

# Células de Langerhans en la inmunidad cutánea

*Langerhan cells in cutaneous immunity.*

Diego Mauricio Ordóñez.<sup>1</sup>

1. Residente II año Dermatología, Universidad del Valle.

## Resumen

Las células de Langerhans (CL) se derivan de precursores de la médula ósea y pertenecen a la familia de células presentadoras de antígenos. Se encuentran en la epidermis y son las encargadas de la captación, procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos en los ganglios linfáticos locales. Su densidad y función varían en condiciones normales en la piel de acuerdo con la edad, el área anatómica, la exposición solar y se encuentran alteradas en las diversas enfermedades de la piel.

**PALABRAS CLAVE:** Células de Langerhans, presentación de antígenos, epidermis, células T nativas.

## Summary

Langerhans cells (LC) have hematopoietic origin, and they belong to the family of antigen-presenting cells. They are in the epidermis and they are discussed to be crucial for antigen uptake and its subsequent presentation to naive T cells in skin-draining lymph nodes. The density and morphology of epidermal LCs are altered under normal and pathological conditions in the skin.

**KEY WORDS:** Langerhans cells, antigen presentation, epidermis, naïve T cells.

## Correspondencia:

Diego M. Ordóñez

Email: dmordonezb@hotmail.com

*Recibido: Octubre 19 de 2007.*

*Aceptado: Noviembre 12 de 2007.*

No se reportan conflictos de intereses.

## Introducción

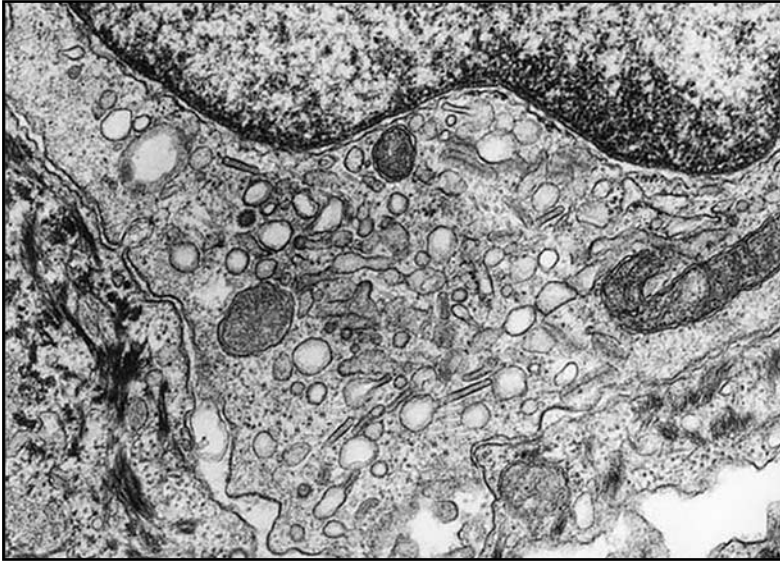
Las células de Langerhans (CL) fueron descritas por Paul Langerhans en 1868 siendo estudiante de medicina y a la edad de 21 años.<sup>1</sup> Estas hacen parte de la familia de células dendríticas y proceden de la médula ósea, pertenecen a la línea mieloide y forman parte del sistema mononuclear fagocítico.<sup>2</sup> Se identifican morfológicamente a la microscopía electrónica por los gránulos de Birbeck (estructuras en forma de raqueta de tenis)<sup>3</sup> (FIGURA 1). No tienen desmosomas, ni tonofilamentos, ni melanosomas, y poseen prolongaciones digitantes. Son las principales células presentadoras de antígenos en la piel y forman una red casi continua que les permite captar los antígenos que penetran en la piel.<sup>4</sup> Aunque representan menos del 1 % de la población celular, con sus largas prolongaciones ocupan hasta el 25% de la superficie de la epidermis.

## Características fenotípicas de CL

Las CL y las células dendríticas dérmicas (CDD) no

pueden ser reconocidas con facilidad en cortes de piel fijados en parafina y teñidos en la forma habitual. Pueden ser visualizadas en forma selectiva con el microscopio óptico utilizando procedimientos de histoquímica y de inmunomarcación, además de identificarlas con el microscopio electrónico a través de sus marcadores únicos: los gránulos de Birbeck.<sup>3</sup>

La demostración de una adenosintrifosfatasa dependiente de sulfhidrilo, resistente a la formalina y unida a la membrana, representa una técnica excelente para identificar CL en humanos. Las células intraepidérmicas ATPasa+ se encuentran sobre todo en una posición suprabasal. Se han identificado una serie de determinantes antigénicos en las CL, frente a los cuales pueden usarse anticuerpos para teñirlas. Algunas son el CD45 (antígeno leucocitario común), que está presente en precursores de la médula ósea comprometidos con el linaje de células de Langerhans, moléculas de clase II del MCH como el HLA DR, que se expresa también en queratinocitos en la piel inflamada, lo que restringe su valor clínico; la langerina o CD 207, que pertenece a la familia de receptores



**Figura 1.** Microscopía electrónica de una CL. Se observan los característicos gránulos de Birbeck en forma de raqueta de tenis en su citoplasma. Tomado de Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, sexta ed.

de manosa y su función es la captura de antígenos y su envío a las vías de procesamiento, asociada a gránulos de Birbeck.<sup>4</sup>

S100 es una proteína de doble cadena de bajo peso molecular que parece está involucrada en el control del ciclo celular. Es positiva en CPA, CL de la piel y melanocitos. Se visualiza con inmunohistoquímica con avidin-biotin peroxidasa como células dendríticas de núcleo marrón oscuro.

La CD1a, cuya función es la presentación de antígenos no peptídicos, se manifiesta solamente en la epidermis en CL, tanto en tejidos normales como inflamados; no existe en el sistema murino.<sup>5</sup>

En 1961 Birbeck y col. establecieron los criterios que permiten reconocer e identificar CL en cualquier región y son: citoplasma claro, libre de tonofilamentos, desmosomas o melanosomas, un núcleo lobulado y con frecuencia enrollado y la presencia de gránulos de Birbeck que corresponden a organelas citoplasmáticas provenientes de la membrana celular y cumplen funciones de transporte intracelular.<sup>6</sup>

Numerosas pruebas de detección de CL con anticuerpos llevaron a la identificación y caracterización de muchos determinantes antigénicos de superficie y citoplasmáticos en estas células. (TABLA 1).

FcRI es el receptor para la fracción Fc de la molécula de IgG y C3. Citocinas involucradas en la migración y función de las CL. Los CCR son receptores de quimiocinas cuya función es la migración de estas células.

Las quimiocinas son una gran familia de polipéptidos, más pequeños que las citocinas, con un receptor 7 alfa hélice transmembranal (serpentina); tienen múltiples funciones en la organogénesis e inducción de señales de sobrevida, estimulan el movimiento de los leucocitos y

	CL residentes	CL activadas
Langerina CD207	+++	+/-
CMH de clase I	+	++
CMH de clase II	++	+++
CD1a	+++	+
CD1c	+++	+/-
FcRI	+++	-
GM-CSF-R	++	+++
TNF-RII	+++	+
CCR6	++	-
CCR7	-	++

**Tabla 1.** Moléculas de superficie expresadas en células de Langerhans residentes vs células de Langerhans activadas. Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology, quinta ed.

regulan su migración desde la sangre a los tejidos inflamados.

Los niveles séricos de TARC (thymus and activation regulated chemokine), producida constitutivamente en el timo, y además en CL, en endotelio, queratinocitos y fibroblastos, se han encontrado aumentados en dermatitis atópica, pénfigo ampolloso y micosis fungoides. Niveles altos se correlacionaron con actividad de la enfermedad y la sugirieron como marcador de diagnóstico en casos graves de dermatitis atópica y como blanco terapéutico en estas enfermedades.<sup>7</sup>

El virus del papiloma humano (VPH) 16 y 17, por medio de sus proteínas E6 y E7, inhibe la transcripción del MIP 3 alfa (proteína inflamatoria del macrófago), ligando de

CCR6 y responsable de la migración de CL y linfocitos al epitelio inflamado y de la respuesta inmune innata, lo que llevaría a persistencia de la infección por VPH.<sup>8</sup>

Se demostró en lesiones agudas de dermatitis atópica el aumento de CCL1, una quimiocina producida por células dendríticas, mastocitos y células endoteliales. El CCL1 se produce después del estímulo por alérgenos y estafilococo aureus. El CCL1 es ligando de CCR8, el cual se expresa en CL y linfocitos y por tanto los atrae a los sitios en los cuales hay inflamación.<sup>9</sup>

## Distribución tisular

Aparte de su aparición ocasional en sitios extraepiteliales (dermis, linfáticos dérmicos, ganglios linfáticos, timo) las CL, definidas por la presencia de gránulos de Birbeck, se encuentran confinadas al epitelio plano estratificado de la piel y mucosas.<sup>10</sup>

Ciertas CDD intraepidérmicas ATPasa + pero carentes de gránulos de Birbeck pueden confundirse con CL o pueden corresponder a CL, preparadas para su migración al ganglio linfático regional.<sup>11</sup>

La densidad de CL humanas disminuye con la edad y los recuentos en la piel con lesión actínica crónica son menores respecto a la piel no expuesta a la luz UV.<sup>12</sup>

Su número está alterado en condiciones patológicas en la piel y las mucosas, se encuentran disminuidas en pacientes con sida y pénfigo vulgar, y aumentadas en el liquen plano. La densidad de las células de Langerhans está muy reducida en los condilomas y las NIC, especialmente en las de alto grado.<sup>13,14</sup>

Las células dendríticas en la epidermis pueden corresponder a CL migrando.<sup>15</sup> Hay poblaciones de CDD en la dermis con capacidad de presentación de antígenos y coestimulación. Se encuentran en órganos linfoides y no linfoides y también circulantes en linfa aferente y sangre periférica, con diferentes nombres según su ubicación, pero guardando características y funciones similares

entre sí. Se encuentran en el bazo, el hígado, el corazón, pero sin gránulos en su interior, lo cual es exclusivo en los epitelios de piel y mucosas.

La densidad de CL murinas depende de varios factores como la raza, la edad, el sexo y la localización anatómica. En las ratas las CL casi no existen en la cola debido al patrón estructural de esta región y casi no aparecen en las regiones escamosas paraqueratóticas, pero están presentes en las zonas ortoqueratóticas interescamosas; son escasas en las mejillas y la córnea, lo que implica la imposibilidad de inducir sensibilización en estas zonas.<sup>16,17</sup>

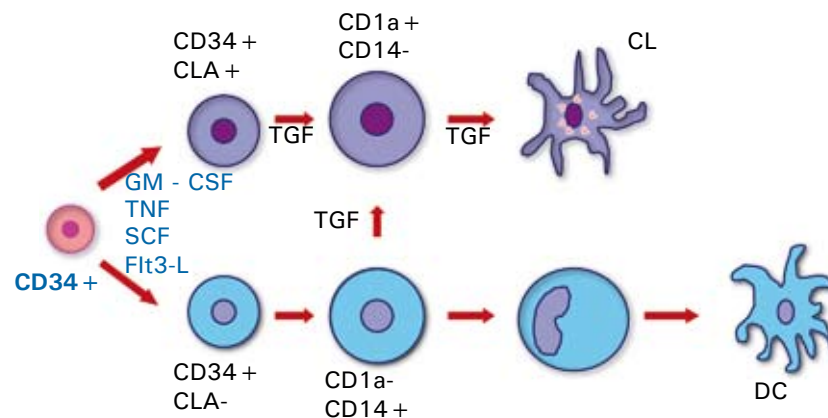
En humanos el número de CL es menor en las plantas y las palmas, los genitales y la mucosa oral. En la epidermis la densidad de población de CL varía con la región anatómica de 600 a 1000 por mm<sup>2</sup> en la cabeza, la cara, el cuello y las extremidades, a 200 por mm<sup>2</sup> en las palmas y las plantas, la región anogenital y la mucosa oral.

Además de su importancia en experimentación, la densidad de CL tiene implicaciones clínicas; por ejemplo, en psoriasis se encuentran células de Langerhans totalmente maduras en abundancia en la epidermis y la dermis de las placas. Además se ha demostrado un defecto en la migración de CL.<sup>18</sup>

En pacientes con VIH – sida se ha observado disminución del número de CL, que explicaría la elevada incidencia de procesos dermatológicos infecciosos e inflamatorios.<sup>19</sup>

En un estudio 30 casos, 20 con diagnóstico de liquen plano y 10 como pénfigo vulgar, fueron seleccionados para evaluar la inmunexpresión y distribución de CL por medio de S100. Se encontró aumento de CL en liquen plano en el epitelio y la lámina basal respecto al epitelio normal y al pénfigo vulgar, que concuerda con la literatura.<sup>20</sup>

En el vitiligo se afecta completamente la unidad queratinocito - CL - melanocito. El número de células de Langerhans varía según la ubicación en el vitiligo tricrómico. Además se demuestra su ausencia en las lesiones,



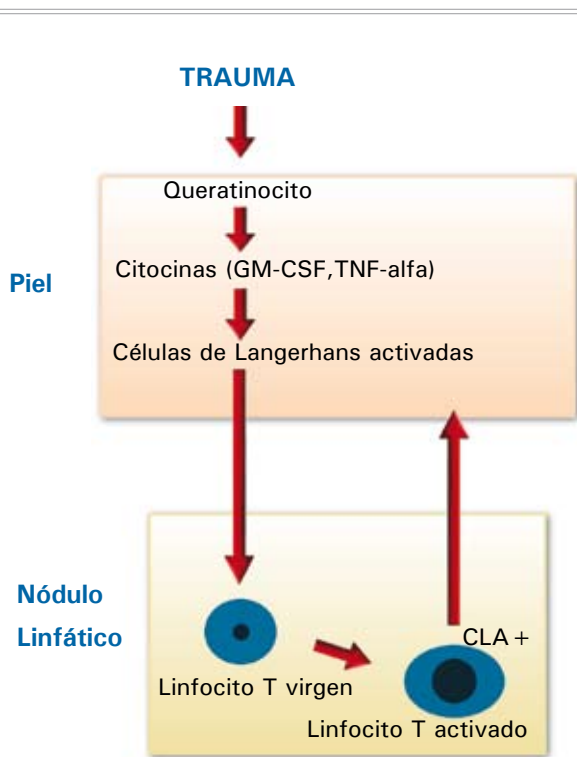
**FIGURA 2.** Ciclo vital. A partir de precursores CD34+ se derivan dos líneas celulares, una CLA+ y otra CLA-, diferenciándose la primera línea en células de Langerhans y la segunda en células dendríticas.

ya que no aparece dermatitis de contacto en la piel con vitiligo expuesta a altas concentraciones de monobencilester de hidroquinona.<sup>21</sup>

### Ciclo vital

Se originan en precursores de la médula ósea de células progenitoras hematopoyéticas (HPC) CD34+.<sup>22,23</sup> Se ha demostrado su repoblación por división celular, y además su transformación a partir de monocitos CD14+ y su ligando Delta 1 por acción del GM-CSF y TNF alfa.<sup>2</sup>

Células progenitoras hematopoyéticas CD34+ expuestas a GM-CSF y TNF alfa dan lugar a células con expresión abundante de CLA (antígeno asociado a leucocitos cutáneo y que es ligando de E selectina) y a dos líneas celulares. El TGF beta1 es el factor mas importante para el desarrollo de CL.<sup>24, 25</sup> (FIGURA 1).



**FIGURA 3.** Interacción entre las células cutáneas. Durante una lesión o trauma los queratinocitos liberan citoquinas como GM- CSF, TNF- alfa. Durante este proceso la célula de Langerhans internaliza y procesa antígenos que pueden haber entrado en la epidermis durante la lesión. El TNF alfa y el GM-CSF permiten la activación y migración de la CL hacia los nódulos linfáticos asociados a la piel. Una vez en el tejido linfático activan los linfocitos T vírgenes que por allí circulan; y expresan el marcador de asentamiento cutáneo CLA (antígeno asociado a leucocito cutáneo), que les confiere la capacidad de migrar hacia el foco de inflamación cutánea.<sup>26</sup>

### Función

Existe clara evidencia de que las CL y otras CDD de la piel cumplen una función fundamental en la inducción de respuestas inmunes adaptativas contra patógenos y neoantígenos asociados con células neoplásicas introducidas en la piel o generadas allí (inmunovigilancia).<sup>4</sup> (FIGURA 3)(TABLA 2).

El potencial inmunogénico de las CDD es regulado por receptores de superficie estimulados por ligandos secretados o presentados por otras células somáticas o en forma alternativa por productos microbianos (señales de peligro o de competencia).

Muchas de las estructuras que reciben estas señales son “alquiladas” al sistema inmune innato, donde sirven para reconocer patrones moleculares que delimitan partículas infecciosas no propias, además de partículas propias normales y anormales (receptores que reconocen patrones asociados a patógenos).

Hay evidencias que indican que las CDD que no han recibido estas señales de competencia no son estimulatorias sino que evitan el desarrollo de respuestas inmunes potencialmente deletéreas al transformar los linfocitos T en células tolerantes o al inducir linfocitos T con propie-

	Células dendríticas inmaduras	Células dendríticas maduras
Función principal	Captación de antígeno	Presentación del antígeno a los linfocitos T
Expresión de receptores Fc y de receptores de manosa	++	-
Expresión de B7, ICAM-1, IL-12	- o baja	++
Moléculas de CMH de clase II Semivida en la superficie	10 h	>100 h
# de moléculas de superficie	10 <sub>6</sub>	7x10 <sub>6</sub>

**Tabla 2.** Comparación en la función y moléculas de superficie entre la célula dendrítica inmadura y la célula dendrítica madura.

Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology quinta ed.

dades supresoras (LT reguladores).<sup>27,28</sup>

A diferencia de los linfocitos B, los linfocitos T no pueden reconocer antígenos proteicos solubles por sí solos. El receptor de los linfocitos T (TCR) que reconoce a los antígenos está diseñado para detectar péptido derivado de antígenos unidos a moléculas del CMH y expresadas por CPA.<sup>29</sup>

Los linfocitos TCD4+ purificados no responden a un antígeno proteico por sí mismos, pero sí lo hacen en presencia de una CPA. La función de las CPA consiste en presentar un péptido derivado del antígeno al linfocito T. La mayoría de los linfocitos T solamente reconocen péptidos. Los linfocitos T reconocen determinantes lineales y no conformacionales de los antígenos peptídicos. y antígenos asociados a células y no solubles.

Las respuestas de linfocitos TCD4+ se inicia en los órganos linfáticos periféricos, a los que se transportan los antígenos proteicos después de ser recogidos en su puerta de entrada. Las CDD inmaduras capturan antígenos proteicos y los transportan a los ganglios linfáticos de drenaje. Las células dendríticas son las CPA más eficaces para desencadenar las respuestas primarias de los linfocitos T.<sup>30</sup> En la fase efectora de las respuestas de los linfocitos TCD4+ los linfocitos efectores o de memoria previamente activados pueden reconocer y responder a antígenos que se encuentran en tejidos no linfáticos.

Las CL son particularmente importantes para el desarrollo de inmunoterapia contra tumores sólidos como melanoma.<sup>31,32</sup> La mayoría de las vacunas desarrolladas para los tumores se inyectan en la piel y dependen de estas células para transportar el antígeno a los nódulos linfáticos con el fin de activar una respuesta inmunológica contra el tumor.<sup>2,33</sup>

## Referencias

1. Sakula A. Paul langerhans (1847-1888) : a centenary tribute. *J R Soc Med.* 1988; 81: 414-5.
2. Stingl G, Maurer D, Wolff K. The epidermis : an immunologic microenvironment. In : Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen F, Goldmith L, Katz S, eds. *Fitzpatrick's in General Medicine*, 6 ed. 2003:343-57.
3. Bucana CD, Munn CG, Song MJ, Dunner K, Kripke ML. Internalization of the molecules into Birbeck granule-like structures in murine dendritic cells. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 365-73.
4. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology* fifth ed. 2003:32-3.
5. Cohen P, Katz S. Culture human Langerhans cells process and present intact protein antigens. *J Invest Dermatol.* 1992; 99:331-6.
6. Setum CM, Serie JR, Hegre OP. Dendritic cell/lymphocyte clustering: morphologic analysis by transmission electron microscopy and distribution of gold-labeled MHC class antigens by high-resolution scanning electron microscopy. *Anat Rec.* 1993; 235: 285-95.
7. Saeki H, Tamaki K. Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases. *J Dermatol Sci.* 2006; 43: 75-84.
8. Guess JC, McCance DJ. Decreased migration of Langerhans precursor-like cells in response to human keratinocytes expressing human papillomavirus type 16 E6/E7 is related to reduced macrophage inflammatory protein-3alpha production. *J Virol.* 2005 ;79:14852-62.
9. M.Gombert. M.Dieu-Nosjean. CCL1-CCR8 Interactions: An Axis Mediating the Recruitment of T Cells and Langerhans-Type Dendritic Cells to Sites of Atopic Skin Inflammation. *The Journal of Immunology*, 2005, 174: 5082-91.
10. McKenna K, Beignosn AS. Plasmacytoid Dendritic Cells : linking innate and adaptive immunity *Journal of Virology*. Jan 2005. 79 ; 1:17-27.
11. Rademakers LH. Dark and light zones of germinal centres of the human tonsil: an ultrastructural study with emphasis on heterogeneity of follicular dendritic cells. *Cell-Tissue-Res* 1992; 269: 359-68.
12. Bacci S, Nakamura T, Streilein JW. Failed Antigen Presentation After UVB Radiation Correlates With Modifications of Langerhans Cell Cytoskeleton. *Journal of Investigative Dermatology*. 1996; 107: 838-43.
13. Braun L, Durst M, Mikumo R, Crowley A, Robinson M. Regulation of growth in human papillomavirus-transformed keratinocytes by transforming growth factor-β: Implications for the control of papillomavirus infection. *Mol Carcinog* 1992;6:100-11.
14. Ghosh AK , Moore M. Tumour-infiltrating lymphocytes in cervical carcinoma. *Eur J Cancer* 1992;11:1910-16.
15. Stoitzner P, Pfaller K, Stössel H, Romani N. A close-up view of migrating langerhans cells in the skin. *J Invest Dermatol* 2002, 118:117-25.
16. Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol* 2002;2:151-61.
17. Klinkert ME. Lymphoid dendritic accessory cells of the rat. *Immunol Rev* 1990; 117: 103-20.
18. Cumberbatch M, Singh M, Dearman RJ, Young HS, Kimber I, Griffiths CE. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis. *J Exp Med.* 2006 Apr 17;203: 953-60.
19. Delgado V. Mori R. Células de Langerhans en Piel de Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Folia Dermatológica Peruana* . 1995; 6: 25.
20. Leyva ER, Vega E. Identificación y distribución de células de langerhans en liquen plano y penfigo vulgar. *Revista Mexicana de Patología Clínica.* 2004; 51: 42-8.
21. Kao CH, Yu HS. Depletion and repopulation of Langerhans cells in nonsegmental type vitiligo. *J Dermatol* 1990 May; 17: 287-96.
22. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J.

- GM-CSF and TNF- $\alpha$  cooperate in the generation of dendritic langerhans cells. *Nature* 1992;360:258-61.
23. Reid CD, Stackpoole A, Meager A, Tikerpae J. Interactions of tumor necrosis factor with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and other cytokines in the regulation of dendritic cell growth in vitro from early bipotent CD34 + progenitors in human bone marrow. *J Immunol* 1992;149:2681-8.
  24. Santiago-Schwarz F, Belilos E, Diamond B, Carsons SE. TNF in combination with GM-CSF enhances the differentiation of neonatal cord blood stem cells into dendritic cells and macrophages. *J Leukoc Biol* 1992;52:274-81.
  25. Santiago-Schwarz F, Divaris N, Kay C, Carsons SE. Mechanisms of tumor necrosis factor-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced dendritic cell development. *Blood* 1993;82:3019-28.
  26. Santamaría LF. Las células de Langerhans en la inmunidad cutánea con especial referencia a la dermatitis atópica. *Actualidad dermatológica*. 1998;3:173-81.
  27. Pulendran B, van Driel R, Nossal G. Immunological tolerance in germinal centres. *Immunol Today* 1997; 18: 27-31.
  28. Gilliet M, Liu YJ. Human plasmacytoid-derived dendritic cells and the induction of T-regulatory cells. *Hum Immunol* 2002;63:1149-55.
  29. Kleijmeer MJ, Ossevoort MA, van Veen CJ, van-Hellemond JJ, Neeffjes JJ, Kast WM et al. MHC class II compartments and the kinetics of antigen presentation in activated mouse spleen dendritic cells. *J Immunol* 1995; 154: 5715-24.
  30. Guery JC, Adorini L. Dendritic cells are the most efficient in presenting endogenous naturally processed self-epitopes to class II-restricted T cells. *J Immunol* 1995; 154: 536-44.
  31. Stift A, Friedl J, Dubsky P, Bachleitner-Hofmann T, Schueller G, Zontsich T, et al. Dendritic cell-based vaccination in solid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:135-42.
  32. Tatsumi T, Storkus WJ. Dendritic cell-based vaccines and therapies for cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2002;2:919-28.
  33. Berumen J, Villegas N. Vacunas terapéuticas recombinantes contra el cáncer del cuello uterino. *Salud Publica Mex* 1997;39:288-97.
- 
-