

# **Caracterización histoquímica y ultraestructural de células dendríticas epidérmicas en vertebrados no mamíferos**

**Armando Pérez-Torres**

**Laboratorio de Inmunología Comparada de Piel y Mucosas, Departamento de Biología Celular y Tisular.  
Facultad de Medicina, UNAM. [armandop@servidor.unam.mx](mailto:armandop@servidor.unam.mx)**

## **Introducción**

El sistema tegumentario de los vertebrados realiza numerosas y complejas funciones, muchas de ellas comunes a los diferentes organismos y otras relacionadas a las adaptaciones al hábitat particular de cada vertebrado. Una de las funciones más destacables es la de defensa innata y adaptativa, en la que las células de Langerhans (CL) tienen un papel central [1]. Las CL son leucocitos dendríticos migratorios de piel y mucosas, pertenecientes a la familia de las células dendríticas (CD), una subpoblación de células originadas en la médula ósea, especializadas en la captación, procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T. La capacidad de las CD para iniciar y orquestar las respuestas inmunológicas es una consecuencia de su localización dentro de los tejidos y de sus propiedades migratorias hacia los órganos linfoides regionales. Su localización en la interfase entre el medio ambiente y el organismo, y su morfología dendrítica, les permite monitorear y captar antígenos propios y extraños potencialmente patógenos, funcionando como centinelas del sistema inmunológico.

Las CL no se identifican con técnicas ordinarias de tinción [2]. Inicialmente fueron observadas por Paul Langerhans (1868) con una técnica de impregnación áurica. Casi 100 años después, se demostró que la histoquímica enzimática para ATPasa y esterasa inespecífica en láminas epidérmicas era de gran utilidad para apreciar la distribución numérica y espacial de las CL, en condiciones normales y patológicas. A principios de la década de los 60 del siglo pasado, con microscopía electrónica de transmisión se identificaron los rasgos distintivos de las CL: núcleo indentado, un organelo en forma de raqueta de tenis (conocido como gránulo de Birbeck o de las CL), ausencia de desmosomas, melanosomas y tonofilamentos. Lo anterior ayudó a caracterizar la respuesta de las células epidérmicas de pacientes y animales con dermatitis por contacto, en los que se observó la aposición de CL a linfocitos y la presencia de numerosas células veladas en el interior de los vasos linfáticos regionales, cargadas con el antígeno o el sensibilizador, en viaje hacia los ganglios linfáticos.

Al conocerse las propiedades histoquímicas, las características ultraestructurales y las probables propiedades funcionales de las CL, se buscaron otros criterios para considerarlas células involucradas en la respuesta inmunológica. Inicialmente se demostró, en humanos y ratones, que las CL expresaban moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHCII) y derivaban de un precursor circulante en la sangre y derivado de la médula ósea. Posteriormente, se descubrió que las CL expresan las moléculas CD1a, E-cadherina y langerina.

Las moléculas y las características de las CL mencionadas arriba no sólo son buenos marcadores para identificarlas sino que también han demostrado jugar un papel funcional en diferentes aspectos de la biología estas células [2]. Las CL emplean las MHCII para presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4. La actividad de ATPasa regula las respuestas inflamatorias cutáneas mediadas por nucleótidos. El gránulo de Birbeck constituye un subdominio del compartimento reciclante endosomal, probablemente involucrado en un proceso de captura y carga de antígenos. La interacción CL-queratinocitos está mediada por E-cadherina y esto facilita la retención temporal de las CL dentro de

la epidermis y previene su maduración espontánea en el estado estable (sin estímulos proinflamatorios). Las moléculas CD1a y langerina, marcadores casi exclusivos de las CL, están involucradas en la presentación de lípidos y glucolípidos antigénicos derivados de micobacterias. Más aún, los queratinocitos, las células constitutivas de la epidermis, no sólo forman diferentes estratos que soportan la exposición a patógenos, proteínas extrañas y químicos dañinos, sino que también producen una amplia gama de citocinas pro- y antiinflamatorias, así como péptidos antimicrobianos [3].

La integración armónica entre los elementos celulares que forman la base fundamental del sistema de defensa de la piel (de la epidermis, en particular) es uno de los rasgos distintivos, dentro de una amplia variabilidad morfofuncional, de todos los vertebrados. Los estudios sobre la morfología y función del sistema inmunológico de la piel en los diferentes vertebrados son escasos y relativamente recientes [4].

### **Objetivo**

Revisar los principales hallazgos con respecto a la presencia de las CL, las CD de la epidermis, en la piel de vertebrados no mamíferos, a partir de la utilización de histoquímica enzimática para ATPasa, tanto en láminas epidérmicas analizadas con microscopía fotónica, como en cortes de piel procesados para microscopía electrónica de transmisión.

### **Células de Langerhans en vertebrados no mamíferos [5]**

Peces. La epidermis del bagre *Arius seemanni* Günther, 1864, contiene CD ATPasa positivas con todos los criterios ultraestructurales para ser identificadas como CL, incluida la presencia de un organelo similar al gránulo de Birbeck [4-6]. La presencia de linfocitos epidérmicos en la trucha arco iris *Oncorhynchus mykiss* ha sugerido que células similares a CL podrían presentarles antígenos de manera local, aunque no se ha demostrado que la piel de la trucha contenga CL [7]. Sin embargo, algunas evidencias sugieren que en los peces existe un sistema de CD ya que en el bazo de la trucha arco iris y en el bazo y en la porción cefálica del riñón del salmón del Atlántico *Salmo salar* L se han observado CD ATPasa positivas con características morfológicas y funcionales similares a las CD del bazo de ratones [8]. Adicionalmente, una observación nuestra no publicada indica que las rayas torpedo también poseen CD ATPasa positivas en la epidermis. Ya que se ha demostrado que en las zonas T-dependientes del bazo del tiburón nodriza *Ginglymostoma cirratum* hay una red de CD MHCII positivas [9] sería interesante demostrar que las CD ATPasa positivas de la raya también expresan estas moléculas.

Anfibios. *Rana pipiens*, *Rana catesbeiana*, *Bufo marinus* [10-12] y *Xenopus laevis* [13, 14] contienen CD ATPasa positivas en la epidermis, que en la primera y en la última también expresan MHCII [12, 15] La ontogenia de las CL de *X. laevis* sugiere que estas células y otras CD podrían estar involucradas en la evolución de los mecanismos subyacentes a la histocompatibilidad, al rechazo de injertos, a la autoinmunidad y a la muerte celular programada.

Recientemente, en nuestro laboratorio, hemos demostrado que la piel del axolote mexicano *Ambystoma mexicanum* contiene células ATPasa positivas, poliédricas o con dendritas cortas, ubicadas en el estrato basal de la epidermis,

claramente diferentes de otras ATPasa positivas de las capas superficiales del estrato espinoso, ricas en mitocondrias y que poseen numerosos desmosomas [16]

Reptiles. Hasta ahora, sólo existe un informe formal de la presencia de CL en la epidermis de la tortuga terrestre *Kinosternum integrum* [17]. Interesantemente, estas células muestran variaciones numéricas estacionales aparentemente dependientes de la actividad de ATPasa. Durante la primavera y el otoño se observa el número mayor de CL, mientras que en el verano y el invierno el número se reduce importantemente. El análisis ultraestructural indica que las CL están dentro de la epidermis pero sólo muestran trazas del producto de la reacción de ATPasa. Es probable que los cambios en el fotoperíodo y en la temperatura afecten el ambiente hormonal en los reptiles, particularmente con respecto a los niveles de hormonas esteroides que, como en los mamíferos, puedan cambiar la expresión de la ATPasa y de otros marcadores de las CL. Algo similar ocurre en otro reptil, el gecko *Hemidactylus frenatus*, que sólo presenta células epidérmicas ATPasa positivas/esterasa inespecífica positivas durante el verano [18].

Aves. La epidermis del pollo *Gallus gallus* contiene CL ATPasa positivas, MHCII positivas, con gránulos de Birbeck [19-21] y que responden a la aplicación epicutánea de un sensibilizador de contacto como el dinitrofluorobenceno de manera similar a como lo hacen las CL de mamíferos [22]. En este sentido, las CL de pollo parecen migran a la dermis y a los vasos linfático regionales y manifiestan datos ultraestructurales de incrementar la endocitosis. Un dato interesante es que los pollos carecen de CL durante los primeros 7 a 10 días posteclosión y mantienen una disminución de más del 50% del número del adulto hasta las 5 semanas de edad. Adicionalmente, el número de CL parece tener dimorfismo sexual, siendo las hembras las que más pronto llegan al número del animal adulto [23].

Es probable que la migración inducida por el sensibilizador lleve a las CL al bazo, donde activarían linfocitos T, ya que la mayoría de las aves carecen de ganglios linfáticos regionales.

## **Conclusiones**

La epidermis de todos los vertebrados posee CD ATPasa positivas, en la mayoría de los casos con los criterios ultraestructurales para ser identificadas como equivalentes a las CL de los mamíferos. En algunos animales se ha demostrado también la actividad de esterasa inespecífica y la expresión de MHCII. En conjunto, podría afirmarse que las CL de epidermis son un elemento constitutivo de la piel de los vertebrados, independientemente de las adaptaciones cutáneas al ambiente correspondiente. Adicionalmente, la presencia de CD en el bazo de salmón y tiburón sugiere que la emergencia de un sistema de CD es muy antigua y que tal vez con marcadores especie-específicos se podría mejorar la caracterización de estos componentes del sistema inmunológico. Sin embargo, es destacable el hecho que la histoquímica enzimática, principalmente la actividad de ATP esté presente en las CL de todos los vertebrados. Hasta ahora, se conoce poco de la importancia funcional de esta enzima; su conservación evolutiva sugiere que es relevante para la función de la CL y de la piel en su conjunto ya que parece estar involucrada en la regulación de respuestas inflamatorias inducidas por nucleótidos.

## Referencias

- [1]. Bos JD, Skin immune system. Cutaneous immunology and clinical immunodermatology. Third edition. Edited by Jan D. Bos. CRC Press. Boca Ratón, FL, USA, (2005) 3-11.
- [2]. Mizumoto N, Takashima A, J Clin Invest, 113 (2004) 658-660.
- [3]. Chu AC, Morris JF, Skin immune system. Cutaneous immunology and clinical immunodermatology, Third edition. Edited by Jan D. Bos. CRC Press. Boca Ratón, FL, USA, (2005) 77-99.
- [4]. Cooper EL, Pérez A, Castell A, Skin immune system. Cutaneous immunology and clinical immunodermatology, Third edition. Edited by Jan D. Bos. CRC Press. Boca Ratón, FL, USA, (2005) 19-53.
- [5]. Pérez-Torres A, Aquino A, LAB-acta, 16 (2005) 125-129.
- [6]. Aquino A, Tesis de Licenciatura en Biología, Facultad de Ciencias, UNAM, México (2004).
- [7]. Peleteiro MC, Richards RH, J Fish Dis, 8 (1985) 162-162.
- [8]. Press C ML, Dannevig BH, Landsverk T, Fish & Shellfish Immunol, 4 (1994) 79-93.
- [9]. Rumpf LL, McKinney EC, Taylor E, Flajnik MF, Scand J Immunol, 56 (2002) 130-148.
- [10]. Farquhar M, Palade G, J Cell Biol, 30 (1966) 359-379.
- [11]. Carrillo J, Castell A, Pérez A, Rondán A, J Anat, 172 (1990) 39-45.
- [12]. Castell A, Hernández A, Sampietro E, Herrera M, Alvarez J, Rondán A, Dev Comp Immunol, 23 (1999) 473-485.
- [13]. Mescher AL, Wolf WL, Moseman EA, Hartman E, Harrison C, Nguyen E, Neff AW, Dev Comp Immunol, 31 (2007) 383-393
- [14]. Observación personal.
- [15]. Du Pasquier L, Flajnik M, Dev Immunol, 1 (1990) 85-95.
- [16]. Observación personal.
- [17]. Pérez-Torres A, Millán D, Rondán A, Dev Comp Immunol, 19 (1995) 225-236.
- [18]. Observación personal.
- [19]. Carrillo J, Pérez A, Castell A, Antuna S, J Anat, 176 (1991) 1-8.
- [20]. Pérez-Torres A, Millán D, J Anat, 184 (1994) 591-596.
- [21]. Pérez-Torres A, Ustarroz M, J Anat 199 (2001) 493-497.
- [22]. Observación personal.
- [23] Pérez-Torres A, Zárate L, Ustarroz M, LAB-acta, 14 (2002) 107-111.