhans se encuentran distribuidas en el tercio medio de la epidermis y expresan marcadores de superficie como CD1a, S100 y langerina; a nivel folicular, en la porción proximal del folículo piloso se observa un número reducido de células de Langerhans, que no

expresan MHC-II en comparación con la parte distal del folículo piloso.³ Su mecanismo inductor de células T reguladoras depende de su estado de madurez, las células inmaduras se han identificado como potentes agentes tolerogénicos debido a la falta de expresión de moléculas presentadoras de antígeno (MCH-I, MHC-II, CD40, CD80 y CD86).^{6,36}

Un subgrupo relativamente nuevo, conocido como células dendríticas plasmocitoides, constituye una población altamente especializada de células dendríticas que expresan CD4+, CD123+ y HLA-DR, BDCA2, TLR7 y TLR9, cuando se activan producen grandes cantidades de TNF- α y TNF- β hasta mil veces más que otras estirpes celulares. Su presencia se observa en la piel en patologías autoinmunes, virales, infecciosas y neoplásicas, no obstante, su habilidad como células presentadoras de antígeno es deficiente.³⁷ En AA la producción elevada de TNF- α estimula la respuesta Th1 y produce una sobreexpresión del MHC-I activando la respuesta CD4+, CD8+ y NK. En un estudio realizado por Abou y colaboradores en el que se incluyó a 19 pacientes con AA contra 10 controles con tricotilomanía y siete con alopecia androgenética (AGA), se encontró que la expresión de BDCA-2 en muestras de AA fue de 100% y prácticamente nula en los controles; además, la expresión de proteína A de mixovirus (MxA) en los pacientes con AA fue más alta comparados con los pacientes con AGA correlacionando con el infiltrado peribulbar. Sumado a esto, la presencia de células dendríticas plasmocitoides en otras enfermedades, como lupus eritematoso discoide (LED) y psoriasis, presenta una importante relación con AA que sugiere un fuerte vínculo en la inmunopatogenia mediada por este reciente eslabón.^{37,38}

Barrera intestinal

La barrera intestinal está formada por el epitelio columnar que regula el tránsito de diversas sustancias de la luz hacia la porción contraluminal de manera selectiva, además de incorporar nutrientes, la mucosa intestinal también se encuentra en contacto con diferentes microorganismos y moléculas extrañas. Las células M son enterocitos carentes de glucocalix que permiten el paso de antígenos para transmitirlos a las APC que migran hacia los ganglios linfáticos regionales (mesentéricos) o interactúan directamente con linfocitos interfoliculares de las placas de Peyer (PP), en donde se observan linfocitos CD4+ y CD8+, aunque la mayor parte presenta un inmunofenotipo supresor atípico caracterizado por la expresión de CD4+ y CD8 $\alpha\beta$ + con función efectora, de memoria y con capacidad inmunorreguladora capaz de tolerar algunos antígenos bacterianos propios de la microbiota y reconocer

patógenos creando un ambiente de exclusión y tolerancia inmunológica.³⁹ Varios estudios apoyan la teoría de que un insulto a la barrera epitelial intestinal podría inducir inflamación local, remota y desencadenar respuestas autoinmunes.

Interesantemente, varios padecimientos autoinmunes (enfermedad de Crohn, DA, AR, síndrome de intestino irritable y espondilitis anquilosante) presentan aumento de la permeabilidad intestinal exponiendo autoantígenos; otra teoría consiste en que la predisposición genética y el mimetismo molecular juegan un papel importante en la reacción cruzada entre los antígenos bacterianos y los propios, como sucede en la enfermedad celiaca, en donde un aumento de la permeabilidad intestinal sumado a una fuerte predisposición genética desencadenan la formación de autoanticuerpos.⁴⁰ De esta manera se refuerza la hipótesis de que el compromiso de la barrera intestinal y, por tanto, el daño de los mecanismos de tolerancia intestinal contribuyen a desarrollar enfermedades autoinmunes.⁶

Las infecciones por helmintos son comunes en países en vías de desarrollo. Como parte de su naturaleza crónica, uno de los mecanismos por los que los helmintos permanecen por largos periodos, se debe a su capacidad para inducir tolerancia inmunológica habilitando su estancia en el huésped, este mecanismo de tolerancia generalmente está asociado con un cambio de la respuesta inmunológica de Th1 a Th2, inhibición de las células dendríticas y la activación de las células T reguladoras.⁴¹ Esta respuesta Th2 está dada por el patrón de expresión de citosinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, la inhibición de IFN- α , IL-1 β e IL-17. También se ha observado un aumento del infiltrado por linfocitos T con fenotipo CD4+, CD25+ y Foxp3+ productores de IL-10 y TGF- β ; esto además de servir en pro de la supervivencia de los helmintos, puede beneficiar al huésped en otros aspectos al amortiguar respuestas inmunológicas y alérgicas aberrantes.

Ensayos realizados en modelos murinos de artritis inducida y parasitados por *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Ascaris suum*, *Heligmosomoides polygyrus bakeri* y *Hymenolepis diminuta*, pero sobre todo *Schistosoma japonicum*, han demostrado una reducción de la severidad de la clínica.⁴² Recientemente se ha investigado en modelos humanos y murinos el efecto protector de la infección por helmintos en varias enfermedades autoinmunes; es interesante que dichos estudios remarcan el hecho de que los helmintos intestinales son capaces de provocar respuestas inmunológicas no sólo de manera local, sino también sistémica.⁶ Se sabe que el microbioma intestinal a través de su interacción con factores genéticos, ambientales, dieta y fármacos puede jugar un papel inmunomodulador, un

sistema inmune saludable requiere de un microbioma intestinal bien regulado.

Van de Wiele y colaboradores reportaron que *Faecalibacterium prausnitzii* produce ácidos grasos de cadena corta, los cuales tienen la función de inducir una respuesta regulatoria en células T vírgenes. *Bacteroides fragilis*, por otro parte, induce la producción de IL-10 mediante la estimulación de células Treg a través de un polisacárido de membrana tipo A. Estas funciones epigenéticas inmunorreguladoras influyen en el desarrollo del sistema inmune innato y adaptativo mediante patrones moleculares asociados a patógenos induciendo una respuesta de tipo Th1.⁴³ Recientemente se reportaron dos casos de pacientes con antecedente de AA universal, los cuales fueron sometidos a trasplante fecal de microbiota debido a infecciones intestinales recurrentes por *Clostridium difficile*, ambos presentaron repoblación importante de la piel cabelluda y otras zonas corporales posterior a dicho trasplante.⁴⁴ De esta manera el microbiota y microbioma se colocan como un punto clave en el desarrollo de la inmunopatogénesis de la AA que bien podría ser una de las piezas faltantes para comprender el desarrollo de la misma.

Conclusión

Compleja es la interacción entre el sistema inmunológico y los procesos que desencadenan la pérdida de la tolerancia a nivel folicular; dilucidar los diversos mecanismos ha sido un proceso lento, si bien en la actualidad el desarrollo de nuevas tecnologías y el creciente interés por la biología de este órgano miniatura han logrado avances consistentes. También es gracias al cada vez mayor número de adeptos que ha ganado la tricología con base en la formidable riqueza y fuente de información que constituye no sólo un modelo inmunológico, sino también un modelo de células madre y neuroendocrino entre muchos otros más por descubrir.

BIBLIOGRAFÍA

- Pi LQ, Jin XH, Hwang ST y Lee WS, Effects of calcitonin gene-related peptide on the immune privilege of human hair follicles, *Neuropeptides* 2013; 47:51-7.
- Paus R, Ito N, Takigawa M e Ito T, The hair follicle and immune privilege, *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8:188-94.
- Lemos M, Díaz C y Moreno L, El inmunoprivilegio del folículo piloso, *Med Cutan Iber Lat Am* 2014; 42:109-16.
- Islam N, Leung P, Huntley A y Gershwin M, The autoimmune basis of alopecia areata, *Autoimmun Rev* 2015; 14:81-9.
- Dainichi T y Kabashima K, Alopecia areata. What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic options?, *J Dermatol Sci* 2016; 86:3-12.
- Skogberg G, Jackson S y Astrand A, Mechanisms of tolerance and potential therapeutic interventions in alopecia areata, *Pharmacol Ther* 2017; 179:102-10.

7. Hong J, Lee C, Ha SM, Choi SH, Kim TH, Song KH y Kim KH, The contributory roles of Th17 lymphocyte and cytotoxic T lymphocyte at the hair bulge region as well as the hair bulb area in the chronic alopecia areata patients, *Ann Dermatol* 2017; 29:156-66.
8. Serrano A, Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide, *Reumatol Clínica* 2009; 5:1-5.
9. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M *et al*, Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity, *Nature* 2010; 466:113-7.
10. ULBP3 UL16 binding protein 3 [Homo sapiens (human)], Gene, NCBI. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79465>. Consultado: 21 de julio de 2017.
11. Islam N, Leung PS, Huntley AC y Gershwin ME, The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review, *Autoimmun Rev* 2015; 14:81-9.
12. Slavuljica I, Krmpotic A y Jonjic S, Manipulation of NKG2D ligands by cytomegaloviruses: impact on innate and adaptive immune response, *Front Immunol* 2011; 28:85.
13. Xing L, Dai Z, Jabbari A *et al*, Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition, *Nat Med* 2014; 20:1043-49.
14. Valés M, Browne H y Reyburn H, Expression of the UL16 glycoprotein of human cytomegalovirus protects the virus-infected cell from attack by natural killer cells, *BMC Immunol* 2003; 4: 4.
15. Moftah N, El-Barbary R, Rashed L y Said M, ULBP3 a marker for alopecia areata incognita, *Arch Dermatol Res* 2016; 308:415-21.
16. Buchbinder E y Hodi S, Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade, *J Clin Invest* 2015; 125:3377-83.
17. Trüeb M y Dias G, Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management, *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54:68-87.
18. John KK, Brockschmidt FF, Redler S *et al*, Genetic variants in CTLA4 are strongly associated with alopecia areata, *J Invest Dermatol* 2011; 131:1169-72.
19. Vega G, Inmunología para el médico general complejo mayor de histocompatibilidad, *Rev Fac Med UNAM* 2009; 52:86-9.
20. Slansky J, Antigen-specific T cells: analyses of the needles in the haystack, *PLoS Biol* 2003; 1:E78.
21. Paus R, Slominski A y Czarnetzki B, 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* 1993; 66:541-54.
22. Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M y 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.
23. Ito T, Ito N, Saathoff M, Bettermann A, Takigawa M y Paus R, Interferon gamma is a potent inducer of catagen-like changes in cultured human anagen hair follicles, *Br J Dermatol* 2005; 152:623-31.
24. Paus R, Ito N, Takigawa M e Ito T, The hair follicle and immune privilege, *J Invest Dermatol* 2003; 8:188-94.
25. Santos Z, Avci P y Hamblin M, Drug discovery for alopecia: gone today, hair tomorrow, *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10:269-92.
26. Moseley RP, Brown JJ, Auld J *et al*, An immunocytochemical study of MHC class I expression on human Langerhans cells and melanocytes, *J Pathol* 1997; 181:419-25.
27. Oelert T, Gilhar A y Paus R, T-cell "induced-self" MHC class I/peptide complexes may enable "de novo" tolerance induction to neo-antigens occurring outside of the thymus: lessons from the hair follicle, *Exp Dermatol* 2017; 26:529-31.
28. Díaz D, Prieto A, Úbeda Cantera M y Álvarez-Mon Soto M, Linfocitos T, *Med Programa Form Médica Contin Acreditado* 2013; 11:1699-1709.
29. Nagai H, Oniki S, Oka M, Horikawa T y Nishigori C, Induction of cellular immunity against hair follicle melanocyte causes alopecia, *Arch Dermatol Res* 2006; 298:131-4.
30. González J, Duque V y Velásquez M, Foxp3: vontrolador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales, *Inmunología* 2010; 29:74-84.
31. Zhang Y, Zhang Y, Gu W, He L y Sun B, Th1/Th2 cell's function in immune system, en Sun B (ed.), *T helper cell differentiation and their function. advances in experimental medicine and biology*, Dordrecht, Springer, 2014, pp. 45-65.
32. Chikh A, Sayan E, Thibaut S *et al*, Expression of GATA-3 in epidermis and hair follicle: relationship to p63, *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361:1-6.
33. Sepúlveda C y Puente J, Células natural killer y el sistema inmune innato en la patología infecciosa, *Rev Med Chile* 2000; 128:1361-70.
34. Guttman-Yassky E, Ungar B, Noda S *et al*, Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism, *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:301-4.
35. Ito T, Ito N, Saatooff M *et al*, Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack, *J Invest Dermatol* 2008; 128:1196-206.
36. Alfaro C, Oñate C, Rodríguez A, Pérez-Gracia J *et al*, Células dendríticas especializadas en presentación de antígenos exógenos a linfocitos T citotóxicos, *Anales Sis San Navarra* 2013; 36:519-37.
37. Saadeh D, Kurban M y Abbas O, Update on the role of plasmacytoid dendritic cells in inflammatory/autoimmune skin diseases, *Exp Dermatol* 2016; 25:415-21.
38. Abou Rahal J, Kurban M, Kibbi G y Abbas O, Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link?, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30:119-23.
39. Ramiro E, Pérez J, Castellote C, Franch A y Castell M, El intestino: pieza clave del sistema inmunitario, *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100:29-34.
40. Fasano A, Leaky gut and autoimmune diseases, *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42:71-8.
41. Bertolini M, Pretzlaff M, Sulk M *et al*, Vasoactive intestinal peptide, whose receptor-mediated signalling may be defective in alopecia areata, provides protection from hair follicle immune privilege collapse, *Br J Dermatol* 2016; 175:531-41.
42. Oliveira S, Gomides A, Henrique L, Bezerra Luna C y Castro F, Intestinal parasites infection: protective effect in rheumatoid arthritis?, *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017; 57:461-5.
43. Ostrov E y Amsterdam D, Immunomodulatory interplay of the microbiome and therapy of rheumatic diseases, *Immunol Invest* 2017; 46:769-92.
44. Rebello D, Wang E, Yen E, Lio A y Kelly R, Hair growth in two alopecia patients after fecal microbiota transplant, *ACG Case Rep J* 2017; 4:e107.
45. Paus R, Langan A, Vidali S, Ramot Y y Andersen B, Neuroendocrinology of the hair follicle: principles and clinical perspectives, *Trends Mol Med* 2014; 20:559-70.
46. Lee S, Pi Q, Park L, Whang U, Jeon Y y Lee S, The effect of proopiomelanocortin-derived peptides on the immune system of human hair follicles, *J Dermatol Sci* 2009; 55:195-7.
47. Ferone D, Van Hagen PM, Semino C *et al*, Somatostatin receptor distribution and function in immune system, *Dig Liver Dis* 2004; 36:68-77.
48. Zavros Y, Kao Y y Merchant L, Inflammation and cancer III. Somatostatin and the innate immune system, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286:698-701.
49. Breitkopf T, Lo BK, Leung G *et al*, Somatostatin expression in human hair follicles and its potential role in immune privilege, *J Invest Dermatol* 2013; 133:1722-30.
50. Samuelov L, Kinori M, Bertolini M y Paus R, Neural controls of human hair growth: calcitonin gene-related peptide (CGRP) induces catagen, *J Dermatol Sci* 2012; 67:153-5.
51. Paus R, Arck P y Tiede S, (Neuro)endocrinology of epithelial hair follicle stem cells, *Mol Cell Endocrinol* 2008; 288:38-51.
52. Simental F y Ponce R, Neuropéptidos en dermatología, *Dermatol Rev Mex* 2006; 50:206-17.
53. Valero M y Hawkins F, Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D, *Rev Esp Enferm Metab Oseas* 2007; 16:63-70.
54. Bikle D, Vitamin D metabolism and function in the skin, *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347:80-9.

55. Akar A, Orkunoglu E, Tunca M, Taştan B y Kurumlu Z, Vitamin D receptor gene polymorphisms are not associated with alopecia areata, *Int J Dermatol* 2007; 46:927-9.
56. Kechichian E y Ezzedine K, Vitamin D and the skin: an update for dermatologists, *Am J Clin Dermatol* 2018; 19:223-35.
57. Erpolat S, Sarifakioglu E y Ayyildiz A, 25-hydroxyvitamin D status in patients with alopecia areata, *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34:248-52.
58. Prietl B, Treiber G y Pieber R, Amrein K. Vitamin D and immune function, *Nutrients* 2013; 5:2502-21.
59. Esebanmen E y Langridge R, The role of TGF-beta signaling in dendritic cell tolerance, *Immunol Res* 2017; 65:987-94.
60. Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, Duras J y Hajek R, PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017, *Immunology* 2017; 152:357-71.
61. Ito T, Immune checkpoint inhibitor-associated alopecia areata, *Br J Dermatol* 2017; 176:1444-5.
62. Zarbo A, Belum VR, Sibaud V *et al*, Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors, *Br J Dermatol* 2017; 176:1649-52.
63. Rivera N, Boada A, Bielsa MI *et al*, Hair repigmentation during immunotherapy treatment with an anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 agent for lung cancer, *JAMA Dermatol* 2017; 153:1162-5.
64. Collin C, Gautier B, Gaillard O *et al*, Protective effects of taurine on human hair follicle grown in vitro, *Int J Cosmet Sci* 2006; 28:289-98.



Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en *DCMQ* y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero de 2019** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, Ciudad de México, Tel. 5659-9416, 5575-5171.

Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Cuestionario

Immunología de la alopecia areata. Pérdida del privilegio inmunológico (parte I)

1. ¿Qué factores anatómicos confieren privilegio inmunológico al folículo piloso?
 - a) Barrera hematofolicular, microambiente con carga eléctricamente positiva
 - b) Matriz extracelular con carga eléctricamente negativa, ausencia de red linfática y tejido conjuntivo perifolicular especializado
 - c) Bloqueo de metaloproteinasas por glucosaminoglicanos, alta concentración de ácido hialurónico
 - d) Enlaces covalentes decorino-versicano y membrana basal
 - e) Ninguna de las anteriores
2. El microambiente folicular está influenciado por múltiples moléculas, entre las implicadas en la inducción de catágeno se encuentran:
 - a) IFN- γ , BDNF y BMP4
 - b) EGF, FGF-2,5 y NT-3,4
 - c) TNF- α , TGF- β 1,2 e IL-1a,b
 - d) Glucocorticoides, estrógenos y paratohormona
 - e) Todas las anteriores
3. En el folículo piloso la restricción Th1 se presenta principalmente en fase anágena debido a la acción de las siguientes moléculas:
 - a) JAK-STAT, IL-2 y TGF- β 1
 - b) Melanina, EGF e INF- γ
 - c) MSH- α , IL-10 y TGF- β
 - d) MHC-II, IL-17 y PDGF
 - e) Taurina, IL-10 y TNF- α
4. Con base en la nomenclatura internacional, ustekinumab es:
 - a) Proteína de unión anti IL-17
 - b) Anticuerpo monoclonal quimérico anti IL-17
 - c) Anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-12, 23
 - d) Anticuerpo monoclonal humano anti IL-12, 23
 - e) Proteína de unión anti IL-12, 23
5. Se sabe que las infecciones crónicas por helmintos inducen una respuesta inflamatoria tipo:
 - a) Respuesta Th1 a Th2 con expresión de IL-4, IL-5
 - b) Inhibición de IFN- α , IL-1 β e IL-17
 - c) Infiltrado T CD4+, CD25+ con producción de IL-10 y TGF- β
 - d) a, b y c son correctas
 - e) Ninguna de las anteriores