



# Las Células de Langerhans. Los inmunocitos viajeros de la piel

Loida V. Ponce <sup>1</sup>.

José Corado <sup>2</sup>.

Felix Tapia <sup>3</sup>.

Nilka L. Díaz <sup>4</sup>.

<sup>1</sup>loidaponce@hotmail.com

<sup>2</sup>Inmunólogo coramont@cantv.net

<sup>3</sup>Inmunólogo

<sup>4</sup>nilkad88@yahoo.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

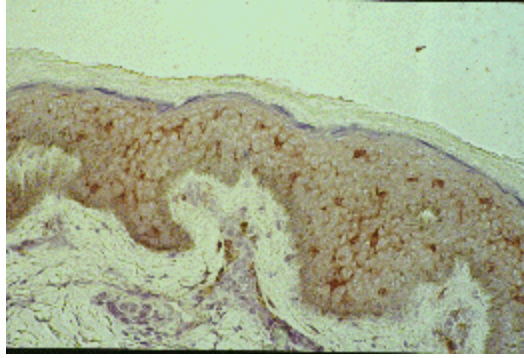
## RESUMEN

En 1868 Paul Langerhans, un estudiante de medicina del instituto de Patología de Berlín, describe las células que llevan su nombre como células dendríticas suprabasales en la epidermis humana. Las células de Langerhans intervienen en las respuestas inflamatorias de la piel, participando activamente en la fase de inmunoestimulación de la respuesta inmunitaria mediante su interacción con los linfocitos T, la cual ocurre en los órganos linfoides secundarios.

## INTRODUCCIÓN

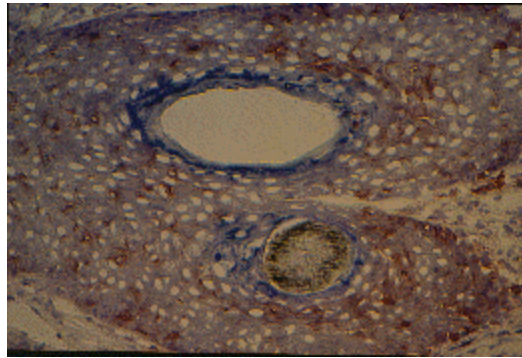
Los tegumentos conforman la mayor área tisular de los organismos vivos, vegetal o animal. En los vertebrados, los tegumentos son el sitio de residencia de los sistemas que permiten la comunicación con el medio externo e interno. Los tegumentos junto a los órganos linfoides secundarios (ej. ganglios linfáticos, Placas de Peyer intestinales, etc.) constituyen la red periférica del sistema inmunológico encargada de la función cardinal de inmunovigilancia. La integración

de esta red viene determinada por la participación de un inmunocito localizado inicialmente en los epitelios de los tegumentos, la célula dendrítica.



Células de Langerhans CD1a+ en la epidermis de una lesión de leishmaniasis cutánea localizada.

La célula dendrítica tiene la capacidad de tomar antígenos (ej. agentes patógenos, haptenos, alergenicos, etc.) en el epitelio, activarse, y migrar hacia los ganglios linfáticos circunvecinos, donde en la paracorteza o zona de linfocitos T participan en la fase de inmunoestimulación de la respuesta inmunitaria, la cual consiste en sensibilizar linfocitos T vírgenes transformándolos en linfocitos T memoria. Estos linfocitos T memoria adquieren, como producto de su interacción con las células dendríticas epiteliales, la capacidad de expresar moléculas de adhesión que le permiten migrar y anidarse en el sitio de la injuria inicial donde darán comienzo al desarrollo de una respuesta inflamatoria.



Células de Langerhans CD1a+ en el epitelio folicular de una piel normal.

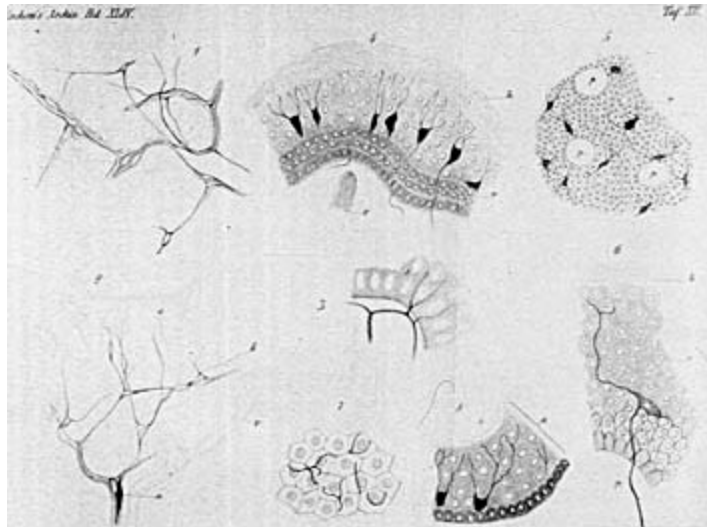
La mayoría de los antígenos que enfrentan al sistema inmunitario en condiciones normales penetran a través de los tegumentos (piel, intestino, tracto respiratorio) por lo que no es sorprendente que se hayan desarrollado complejos y distintivos sistemas de defensa inmunológica en estos tejidos. Así, los elementos linfoides de las mucosas se agrupan bajo el término "tejido linfoide asociado a la mucosa" (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue), el cual a su vez puede ser dividido en "tejido linfoide asociado al intestino" (GALT, gut-associated lymphoid tissue), "tejido linfoide asociado al bronquio" (BALT, bronchus-associated lymphoid tissue), "tejido linfoide asociado a la nasofaringe" (NALT, nasopharynx-associated lymphoid tissue), y los tejidos linfoides asociados a glándulas mamarias y órganos genito-uritarios<sup>1</sup>. En piel,

Streilen (1978)<sup>2</sup> fue el primero en utilizar el término "tejido linfoide asociado a la piel", pero actualmente se utiliza el término "sistema inmunitario cutáneo", constituido por inmunocitos (células de Langerhans epidérmicas, queratinocitos y linfocitos T), la unidad perivascular dérmica (células endoteliales, pericitos vasculares, linfocitos T, y mastocitos), y citocinas<sup>3</sup>.

El presente trabajo presenta una sucinta actualización sobre la importante función de las células de Langerhans con énfasis en su papel como inmunocito viajero involucrado en la inmunovigilancia y en la fase inmunoestimuladora de la respuesta inmunitaria

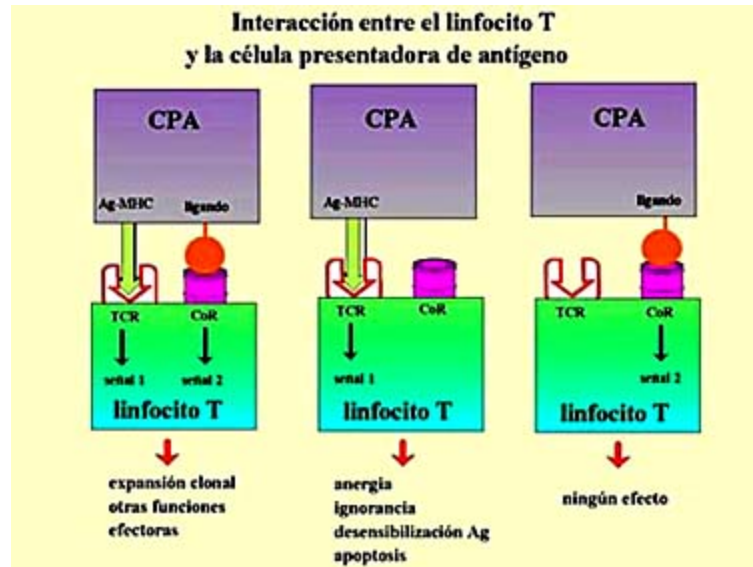
## CÉLULAS DE LANGERHANS

En 1868 Paul Langerhans, un estudiante de medicina del Instituto de Patología de Berlín, describe las células que llevan su nombre como células dendríticas suprabasales en la epidermis humana. Por muchos años, se creyó que las células Langerhans pertenecían al Sistema Nervioso Periférico (SNP), debido a que se teñían con cloruro de oro al igual que tejidos del sistema nervioso. No fue sino hasta 1965, cuando estas células son relacionadas morfológicamente con los macrófagos, sugiriendo un origen mesenquimático<sup>4</sup>. En 1966, Campo-Aasen y Pearse demuestran por procedimientos histoquímicos que las células de Langerhans expresan enzimas específicas de los macrófagos<sup>5</sup>.



Dibujo de Paul Langerhans de las células homónimas publicado en el artículo original de 1868.

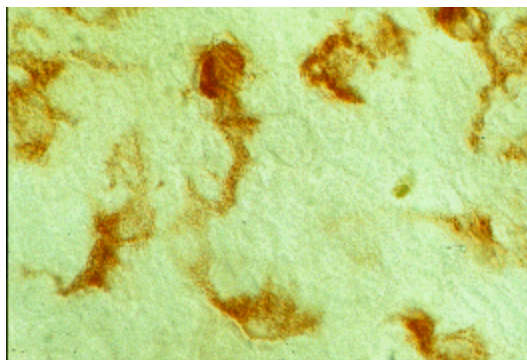
Las células de Langerhans intervienen en la respuestas inflamatorias de la piel, participando activamente en la fase de inmunoestimulación de la respuesta inmunitaria mediante su interacción con los linfocitos T, la cual ocurre en los órganos linfoides secundarios. Las células de Langerhans, durante el desarrollo de la respuesta inmunitaria, pueden generar tres tipos de señales: 1) Señal 1- factores asociados con captura, procesamiento y asociación a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-II); 2) Señal 2- factores asociados con presentación antigénica ej. moléculas de adhesión y coestimulación; 3) Señal 3- factores asociados con la inmunidad local como son la migración y el anidamiento, con su consecuente producción de citocinas, quimiocinas, y receptores a componentes de la matriz extracelular<sup>6</sup>.



Concepto de las 2 señales de la activación linfocitaria.

## CAPTURA Y PROCESAMIENTO DEL ANTÍGENO

Al entrar un agente invasor ó cualquier sustancia antigénica, las células de Langerhans, como todas las células presentadoras de antígeno profesionales, son capaces de tomar el antígeno del medio exterior por fagocitosis o endocitosis y degradarlo con enzimas proteolíticas en los endosomas. Simultáneamente a la captura del antígeno, aumenta la síntesis de MHC-II (cadena  $\alpha$  y  $\beta$  y una cadena invariable que le confiere estabilidad a la molécula). De alguna forma, esta molécula llega a los endosomas, donde la cadena invariable es clivada al igual que el antígeno. El péptido resultante (péptido CLIP), proveniente de la cadena invariable, es removido con la intervención de la molécula HLA-DM que acidifica el medio permitiendo que se pueda unir el péptido antigénico. Una vez formado el complejo péptido antigénico/MHC-II, este es expresado en la superficie de la célula para presentar el antígeno a los linfocitos T en el contexto de MHC clase II<sup>7</sup>.



Células de Langerhans la+ en epidermis múrida separada.

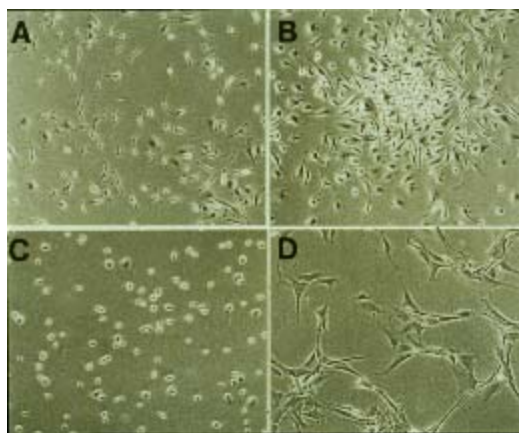
Durante este proceso las CL sufren una serie de cambios moleculares y morfológicos, al mismo tiempo que migran a los ganglios linfáticos para presentar el antígeno a los linfocitos T vírgenes.

## MADURACIÓN Y MIGRACIÓN

La mayoría de los estudios sobre la maduración de las células de Langerhans durante su migración hacia los ganglios linfáticos, se han realizado en cultivo debido a la dificultad de seguir el recorrido de estas células *in vivo*. Las células de Langerhans cultivadas por más de 72 horas, disminuyen su capacidad de fagocitar y procesar antígenos, pero adquieren una mayor capacidad para activar a linfocitos T. Estas observaciones sugieren que las células de Langerhans cultivadas o maduras son equivalentes a las células que en los ganglios linfáticos participan presentando antígenos en la fase de inmunoestimulación de la respuesta inmunitaria<sup>6</sup>. Este axioma ha permitido evaluar el proceso de migración y maduración de las células de Langerhans en cultivo.

Durante la maduración en cultivo, las CL aumentan su tamaño y la capacidad de estimular a las células T, mientras que su superficie sufre varios cambios. Aumenta la expresión de MHC clase II, B7, ICAM 1, LFA 3 y CD40. Otras moléculas como ICAM3, CD11b, CD45 también aumentan, mientras disminuye la expresión del receptor Fcγ R y CD32<sup>6</sup>.

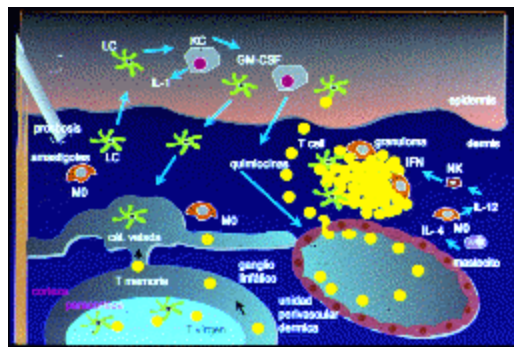
Las células de Langerhans inmaduras (2-4 horas de cultivo) poseen una alta rata de biosíntesis de MHC-II, mientras que las células maduras (1-3 días de cultivo) manifiestan una bajoregulación de este proceso y el complejo MHC-péptido se hace mas estable en el tiempo, pudiéndose detectar a las 72 horas después de la exposición al antígeno. En el caso de antígenos de *Leishmania major*, este proceso solo ocurre cuando hay fagocitosis<sup>8</sup>. La disposición de las moléculas MHC clase II en las CL infectadas *in vitro* con *Leishmania major*, es diferente a lo largo del tiempo una vez que transcurre la infección. A las 8h las moléculas se encuentran en la vacuola parasitófora y en la periferia del núcleo, y a las 24 h solo se observan en la borde de la célula, sugiriendo que es entonces cuando la célula es capaz de presentar el antígeno.



Línea de Células de Langerhans múridas inmadura  
XS de Akira Takashima.

La maduración de las células de Langerhans es regulada por citocinas. Por ejemplo, el GM-CSF, producido por los queratinocitos activados, promueve la expresión de sus receptores en las células epidérmicas e induce a las células de Langerhans a madurar y migrar hacia los ganglios linfáticos regionales. Esta función la induce GM-CSF conjuntamente con TNF  $\alpha$ , producida también por las células epidérmicas. Se ha visto que TNF  $\alpha$  puede afectar la maduración disminuyendo la capacidad de procesar antígeno y la IL-1 aumentando la capacidad de presentar el mismo. La última actúa de forma paracrina y autocrina induciendo la expresión de sus receptores<sup>6</sup>.

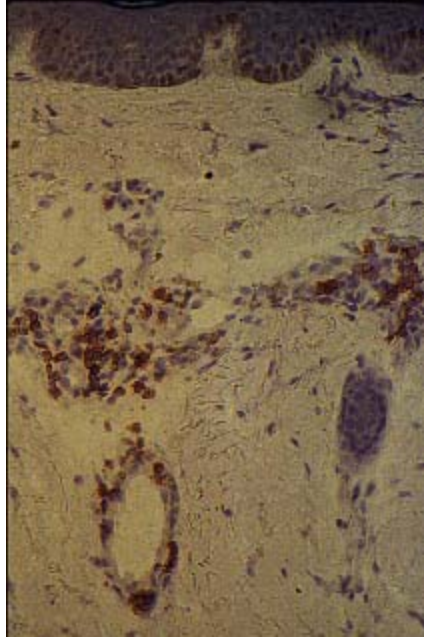
La cinética de la migración *in vivo* de las células de Langerhans ha sido estudiada mediante la aplicación epicutánea del hapteno fluorescente Rodamina B en ratones<sup>9</sup>. Estos estudios demostraron un descenso rápido (aproximadamente 50%) en la densidad de células dendríticas epidérmicas, en las primeras 16 horas después de la sensibilización. La observación coincidió con la aparición de células dendríticas Rodamina B+ en el ganglio linfático adyacente. En el ganglio linfático, las primeras células portadoras del hapteno se observaron a las 6 horas y el mayor número entre 24-48 horas después de la sensibilización, representando un 6% del total de células dendríticas ganglionares.



Respuesta inmunitaria cutánea frente a un antígeno:  
Captura de antígenos, migración de células dendríticas  
al ganglio linfático, sensibilización de linfocitos T vírgenes  
, y establecimiento de la respuesta inflamatoria.

Los leucocitos utilizan  $\beta 2$ -integrinas para interactuar entre sí, y  $\beta 1$ -integrinas para interactuar con los componentes de la matriz extracelular<sup>10</sup>. Durante la travesía de la epidermis hacia los ganglios linfáticos, las células de Langerhans interactúan con laminina y colágeno IV en la membrana basal, con colágeno tipo I en la dermis superior, y con fibronectina en los linfáticos aferentes. La adhesión de las células de Langerhans a fibronectina y laminina es mediada por los receptores  $\alpha 5 \beta 1$  y  $\alpha 6 \beta 1$  respectivamente. Staquet y cols., (1995) demostraron que la interacción de las células de Langerhans con la matriz extracelular dérmica (colágeno tipo I) sólo se realiza después del contacto con componentes de la membrana basal (laminina, colágeno tipo IV)<sup>11</sup>. De igual manera, un contacto inicial de las células de Langerhans con la matriz dérmica reduce la capacidad de unión a la laminina de la membrana basal, interacción que impide el regreso de las células a la epidermis. Recientemente, Weiss y cols. (1997) demostraron que las células de Langerhans durante su migración expresan diferentes variantes genéticas de la molécula CD44.

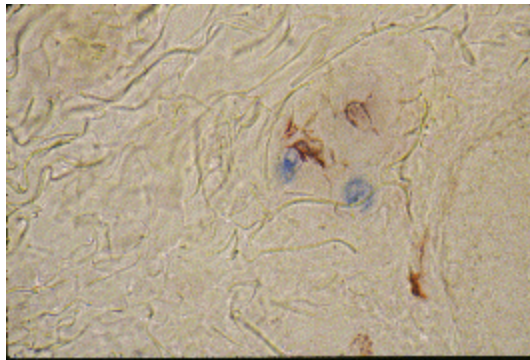
Esta molécula tiene gran importancia en la migración celular fisiológica o patológica al ganglio linfático<sup>12</sup>.



Extravasación y participación en proceso inflamatorio de leucocitos positivos para el antígeno cutáneo linfocitario (CLA).

## PRESENTACIÓN DEL ANTÍGENO

Las células de Langerhans inducen una vigorosa proliferación de linfocitos T sensibilizados o vírgenes. Respuesta que no observada cuando las células son cultivadas con anticuerpos anti-MHC-II, demostrando que es un proceso restringido a MHC-II. Sin embargo, recientemente se demostró que las células de Langerhans pueden expresar un péptido antigénico asociado a MHC-I, capaz de inducir una respuesta antígeno-específica de linfocitos T citotóxicos CD8+<sup>13</sup>. Estos investigadores también demostraron que la transferencia adoptiva de células de Langerhans capaces de expresar a un antígeno tumoral en forma MHC-I restringida, protege frente al desarrollo de neoplasia en ratones.



Célula de Langerhans CD1a+ (roja) asociada a linfocitos T CD4+ (azul) en dermis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Croitoru R, Bienenstock J: Characteristics and functions of mucosa-associated lymphoid tissue. En Ogra PL, McGhee JR, Mestecky J et al., editors, Handbook of mucosal immunology, San Diego, 1994, Academic Press.
2. Streilen JW. Lymphocyte traffic, T cell malignancies and the skin. J Invest Dermatol 1978; 71:167-71.
3. Bos JD, Kapsenberg ML: The skin Immune Sistem: Progress in cutaneous biology. Immunol. Today. 1993; 14: 75-78.
4. Basset F, Turiaf J: Identification par la microscopie electronique de particules de nature probablement virale dans les lesions granulomateuses d'une histiocytose X pulmonaire. C.R. Acad. Sci. (D) (Paris). 1965; 261:3701-3703.
5. Campo-Aasen I, Pearse AGE: Enzimología de la célula de Langerhans. Med. Cut. 1966; 106:888-889.
6. Steinman R, Hoffman L, Pope M: Maturation and migration of cutaneous dendritic cells. J. Invest. Dermatol. 1995; 105:2S-7S.
7. Brodsky FM, Lem L, Bresnahan PA: Antigen processing and presentation. Tissue Antigens. 1996; 47:464-471.
8. Flohé S, Lang T, Moll H: Synthesis, stability, and subcellular Distribution of major histocompatibility complex class II molecules in Langerhans cells infected with *Leishmania major*. Am. Soc. Microbiol. 1997; 65:1-7.
9. Van Wilsem EJG, Kleijmeer BM, Kraal G: Antigen-bearing Langerhans cells in skin draining lymph nodes: Phenotype and kinetics of migration. J. Invest. Dermatol. 1994; 103:1-5.
10. Smith J: The structural basis of integrin-ligand (RGD) interaction. En: "Integrins. Molecular and biological responses to the extracellular matrix". Academic press, San Diego. 1994; 1:1-32.
11. Staquet MJ, Kobayashi Y, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D: Role of specific successive contacts between extracellular matrix proteins and epidermal Langerhans cell in the control of their directed migration. Eur. J. Cell Biol. 1995; 66: 342-348.
12. Weiss JM, Sleeman J, Renkl AC, Dittmar H, Termeer CC, Taxis S, Howells N, Hofmann M, Köhler G, Schöps E, Ponta H, Herrlich P, Simon JC: An Essential role for CD44 variant isoforms in Epidermal Langerhans cell and blood dendritic cell function. J. Cell Biol. 1997; 137: 1137-1147.
13. Celluzzi CM, Falo LD: Epidermal dendritic cells induce potent antigen-specific CTL-mediated immunity. J. Invest. Dermatol. 1997; 108:716-720.