

Inmunología de la alopecia areata. Guardianes del privilegio inmune (parte II)

Immunology of Alopecia Areata. Guardians of Immune Privilege (Part II)

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

¹ Residente de primer año de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Hospital General de México.

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

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

RESUMEN

La alopecia areata es una enfermedad autoinmune y autoinflamatoria de etiología aún no dilucidada con claridad. El folículo piloso posee naturalmente factores protectores que le permiten continuar con su ciclo normal y le brindan privilegio inmunológico en anágeno, el cual puede colapsar y dar paso al desencadenamiento de una respuesta autoinmune, como ocurre en la alopecia areata. Se han descrito guardianes del privilegio inmunológico en diferentes estudios; en este artículo se destacan los factores neuroendocrinos y su importante papel en la supresión del complejo mayor de histocompatibilidad, inhibición de citocinas proinflamatorias y linfocitos T, así como el posible papel y daño inmunológico de los niveles séricos bajos de vitamina D en pacientes con alopecia areata y algunos otros factores reguladores que promueven el ambiente idóneo para perpetuar el ciclo capilar.

PALABRAS CLAVE: folículo piloso, alopecia areata, inmunología, privilegio inmunológico, inmunorregulación.

Introducción

La alopecia areata (AA) es una enfermedad en la cual se ven implicados diversos factores en su fisiopatogenia, entre ellos los factores inmunológicos, los cuales pueden desencadenar una respuesta autoinmune hacia el folículo piloso u otorgarle protección. En este apartado se revisan algunos importantes “guardianes” del privilegio inmunológico en el folículo piloso, los cuales perpetúan el ciclo piloso.

ABSTRACT

Alopecia areata is an autoimmune and autoinflammatory disease of unknown etiology. Natural protective factors of the hair follicle allow to continue with its normal cycle and offer immune privilege in anagen, this privilege can collapse and therefore trigger an autoimmune response like in alopecia areata. Many studies had described immune privilege guardians. This article highlights neuroendocrine factors and their important participation in the suppression of the major histocompatibility complex and the inhibition of proinflammatory cytokines and T lymphocytes. Also the possible role and immunological impact of low serum vitamin D levels in patients with alopecia areata and other regulating factors that promote the ideal environment for the perpetuation of hair growth cycle.

KEYWORDS: follicle unit, alopecia areata, immunology, immune privilege, immunoregulation.

Guardianes del privilegio inmune

Factores neuroendocrinos

Se sabe que las interacciones epitelio-mesenquimales, mediante mecanismos parácrinos y autócrinos, involucran numerosos factores neuroendocrinos tanto esteroideos como no esteroideos, neuropéptidos y neurotransmisores que otorgan diversos mecanismos de protección al folículo piloso, a continuación revisamos los más importantes.

CORRESPONDENCIA

Israel Sánchez Álvarez ■ dr.israelsanchez@gmail.com ■ Teléfono: (55) 5269 5054, ext. 1055
Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, C.P. 06720, Ciudad de México

Proopiomelanocortina

Algunos componentes implicados en el privilegio inmunario forman auténticos ejes neurohormonales constituidos por prohormonas, como la proopiomelanocortina (POMC) que es procesada dentro del epitelio folicular formando una hormona estimulante de los melanocitos α (MSH- α), hormona adrenocorticotropa (ACTH) y β -endorfina,¹ ésta se detecta en los queratinocitos de la vaina reticular externa y en los melanocitos de la papila dérmica (PD) del pelo durante la fase anágena, estimula la diferenciación melanocítica aumentando la producción de melanina y la producción local de cortisol, y suprime la expresión ectópica de MHC inducida por INF- γ en el epitelio proximal de folículos pilosos en fase de anágeno.^{1,2}

Somatostatina

La somatostatina (SS) es un neuropéptido de 14 aminoácidos producido en el hipotálamo, la hipófisis, las células β del páncreas y en el intestino, es secretada en dos formas activas, SS-14 y la forma extendida de 28 aminoácidos, SS-28,³ sus funciones son variadas dependiendo del órgano diana. A nivel inmunológico los linfocitos expresan receptores SSTR2, SSTR3 y SSRT5. Entre sus acciones conocidas se encuentra la supresión de TNF α , IL-1 β e IL-6, inhibe la producción de IgE e IgG4 en las células plasmáticas y bloquea la quimiotaxis de neutrófilos mediada por sustancia P.^{4,5} A nivel folicular se observa una fuerte expresión en la vaina radicular externa, justo por debajo de la inserción del músculo piloerector, no así a nivel del bulbo en donde su expresión reduciría la proliferación celular y, a su vez, en el promontorio podría inducir la inhibición de IFN- γ y la proliferación de células T estimuladas mediante aloantígenos. Lo anterior se ha comprobado mediante la antagonización de la actividad de SS *in vitro* al bloquear sus receptores, dando como resultado un incremento en la producción de IFN- γ por células mononucleares periféricas en respuesta a células aloantigénicas en la vaina del folículo piloso, reduciendo parcialmente su privilegio inmunológico.⁵

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es un neuropéptido de 37 aminoácidos producido por las neuronas del sistema nervioso central (SNC) y las neuronas de las terminaciones nerviosas libres de la piel, presenta efectos vasodilatadores además de que interviene en el mantenimiento y reparación de tejidos,¹ así como en efectos reguladores inmunológicos. Su acción inicia cuando se liga a receptores de proteína G que se encuentran en mastocitos, células de Langerhans, células endoteliales,

fibroblastos y queratinocitos del folículo piloso, inhibe la mitosis de linfocitos T, la proliferación de timocitos, así como la producción de IL-2 y otras citocinas producidas por células CD4⁺ Th1, también inhibe la diferenciación temprana de células B y la presentación de antígenos a los linfocitos T, disminuyendo así su proliferación y reactividad, ayudando a preservar el privilegio inmunológico.⁷

Péptido intestinal vasoactivo

El péptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés) es un neuropéptido liberado por las fibras nerviosas sensoriales perifoliculares y por células de Merkel, se une a receptores VPAC1 presentes en la dermis y VPAC2 que están en queratinocitos del folículo piloso a nivel del promontorio, particularmente durante el anágeno,⁸ cuando se inyecta directamente en la piel produce una roncha secundaria a la liberación de histamina por mastocitos, y sus efectos relajantes de músculo liso que estimulan la vasodilatación.⁹ Se ha observado que dicho péptido se encuentra regulado negativamente en los pacientes con AA, lo que sugiere que existe relación de la señalización de dicho receptor con el mantenimiento del privilegio inmunológico del folículo piloso.¹⁰ Hay evidencia de que los receptores de VIP (VPAC1 y VPAC2) se expresan en el epitelio del folículo piloso humano sano; por otra parte, el VIP es capaz de proveer una protección relativa contra la inducción del colapso del privilegio inmunológico del folículo piloso por medio de IFN- γ , pero no ha demostrado ser completamente capaz de restaurar el privilegio inmunario una vez colapsado. En particular, el VPAC1 se conoce porque tiene un efecto inhibitorio en las células inmunológicas al disminuir la liberación de citoquinas proinflamatorias e incrementar la liberación de factores supresores. En cuanto a la reparación del folículo piloso, el VIP puede regular negativamente el aumento de expresión de MHCII regulado mediante IFN- γ en las células endoteliales. Después del tratamiento con VIP se ha documentado el restablecimiento de la liberación de agentes inmunosupresores como IL-10, TGF- β 1 y TGF- β 2 por el epitelio del folículo piloso.¹¹

Vitamina D

La vitamina D es una prohormona producida principalmente en la piel, aunque también puede ingerirse en alimentos de origen vegetal y animal; la piel tiene la capacidad de sintetizarla desde 7-dehidrocolesterol pasando al torrente sanguíneo en forma de colecalciferol (D3), posteriormente sufre hidroxilación en el hígado a 25(OH)-vitamina D que pasa a su forma activa en el riñón 1,25(OH)₂ vitamina D,¹² sin embargo, la piel es ca-

paz de metabolizarla por sí misma a la forma activa: 1.25 (OH)₂ vitamina D.¹² Existen factores determinantes en su producción, como la época del año, la latitud, la ingesta, la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la actividad física, la ingesta de alcohol y polimorfismos genéticos que pueden alterar la expresión de los receptores de vitamina D (rs7041 y rs4588).¹³

A nivel cutáneo destaca su actividad autocrina y endocrina que favorece la diferenciación del queratinocito regulando la proliferación del estrato basal, incrementando la expresión de filagrina, locrina, involucrina y transglutaminasa en el estrato córneo, favorece el gradiente de calcio en la capa granulosa mediante la inducción del receptor de calcio (CaR), así como el proceso de diferenciación mediante efectos antiproliferativos mediados por mRNA de C-MYC y los inhibidores de ciclina p21 y p27, induce la expresión de TLR2 y su correceptor CD14+, los cuales activan la respuesta inmune innata que culmina en la activación de CYP27B1 y la producción de catelicidinas.¹³ Estudios en humanos y ratones *knock out* han observado que mutaciones en el gen Hairless (Hr) producen fenocopias en el receptor de vitamina D (VDR), ambos receptores actúan como coreguladores; uniendo Hr a VDR inhiben la estimulación de VDR mediante su unión con 1.25 (OH)₂ vitamina D y la estimulación de CYP24A1. Por otro lado, la sobreexpresión de Hr bloquea la diferenciación de los queratinocitos inducida por 1.25 (OH)₂ vitamina D mientras que su bloqueo estimula la misma.¹³

Aunque la vitamina D se ha asociado con muchas dermatosis, como psoriasis, DA y LES, entre otras, no existe relación entre los polimorfismos de VDR y el desarrollo de AA,¹⁴ sin embargo, sí existe evidencia reportada de niveles séricos bajos de vitamina D en AA,¹⁵ sin que guarde una correlación directa con el desarrollo de la enfermedad.¹⁶

Tal vez el efecto inmunomodulador se deba en parte a su acción sobre las APC, ya que se sabe que las APC inmaduras presentan niveles bajos de MHC-II y moléculas coestimuladoras como CD40+, CD80+ y CD86+ con un aumento de la producción de IL-10 que incrementa la tolerabilidad. Además se ha demostrado que inhibe la producción de IL-2, IL-17 y TLR en monocito. En estudios realizados en pacientes sanos a quienes se administró suplementación de 1µg de calcitriol diario durante siete días, éstos mostraron disminución de los niveles séricos de IL-6. Por otra parte, se ha observado que la expresión de CYP27B1 en células dendríticas aumenta las concentraciones de vitamina D, esto se demostró en estudios *in vitro* en ratones *knock out* para VDR y CYP27B1, los cuales presentaban un incremento del número de células dendríticas maduras con un patrón de quimiotaxis anormal.¹⁷ Lo

anterior puede explicar algunos de los efectos que si bien no se presentan directamente en estructuras del folículo piloso, sí repercuten en la función del sistema inmune.

Citocinas inmunomoduladoras

El TGF-β es una citocina de la superfamilia de los factores transformantes, su papel es amplio: actúa en la diferenciación, migración, angiogénesis, reparación de heridas, embriogénesis, carcinogénesis y regulación inmune influyendo de manera importante en la diferenciación de linfocitos T en Treg;¹⁸ se expresa intensamente durante el anágeno tardío y el inicio de la fase catágena en las células de la VRE,¹⁹ su habilidad inmunomoduladora no sólo se basa en la activación de los linfocitos Treg, también estimula la expresión del ligando de proteína de muerte programada (PD-L1, por sus siglas en inglés), cuya acción inmunosupresora sobre linfocitos B y APC fomenta la autotolerancia y previene el daño a los tejidos mediante la inactivación de células T en procesos infecciosos.²⁰ Con el uso de inhibidores de *checkpoints* como Nivolumab, Pembrolizumab e Ipilimumab, cuyos blancos se centran en PD-L1 y CTLA-4, *vide supra*, recientemente se han asociado al desarrollo de AA en placas que evolucionan a AA difusa y finalmente AA universal.

Se ha postulado que dentro de la patogénesis, el desarrollo de autoinmunidad frente a antígenos de diferenciación melanocítica, como la proteína relacionada con la tirosinasa (TRP, por sus siglas en inglés), gp100 y MART-1,²¹ el colapso del privilegio inmunitario mediado por inhibidores de *checkpoints* resulta en el reconocimiento de autoantígenos por células NKG2D+ y CD8+, observándose un infiltrado peribulbar compuesto por células CD4+, CD8+ y anticuerpos IgG específicos circulantes.²² Paradójicamente, se han reportado casos de repigmentación en pelos canos después de la administración de Nivolumab y Pembrolizumab en una población de 14 pacientes con cáncer pulmonar, algunos autores sugieren la activación de los melanocitos mediante un mecanismo inmunodependiente, otros más sugieren que la inhibición de citocinas como el TNF y algunas IL tienen un efecto positivo en la melanogénesis.²³ Si bien el mecanismo involucrado no está del todo claro, es posible deducir que la inmunidad dirigida contra el melanocito se presenta en AA, lo que sugiere una fuerte relación entre la respuesta inmunitaria y los antígenos melanocíticos.

Otros inmunorreguladores

Taurina

Existen otras vías de protección molecular para el folículo piloso, como la que brinda la taurina, la cual es un ami-

noácido producido por el metabolismo de la metionina y la cisteína. La taurina tiene un efecto protector contra el TGF- β 1, conocido porque inhibe el crecimiento *in vitro* del pelo y posee propiedades inductoras de fibrosis en los tejidos. En los humanos, la taurina es un aminoácido libre encontrado en altas concentraciones en distintos tipos celulares. Se ha detectado la presencia de este aminoácido junto con su transportador TAUT en la VRE de la raíz y el bulbo del folículo piloso, y en la epidermis, así como su relación con el incremento *in vitro* de la tasa de supervivencia del folículo piloso humano cuando se aísla en presencia de taurina, lo que sugiere que este aminoácido puede estar involucrado en el mantenimiento del bulbo piloso como un osmolito regulador de cisteína y del metabolismo del calcio con propiedades inmunomoduladoras y antifibróticas.²⁴

Conclusión

Existen diversos factores que influyen en la etiopatogenia de la alopecia areata. En este caso, revisamos factores protectores que buscan preservar los mecanismos de privilegio inmunológico del folículo piloso en su fase anágena, ya que hay evidencia científica de sus funciones y vías encaminadas a suprimir ataques autoinmunes hacia el folículo piloso, se hace evidente su colapso en enfermedades como la alopecia areata (figura 1).

REFERENCIAS

1. Paus R, Langan E, Vidali S, Andersen B *et al*, Neuroendocrinology of the hair follicle: principles and clinical perspectives, *Trends Mol Med* 2014; 20:559-70.
2. Lee S, Pi L-Q, Park Y-L *et al*, The effect of proopiomelanocortin-derived peptides on the immune system of human hair follicles, *J Dermatol Sci* 2009; 5:195-7.
3. Ferone D, Van Hagen P, Semino C *et al*, Somatostatin receptor distribution and function in immune system, *J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2004; 36:S68-S77.
4. Zavros Y, Kao JY y Merchant JL, Inflammation and cancer III. Somatostatin and the innate immune system, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286:698-701.
5. Breitkopf T, Lo B, Leung G *et al*, Somatostatin expression in human hair follicles and its potential role in immune privilege, *J Invest Dermatol* 2013; 133:1722-30.
6. Loung-Quan P, Xing-Hai J, Sungioo T *et al*, Effects of calcitonin gene-related peptide on the immune privilege, *Neuropeptides* 2013; 47: 51-7.
7. Samuelov L, Kinori M, Bertolini M *et al*, Neural controls of human hair growth: calcitonin gene-related peptide (CGRP) induces catagen, *J Dermatol Sci* 2012; 67:153-5.
8. Paus R, Arck P y Tiede S, (Neuro-)endocrinology of epithelial hair follicle stem cells, *Mol Cell Endocrinol* 2008; 288: 38-51.
9. Simental F y Olivera R, Neuropeptidos en dermatología, *Dermatol Rev Mex* 2006; 50:206-17.
10. Dainichi T y Kabashima K, Alopecia areata: what's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic options?, *J Dermatol Sci* 2017; 86: 3-12.
11. 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.
12. Valero M y Hawkins F, Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas

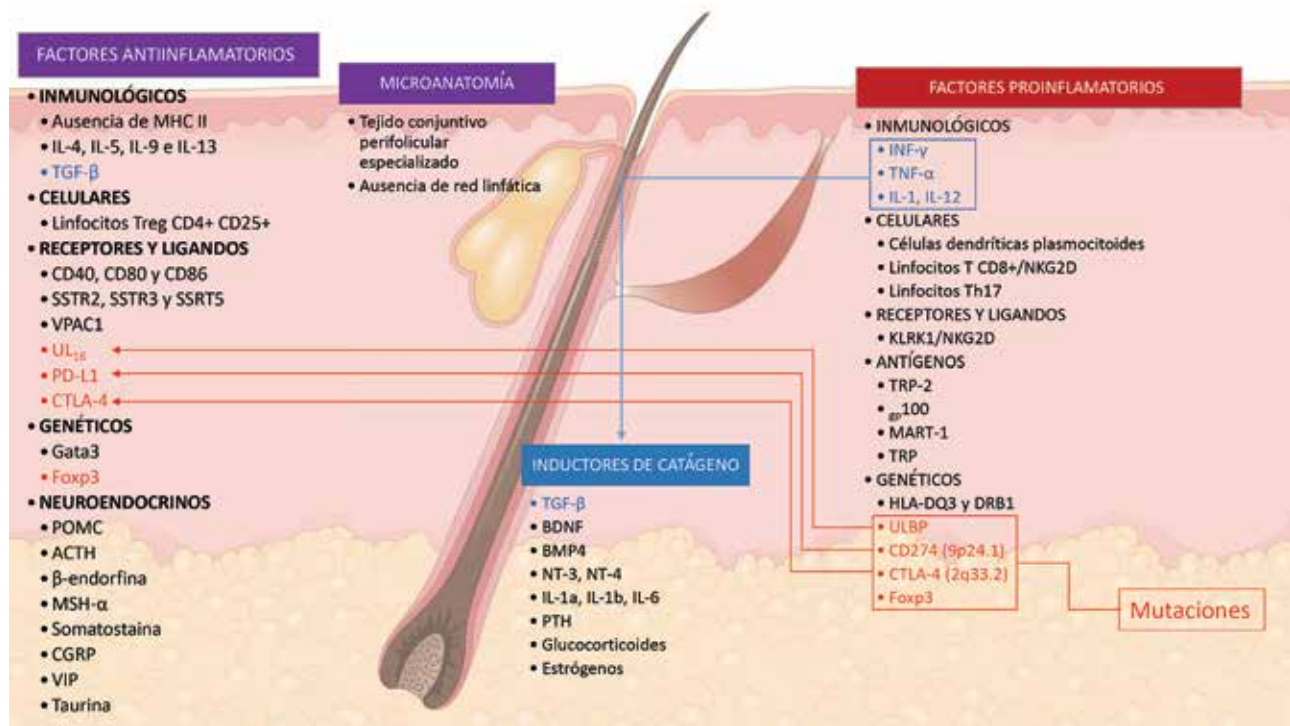


Figura 1. La interacción entre las diferentes moléculas de señalización es compleja, en el esquema se resumen las principales vías proinflamatorias y antiinflamatorias implicadas en la patogénesis de la AA.

- de vitamina D, *REEMO* 2007; 16:63-70.
13. Bikle D, Vitamin D metabolism and function in the skin, *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347:80-9.
 14. Akar A, Orkunoglu F, Tunca M *et al*, Vitamin D receptor gene polymorphisms are not associated with alopecia areata, *Int J Dermatol* 2007; 46:927-9.
 15. Kechichian E y Ezzedine K, Vitamin D and the skin: an update for dermatologists, *Am J Clin Dermatol* 2018; 19:223-35.
 16. Erpolat S, Sarifakioglu E y Ayyildiz A, 25-hydroxyvitamin D status in patients with alopecia areata, *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34:248-52.
 17. Prietl B, Treiber G, Pieber T *et al*, Vitamin D and immune function, *Nutrients* 2013; 5:2502-21.
 18. Esebanmen G y Langridge W, The role of TGF-beta signaling in dendritic cell tolerance, *Immunol Res* 2017; 65:987-94.
 19. Lemos M, Díaz C y Moreno L, El inmunoprivilegio del folículo piloso, *Med Cutan Iber Lat Am* 2014; 42:109-16.
 20. Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M *et al*, PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies, *Immunology* 2017; 152:357-71.
 21. Ito T, Immune checkpoint inhibitor-associated alopecia areata, *Br J Dermatol* 2017; 176:1444-45.
 22. 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.
 23. Rivera N, Boada A, Bielsa M *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; 153:1162-65.
 24. 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

Inmunología de la alopecia areata. Guardianes del privilegio inmunológico (parte II)

1. Algunas propiedades de la taurina en el folículo piloso podrían ser:
 - a) Propiedades inmunomoduladoras, antifibróticas, regulación de cisteína y calcio.
 - b) Aumento del anágeno mediante actividad estimulante del metabolismo folicular.
 - c) Resistencia de la fibra capilar y disminución de la permeabilidad de la cutícula.
 - d) Disminución de los folículos en catágeno mediante la activación de la vía TAUTr.
 - e) Ninguna de las anteriores.
2. ¿Cuáles son las funciones de MSH- α a nivel folicular como molécula inmunomoduladora?
 - a) Estimula la diferenciación melanocítica.
 - b) Aumenta la producción de melanina.
 - c) Suprime la expresión ectópica de MHC inducida por INF- γ .
 - d) Prolonga la fase anágena.
 - e) Todas las anteriores.
3. La supresión de TNFA, IL-1B, IL-6, IgE e IgG4 en células plasmáticas es función de:
 - a) MSH- α .
 - b) SS
 - c) CGRP
 - d) VIP
 - e) Ninguna de las anteriores
4. Además de sustancia P, ¿qué otro factor induce la liberación de histamina por los mastocitos perifoliculares?
 - a) Glucagón
 - b) CGRP
 - c) SS
 - d) VIP
 - e) POMC
5. Nivolumab, Pembrolizumab e Ipilimumab son inhibidores de *checkpoints* (PD-1 y CTLA-4), cuya acción consiste en:
 - a) Mantener la tolerancia a antígenos.
 - b) Estimular la actividad antitumoral del sistema inmunológico.
 - c) Inducir la presentación de antígenos.
 - d) Bloquear los puntos de control inmunológico.
 - e) Inducir apoptosis de células tumorales.