

## Artículo de revisión

**La función inmunológica de la piel**

Laura E Castrillón Rivera,\* Alejandro Palma Ramos,\* Carmen Padilla Desgarenes\*\*

**RESUMEN**

La piel es un órgano dinámico formado por diferentes tipos celulares que desempeñan diversos procesos biosintéticos e inmunológicos, entre estos últimos se encuentran los mecanismos de resistencia innata y adaptativa, que se activan cuando existen agresiones al tejido. La inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa se realiza por las células dendríticas (Langerhans) ubicadas en la epidermis y encargadas de la captación, el procesamiento y la presentación de los antígenos a los linfocitos en los ganglios linfáticos locales. Como resultado de este proceso, se sensibilizan los linfocitos T, los cuales expresan la molécula CLA, que les permite unirse a la selectina E de los endotelios, penetrar hasta la epidermis y residir como linfocito T de memoria para desencadenar respuestas inflamatorias, una vez que son activados por las células presentadoras de antígeno. La disregulación de estos mecanismos se asocia con enfermedades inflamatorias de la piel como alergias, infecciones o cáncer. Por tanto, el conocimiento de los procesos inmunitarios que ocurren en la piel permitirá proponer estrategias terapéuticas para estos padecimientos.

**Palabras clave:** inmunidad cutánea, células de Langerhans, CLA, asentamiento cutáneo.

**ABSTRACT**

The skin is a dynamic organ that contains different cells which develops several biosynthetic and immunological processes as the innate and adaptive immune responses activated when the tissue is under attack. The immune adaptive response is induced by dendritic cells (Langerhans cells) presented in epidermis; they are responsible to capture, process and present the antigen to T lymphocytes in local lymphoid organ. As result, T lymphocyte express CLA molecule, that is a selectin-E ligand presented in the endothelium, the lymphocyte moves to the epidermis and resides as a T memory cell, thus activated to inflammatory responses once dendritic cell presents the antigen. The dysregulation of these mechanisms is associated with inflammatory skin diseases as allergy, infection, or cancer. Therefore, the knowledge of these immunologic mechanisms will allow proposing therapeutic strategies to modulate these entities.

**Key words:** skin immunity, Langerhans cells, CLA, skin homing receptor.

**L**a piel es un órgano complejo que realiza diversas funciones resultantes de reacciones químicas y físicas, entre las que se encuentran:<sup>1</sup> el servir como barrera ante el medio interno y externo para la protección contra agresiones físicas, químicas y microbiológicas, así como de la radiación ultravioleta;<sup>2</sup> como órgano de percepción, termorregulación, evaporación (ya que impide la pérdida de

líquidos), biosíntesis de la vitamina D, blanco de señales neuroendocrinas,<sup>3</sup> absorción de sustancias (intercelular y transcelular), almacén de grasa, excreción por glándulas sudoríparas (perspiración), y secreción de sebo que, además, es un componente integral del sistema inmunitario y puede considerarse línea frontal de defensa.

Hay una serie de evidencias que respaldan la función inmunológica de la piel, como el hecho de que el brazo efector de la respuesta inmunitaria ocurre en los órganos linfoides secundarios y no en la sangre, además de que el sistema inmunitario periférico o difuso se distingue por una dinámica comunicación entre los epitelios y los órganos linfoides secundarios.<sup>4</sup>

Entre los principales reportes que describen a la piel como un órgano inmunológico se encuentran los de Fichtelius quien, en el año 1970, propuso que ésta puede considerarse un órgano linfóide de primer nivel, comparable al timo, y sugirió que los microorganismos existentes en ella, ante un ambiente linfóide, pueden inducir inmunidad sistémica hacia antígenos exógenos.<sup>5,6</sup>

\* Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco.

\*\* Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, SSDF.

Correspondencia: Dra. Laura Estela Castrillón Rivera. Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, colonia Villa Quietud, CP 04960, México DF.

Correo electrónico: lrivera@correo.xoc.uam.mx

Recibido: junio, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DC. La función inmunológica de la piel. *Dermatol Rev Mex* 2008;52(5):211-24.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Posteriormente, en 1978, Streilein acuñó el nombre de tejido linfoide asociado a la piel (SALT, por sus siglas en inglés) y describió que el queratinocito, las células de Langerhans, los linfocitos T, las células endoteliales y los nódulos linfáticos que drenan este órgano son un complejo celular de localización específica que puede inducir la inmunidad por antígenos procesados y transportados por las células de Langerhans. Las principales consideraciones en las que se apoyó fueron:<sup>7</sup>

1. Algunas células linfoides muestran epidermotropismo.
2. La epidermis contiene elementos que requieren el reconocimiento, procesamiento y presentación antigénica.
3. El reconocimiento de los antígenos por los linfocitos competentes ocurre en la piel.
4. El drenaje de los nódulos linfáticos regionales sirve para integrar y dirigir la respuesta inmunitaria cutánea.
5. Los elementos de regulación de la inmunidad cutánea están dentro de la piel.

La piel, además de tener una estructura capaz de establecer interacciones entre componentes celulares de la epidermis y la dermis, posee varios tipos de células con potencial para producir o responder a diversos estímulos endógenos o exógenos. Sus principales funciones se muestran en el cuadro 1.

La determinación de la piel como órgano inmunocompetente responsable de la inmunovigilancia en los tejidos normales (no inflamados) se estableció en 1997, año en el que se describió con el sistema inmunitario de la piel como un complejo de células existentes en la piel normal asociadas al sistema inmunitario. Éste es una unidad inmunológica relacionada con un órgano con funciones protectoras y efectoras, debido a que la piel es una barrera semipermeable. Este sistema se compone de elementos estáticos, formado por las células que son parte anatómica de la estructura de la piel, entre las que se encuentran los queratinocitos, los fibroblastos y las endoteliales, las cuales proporcionan la base de las reacciones inmunitarias y producen citocinas proinflamatorias; y, también, de componentes dinámicos, como los leucocitos, y las células presentadoras de antígeno (las de Langerhans, las dendríticas, los macrófagos y los linfocitos T), que tienen un tiempo limitado de permanencia en la piel.<sup>8</sup> Un grupo

de células T reclutadas se identifica por el antígeno cutáneo asociado con el linfocito y representa la base celular de la memoria inmunológica de la piel.

Por lo tanto, el concepto de la piel como un órgano pasivo ha cambiado debido a la descripción de la función de las células de Langerhans en la hipersensibilidad por contacto,<sup>9</sup> la estimulación de éstas por los linfocitos T alogénicos<sup>10</sup> y la producción del factor epidérmico activador de timocitos (ETAF) producido por las células de Langerhans y los queratinocitos.<sup>11</sup> Estos hallazgos sugieren que los productos de las células epidérmicas tienen una participación importante en las reacciones inmunológicas.<sup>12</sup>

El término sistema inmunitario dérmico (DIS, por sus siglas en inglés), que se refiere al centro de reactividad inmunológica en las inmunodermatosis, se utiliza cuando la piel se considera blanco de daño de las respuestas inmunitarias, más que como el sitio de inicio de los sucesos inmunológicos.

## INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA EN LA PIEL

La piel es el órgano más grande del cuerpo y, por lo tanto, del sistema inmunitario. El mecanismo de resistencia a infecciones puede dividirse en respuesta inmunitaria innata y adaptativa.<sup>13</sup>

La inmunidad innata, también conocida como natural, es la protección con la que nacemos, se considera la primera línea de defensa y está compuesta por células que reaccionan inespecíficamente contra ciertos agresores, e incluye barreras naturales como la piel y las mucosas. Este tipo de respuestas carece de memoria inmunológica y entre las células de la epidermis (queratinocitos,<sup>14</sup> de Langerhans, melanocitos, linfocitos T y NK) existen sistemas de reconocimiento para los microorganismos que pueden dispararse y producir o activar varios agentes antiinfecciosos, como los factores de complemento de las vías clásica y alterna, los péptidos antimicrobianos<sup>15-17</sup> (defensinas, catelicidinas e histatinas), las citocinas, las quimiocinas y las especies reactivas del oxígeno y óxido nítrico (NO).

Existen otras funciones protectoras asociadas con el estrato córneo de la piel, como son la capacidad de recuperación derivada del movimiento mecánico vinculado con la integridad, la cohesión y la descamación, así como su pH ácido, el almacenamiento de IL-1, las serina proteasas y su capacidad de servir de barrera de hidratación por su característica de repelencia al agua.

**Cuadro 1.** Células de la piel que participan en la respuesta inmunitaria

	<i>Queratinocitos</i>	<i>Células de Langerhans</i>	<i>Linfocitos T</i>	<i>Melanocitos</i>	<i>Macrófagos</i>	<i>Mastocitos</i>
Ubicación	Epidermis (90%)	Capa suprabasal de la epidermis (4%) y dermis	Epidermis (2%) Dermis	Epidermis capa basal (2-5%)	Dermis	Unidad perivascular dérmica
Principales funciones	Su principal función es la síntesis de queratina, colágeno y factores de crecimiento, son células accesorias del sistema inmunitario, expresan moléculas de adhesión que regulan el movimiento de células a través de la piel. Reservorio de IL-1. Expresan moléculas MHC I y MHC II así como moléculas de adhesión ICAM-1 que facilitan el reclutamiento y permanencia de células inmunitarias en piel inflamada. Expresan de manera constitutiva o inducible TLRs que son moléculas de reconocimiento a patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs), lo que resulta de la producción de mediadores proinflamatorios como citocinas, quimocinas y péptidos antimicrobianos. Tienen la capacidad de distinguir entre microorganismos comensales de patógenos.	Son células presentadoras de antígeno hacia linfocitos vírgenes y de memoria, son las únicas células que expresan constitutivamente MHC II. Expresan en superficie MHC II, ICAM1, LFA3, B71, B72, isoformas CD44. No son población residente de piel sino que migran desde la médula ósea, una vez activadas por el antígeno, migran a través de la dermis y pasan a los vasos linfáticos aferentes y ganglios linfáticos regionales, y durante esta migración sufren cambios morfológicos y fenotípicos, lo cual causa su maduración y la capacidad de expresión de receptores a citocinas y moléculas coestimuladoras CD80 y CD86. Posee granulos de Birbeck (marcador específico). Inducen la respuesta inmunitaria hacia una amplia variedad de antígenos.	Su tropismo está relacionado con la expresión de moléculas de adhesión CLA, que es sintetizada cuando los linfocitos son activados en el microambiente cutáneo. Los linfocitos CLA <sup>+</sup> circulantes son capaces de atravesar el endotelio y penetrar de manera específica a la piel, y unirse a la selectina E expresada en célula endotelial de los vasos sanguíneos. Los linfocitos dérmicos T CD4 <sup>+</sup> se localizan alrededor de los vasos sanguíneos, en tanto, los CD8 <sup>+</sup> están dispersos en la dermis. Tienen función dual: 1) Mecanismos de inmunovigilancia que garantizan el combate contra patógenos que amenazan la integridad de la piel. 2) Asegurar la homeostasia para prevenir respuestas inmunitarias destructoras de tejido contra antígenos inocuos o autoantígenos.	Son células dendríticas neuroectodérmicas que sintetizan melanina, la cual actúa como protección a la radiación ultravioleta. La síntesis de melanina se realiza en gránulos llamados melanosomas, que son transferidos a los queratinocitos por sus extensiones citoplásmicas, a lo que se conoce como unidad pigmentaria. Sintetizan de manera constitutiva numerosas citocinas que actúan como mediadores en los procesos inflamatorios en la dermis y epidermis. Cuando son estimulados por citocinas específicas o neuropéptidos son capaces de sintetizar IL-8.	Están relacionados con las respuestas de inmunidad innata en los procesos de fagocitosis y muerte de microorganismos. Son células presentadoras de antígeno por lo que participan en la inmunidad adaptativa. Aunque son células residentes titulares, aumentan en número después de daño y son atraídas por mediadores de la inflamación. Además de citocinas, producen mediadores inflamatorios derivados del ácido araquidónico: prostaglandinas D2, E1, E2 y leucotrienos B4 y C4 y derivados del oxígeno (ion superóxido, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ). Liberan factores de crecimiento y orquestan la reparación tisular	Se originan en médula ósea, pasan al torrente circulatorio y maduran en tejido, son numerosas en la dermis y próximas a los vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios, folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Presentan un receptor para la fracción constante de la IgE, por lo que tienen un papel importante en la hipersensibilidad inmediata por la unión cruzada con la IgE de superficie. Presentan fenotipo MCT = triptasa (+) o MCTC = triptasa (+), quimasa (+) en tejido conectivo. Además de citocinas sintetizan sustancias preformadas en gránulos (histamina, heparina) y derivados del ácido araquidónico como PGD <sub>2</sub> , leucotrienos B4 y C4.
Citocinas producidas	IL-1β, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, TGFβ, M-CSF, PDGF, ETAF, TNFα	IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 e IL-18	TH1: IL-2, IL-12, IFNγ TH2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13	IL-1α, IL-1β, IL-3, IL-6, CM, CSF, TNFα, TGFβ	IL-1α, IL-1β, IL-1Rα, IL-6, IL-10, IL-12, TNFα, TGFβ, MIP-1	IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, RANTES, TNFα

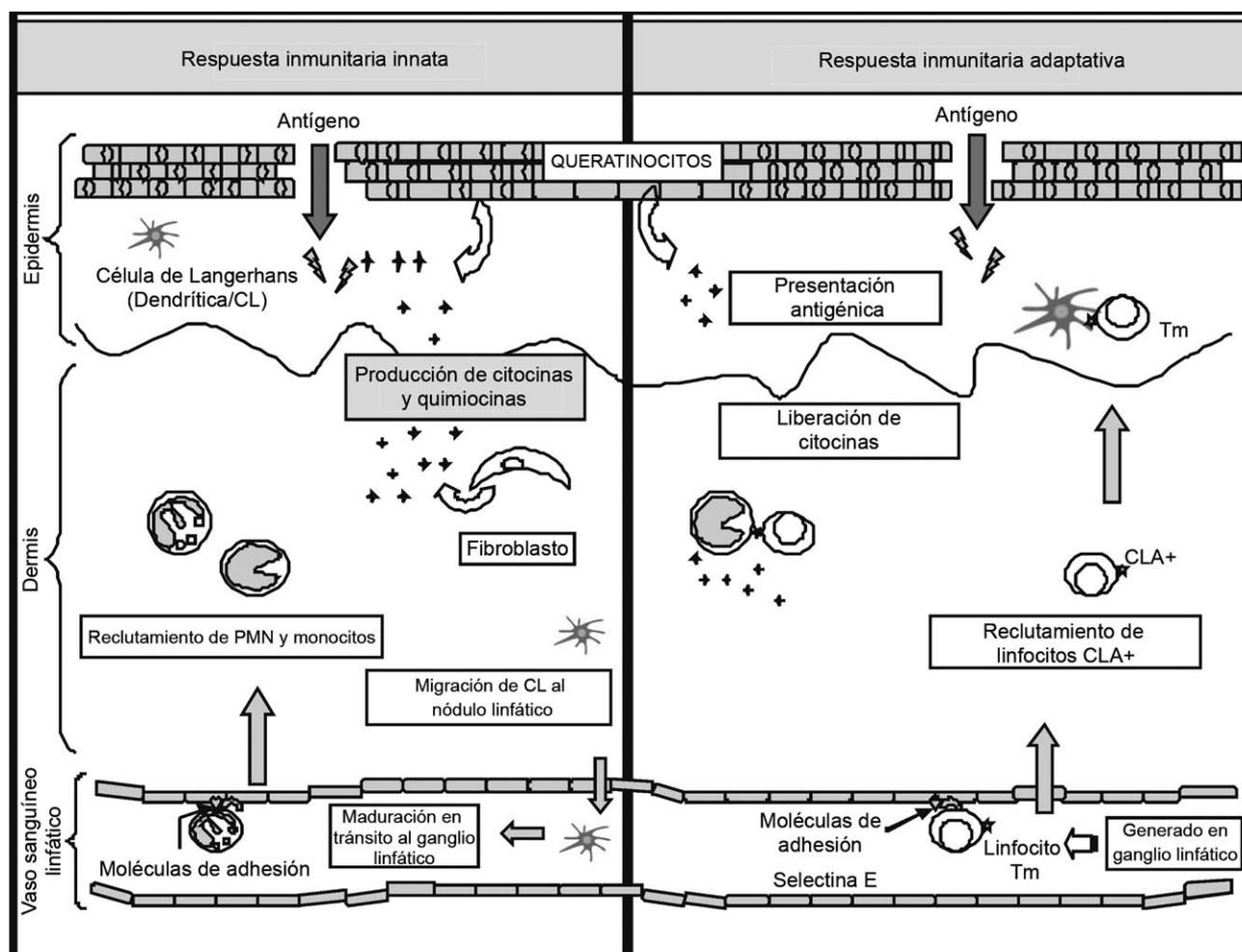
IL: interleucina; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; M-CSF: factor estimulante de colonias de monocitos; PDGF: factor de crecimiento/diferenciación plaquetario; ETAF: factor activador de timocitos derivado de células epidérmicas; TGFβ: factor de crecimiento transformante; TNF: factor de necrosis tumoral; IL-1Rα: IL-1 receptor antagonista; RANTES y MIP: quimioatrayente de neutrófilos; IFNγ: interferón gamma.

La caracterización de los receptores tipo toll (TLRs) en estas células contribuyen al entendimiento de la respuesta inmunitaria innata, lo cual permite comprender su base molecular.<sup>14,18,19</sup>

Los componentes de la inmunidad adaptativa de la piel son una serie de mecanismos antígeno-específicos realizados por varios componentes celulares de la epidermis y la dermis, también utilizados por el sistema inmunitario en otros órganos y sistemas, y cuyas características clave son la especificidad y la memoria.<sup>20,21</sup> Las principales funciones inmunitarias de la piel se presentan en la figura 1.

Los sitios fundamentales de ocurrencia de la protección inmunológica de la piel son la unidad perivascular dérmica y la epidermis.<sup>22</sup>

En la unidad perivascular dérmica, la extravasación de leucocitos al sitio del estímulo antigénico cutáneo se produce en forma escalonada y requiere interacciones secuenciales entre los leucocitos y el endotelio, las cuales son dirigidas por una cascada de adhesión. La secuencia de los eventos puede dividirse en adhesión primaria (unión y encajado), adhesión firme o secundaria (activación y fijación) y diapédesis.



**Figura 1.** Principales acciones relacionadas con la inmunidad cutánea.

**Respuesta inmunitaria innata:** a) Activación de queratinocitos, fibroblastos, células dendríticas residentes y células cebadas. b) Producción de mediadores proinflamatorios. c) Emigración de células dendríticas hacia los nódulos linfáticos y d) Expresión de moléculas de adhesión.

**Respuesta inmunitaria adaptativa:** a) Reclutamiento de linfocitos TCLA<sup>+</sup> (T memoria). b) Producción de quimiocinas/citocinas. c) Presentación antigénica por células dendríticas a linfocitos T.

Las quimiocinas producidas por las células endoteliales o epidérmicas promueven la diapédesis y hacen que el linfocito sujeto al epitelio responda a éste migrando a la epidermis y, luego, al foco de inflamación.

Otras células de la unidad perivascular dérmica, como los mastocitos, pueden contribuir al proceso de extravasación leucocitaria al secretar neuropéptidos y aminas que inducen la vasodilatación.

Los linfocitos T activados toman preferentemente una localización perivascular, lo cual es característico de la piel normal y reflejo del permanente reconocimiento del antígeno en el endotelio o de la activación continua de las células endoteliales por medio de las células T, que inducen el aumento de la eliminación del antígeno por el endotelio de la piel. En la piel normal, los leucocitos existentes en el sistema inmunitario cutáneo son principalmente linfocitos T y no se observan los de tipo B.<sup>23</sup>

En la epidermis, las células de Langerhans y los queratinocitos participan en la generación del proceso inflamatorio expresando MHC-II y moléculas de adhesión, ambas necesarias para promover la migración, el anidamiento y el contacto con las células proinflamatorias. Además, se establece un mecanismo de control por retroalimentación entre la respuesta epidérmica y los infiltrados dérmicos con la participación de citocinas.

Los linfocitos CLA<sup>+</sup> de la piel son CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup>; los CD4<sup>+</sup> predominan en la dermis y se localizan principalmente alrededor de los vasos, mientras que los CD8<sup>+</sup>, en la epidermis.<sup>24</sup>

## FASES AFERENTES Y EFERENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO DE LA PIEL

Algunos componentes celulares y humorales de la piel pasan a través de los vasos linfáticos para llegar a la circulación. Esta red de circulación tiene relevancia, ya que es un medio de comunicación directa entre el sitio específico de la piel y las células linfoides que se encuentran dentro del nódulo linfático que drena éste y los tejidos sistémicos.

Los antígenos de la epidermis se conectan con varias poblaciones celulares de la piel. Entre ellas están las células presentadoras de antígeno (Langerhans, dendríticas y cutáneas), las cuales captan al antígeno, lo procesan y presentan en su superficie, al ser asociados con los complejos de histocompatibilidad de clase II (MHC-II); los queratinocitos producen TNF $\alpha$  e IL-1 $\alpha$  que actúan

sobre las células de Langerhans, al inducir un aumento en la expresión de moléculas de histocompatibilidad y de secreción de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-12), además de provocar su migración desde la piel hacia las áreas paracorticales de los nódulos linfáticos.<sup>25</sup> Una vez ahí, estas células proporcionan los estímulos para que los linfocitos T específicos proliferen y expresen el receptor de reclutamiento cutáneo y para varios agentes quimioatrayentes que promueven su acumulación sobre las células endoteliales microvasculares dérmicas de la piel inflamada para, finalmente, entrar al tejido cutáneo. Una vez que los linfocitos sensibilizados llegan, entran en contacto con el antígeno, proliferan y desarrollan funciones efectoras necesarias para la neutralización o la eliminación del patógeno.<sup>26</sup>

Streilein propuso el término de tejido linfoide asociado a la piel, y en éste, un intercambio de linfocitos entre la sangre y la piel. También postuló que la piel proporciona un microambiente inductivo a través del cual un linfocito precursor se mueve y se compromete con una línea de diferenciación, posiblemente con una migración específica hacia la piel.<sup>27</sup>

Las células de Langerhans de la piel promueven y permiten el comienzo de la respuesta inmunitaria celular por medio de los linfocitos de la piel y los que son reclutados de la sangre periférica. La presentación del antígeno puede ocurrir en tejidos linfoides periféricos

Para demostrar si las células de Langerhans se unen a un antígeno en la piel y lo llevan a los nódulos linfáticos, se sensibilizaron cobayos pasivamente con ferritina o peroxidasa y se determinó por microscopía electrónica la existencia de células de Langerhans en el seno marginal y la corteza de los nódulos linfáticos. En los animales sanos casi no hubo células de Langerhans y en ninguna se encontró ferritina, a diferencia de los animales sensibilizados. Con estos resultados se concluyó que las células de Langerhans capturan al antígeno de la piel y de ahí circulan hacia los nódulos linfáticos en una función análoga a los macrófagos; por lo tanto, éstas presentan el antígeno a los linfocitos en la piel y en los nódulos linfáticos.

## CELULAS DE LANGERHANS: CENTINELAS DE LA PIEL

Las células dendríticas (CD) son una familia muy especializada de células presentadoras de antígeno. Las CD

inmaduras se encuentran distribuidas ampliamente en los tejidos (linfoides y no linfoides) y tienen una tasa de recambio relativamente rápida (vida menor a doce días), asociada con una de las características particulares de esta población celular: su capacidad de transitar y migrar de un tejido a otro, lo cual está vinculado con cambios fenotípicos y funcionales en su ontogenia y filogenia, lo que las hace un instrumento fundamental para ejercer su función como centinelas del sistema inmunitario.<sup>28</sup>

Las células de Langerhans son miembros de dicho grupo, se localizan en las capas basales y suprabasales de la epidermis y representan la principal barrera hematopoyética del medio ambiente externo. Son indistinguibles por procedimientos histológicos convencionales; sin embargo, la expresión de moléculas de superficie asociadas con su función de célula presentadora de antígeno permite su identificación mediante el uso de procedimientos histoquímicos e inmunocitoquímicos.

Las células de Langerhans se derivan de precursores de la médula ósea y son las encargadas de la captación, procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos en los ganglios linfáticos locales. Su densidad y función en la piel varían en condiciones normales, de acuerdo con la edad, el área anatómica, la exposición solar y se encuentran alteradas en diversas enfermedades de la piel. Una característica específica de esta estirpe celular son los gránulos de Birbeck, que son organelos citoplásmicos provenientes de la membrana celular, con funciones de transporte intracelular.

Además, las células de Langerhans son las únicas células epidérmicas que tienen receptores a Fc y C3b, expresan antígenos MHC-II y pueden inducir la respuesta proliferativa de los linfocitos T, comparable a la de los macrófagos. Se ha demostrado que los alérgenos aplicados en la piel se acumulan preferentemente en estas células.<sup>29</sup> Además, forman una red casi continua que les permite captar los antígenos que penetran en la piel. Aunque representan menos de 1% de la población celular, con sus largas prolongaciones ocupan hasta 25% de la superficie de la epidermis.<sup>30</sup>

Durante la respuesta inmunitaria, las células de Langerhans pueden generar tres tipos de señales, asociadas con los siguientes factores:<sup>31</sup>

- La captura, el procesamiento y la asociación con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-II).

- La presentación antigénica: moléculas de adhesión y coestimulación.
- La inmunidad local, como la migración y el anidamiento, con la consecuente producción de citocinas, quimiocinas y receptores para componentes de la matriz extracelular.

Después de realizar estas funciones, las células de Langerhans aumentan su expresión de moléculas de histocompatibilidad clase II (MHC-II), y coestimuladoras, para migrar a las áreas de células T en los nódulos linfáticos regionales, donde inician la respuesta sistémica con el proceso de presentación antigénica a los linfocitos T. Dada la importancia de las células de Langerhans en la inmunidad de la piel, su movilización hacia los nódulos, así como el reclutamiento de sus precursores, desde la circulación a la piel, son mecanismos rigurosamente regulados.<sup>32</sup>

La participación de las células de Langerhans (CL) en la dermatitis por contacto se demostró en seres humanos y cobayos al exponer capas de células epidérmicas a metales, aldehídos y aminas con conocida actividad antigénica, que se manifiesta con dermatitis, y por medio de la tinción estándar de ATPasa se identificó su distribución histológica y se encontró que todos los antígenos son captados selectivamente por las CL.<sup>33</sup> Otra evidencia que señala la participación de las CL en esta afección proviene de la aplicación tópica de haptenos (2,4 dinitrofluorobenceno) a ratones, lo cual produce una importante reducción de ellas en el sitio de aplicación y, horas después, su acumulación en los nódulos linfáticos que drenan el tejido. El antígeno se asocia en las células dendríticas y ausente en otros tipos celulares, como los macrófagos, los blastos o los linfocitos pequeños. Se han encontrado estas células en los vasos linfáticos dérmicos y en los nódulos linfáticos que drenan en los sitios de estas lesiones;<sup>34</sup> por esta razón, se ha propuesto que las CL captan el antígeno en la piel y de ahí se mueven al nódulo linfático donde presentan el antígeno a las células inmunitarias relevantes.<sup>33</sup>

En condiciones patológicas de la piel y las mucosas, la cantidad de las CL está alterada; disminuida en pacientes con SIDA o pénfigo vulgar y aumentada en los que padecen liquen plano o dermatitis atópica.<sup>30</sup> En la epidermis, la densidad de población de las CL varía con respecto a la región anatómica: en la cabeza, la cara, el cuello y las extremidades es de 600 a 1,000 por mm<sup>2</sup>, mientras que en

las palmas, las plantas, la región anogenital y la mucosa oral es de sólo 200 por mm<sup>2</sup>.

En la epidermis y la dermis de las placas de los enfermos con psoriasis se encuentran abundantes células de Langerhans **totalmente maduras**; además, se ha demostrado un defecto en la migración de estas células. En los pacientes con VIH-SIDA se ha observado una disminución del número de células de Langerhans, lo cual explicaría la elevada incidencia de procesos dermatológicos infecciosos e inflamatorios.

Existe una clara evidencia de que las CL de la piel y otras células dendríticas dérmicas cumplen una función fundamental en la inducción de respuestas inmunitarias adaptativas contra patógenos y neoantígenos asociados con células neoplásicas introducidas en la piel o generadas allí (inmunovigilancia).<sup>22</sup>

## ORIGEN DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS

Se originan de precursores de la médula ósea con fenotipo CD34<sup>+</sup> las cuales maduran y se diferencian en células dendríticas y células de Langerhans CD1 al cultivarse en presencia de citocinas como el GM-CSF, TNF $\alpha$  e IL-4.<sup>35</sup>

Se ha demostrado que las células dendríticas maduras son de tres tipos, las de estirpe linfoide, como las células de Langerhans, cuya célula precursora expresa el antígeno cutáneo asociado con el linfocito; las dendríticas mieloides, cuya función se restringe a la captura y transporte de antígenos desde los epitelios hasta las áreas de linfocitos T de los órganos linfoides secundarios y, por último, las dendríticas tímicas, que funcionan en procesos de tolerancia inmunitaria.

## MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS

La maduración de las células dendríticas es el proceso por el cual migran desde los tejidos periféricos hasta los nódulos linfáticos más cercanos y activan los linfocitos T vírgenes.<sup>35</sup> Una vez que las células de Langerhans ha recibido el estímulo para la migración, se produce su maduración, la cual está acompañada de cambios fenotípicos, como la expresión elevada de MHC clase II y la pérdida gradual de gránulos de Birbeck.

Se considera que esta maduración está dividida en dos etapas.<sup>30</sup> En la primera, las células de los tejidos periféri-

cos se activan debido al efecto de productos bacterianos, citocinas (IL-1 $\beta$ , GM-CSF, TNF $\alpha$ ) o sustancias químicas; también se reduce su capacidad para incorporar antígenos exógenos, incrementan la expresión en superficie de MHC-II y adquieren aptitud migratoria. En general, las células dendríticas migran desde los epitelios y vasos linfáticos, hasta los nódulos; en este proceso intervienen moléculas de adhesión que las localizan en el endotelio del nódulo linfático, con el objeto de que puedan realizar la diapédesis. Una vez ahí, las células dendríticas interactúan con los linfocitos T en el nódulo linfático y se induce la segunda fase de maduración, en la cual estas células incrementan la expresión de moléculas coestimuladoras y de citocinas, como la IL-12, modulando el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T y B.<sup>36</sup>

## PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS A LOS LINFOCITOS

Las células dendríticas son el principal reservorio de los antígenos cuando se administran *in situ*; este hecho, junto a su gran capacidad de estimulación de linfocitos T vírgenes, hace que tengan una función muy importante en la inmunogenicidad.<sup>24</sup>

Las células de Langerhans (CL), al activarse, migran rápidamente a los ganglios linfáticos donde se acumulan en la paracorteza y entregan el antígeno de la piel a los nódulos linfáticos por medio de los vasos linfáticos aferentes.<sup>37</sup> Las CL inducen una vigorosa proliferación de linfocitos T sensibilizados o vírgenes, y participan en la fase de inmuoestimulación de la respuesta inmunitaria al presentar el antígeno a los linfocitos T vírgenes, lo cual los transforma en linfocitos T de memoria. Recientemente se demostró que las CL pueden expresar un péptido antigénico asociado a MHC-I capaz de inducir una respuesta antígeno-específica de linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup><sup>38</sup> y funciones efectoras, como la producción de citocinas y citotoxicidad;<sup>39</sup> además, la capacidad de presentación antigénica hacia estos linfocitos se asocia con superantígenos bacterianos, que contribuyen a la eosinofilia y la producción de IgE en la dermatitis atópica.<sup>40</sup>

## ASENTAMIENTO CUTÁNEO DE LINFOCITOS T

La operación eficiente del sistema inmunitario depende de la coordinación funcional de microambientes anatómica-

mente distintos por medio de un sistema de reclutamiento de linfocitos. Este proceso no es al azar sino que es función de que los tejidos se provean selectivamente de linfocitos apropiados a estos microambientes específicos. Este proceso de reclutamiento está regulado, en parte, por la interacción de los linfocitos con su contrarreceptor tisular.<sup>41</sup>

Los queratinocitos actúan como iniciadores de la inflamación gracias a la liberación de diferentes citocinas y de factores proinflamatorios, como la IL-1 y el TNF $\alpha$ . Ellos inducen en las células endoteliales cutáneas las moléculas de adhesión E-selectina, VCAM-1, ICAM-1 y diferentes quimiocinas que facilitan el reclutamiento de leucocitos en la piel inflamada. Como los linfocitos T tienen una función reguladora de la respuesta inmunitaria específica, la posibilidad de diferenciar a los linfocitos cutáneos mediante un marcador facilita el reconocimiento de las células T implicadas en el sistema inmunitario cutáneo; este marcador es una molécula denominada CLA existente en las células T humanas con tropismo cutáneo.<sup>42</sup>

El ligando para los linfocitos T CLA<sup>+</sup> corresponde a la molécula de adhesión selectina-E, también denominada ELAM-1 o CD62E, que se encuentra en las células endoteliales debido a la estimulación de la IL-1 o el TNF $\alpha$ . Se ha propuesto que la interacción CLA/selectina E facilita la entrada de los linfocitos T circulantes hacia la piel. Por tanto, el antígeno CLA es un receptor de asentamiento cutáneo para los linfocitos T de memoria circulantes. Sin embargo, éstas no son las únicas moléculas implicadas en la migración transendotelial de las células T CLA<sup>+</sup>, las VLA-4, LFA-1 del linfocito T y VCAM-1 e ICAM-1 de la célula endotelial también lo están.

## MOLÉCULA CLA

El antígeno CLA es una estructura del tipo de los carbohidratos que se asocia con proteínas de 200 kDa, aproximadamente.<sup>42</sup> Está presente en 80 a 90% de los linfocitos T CLA<sup>+</sup> existentes en las inflamaciones cutáneas y en las no cutáneas, en 5 a 10%. La expresión del CLA por medio de las células T involucra la inducción de enzimas de glucosilación, que modifican a una proteína preexistente de forma muy específica.<sup>43</sup>

Este antígeno se encuentra en los linfocitos T de memoria (con fenotipo CD45RO<sup>+</sup>), su expresión depende de

la activación de los linfocitos vírgenes por parte de las células presentadoras de antígeno en los nódulos linfáticos asociados a la piel, en donde existe un microambiente de factores de crecimiento y citocinas específico, como los TGF $\beta$ 1 y la IL-6.<sup>41</sup> Recientemente se reportó que la IL-12 es capaz de inducir la expresión del antígeno CLA en poblaciones de linfocitos TH2.<sup>44</sup>

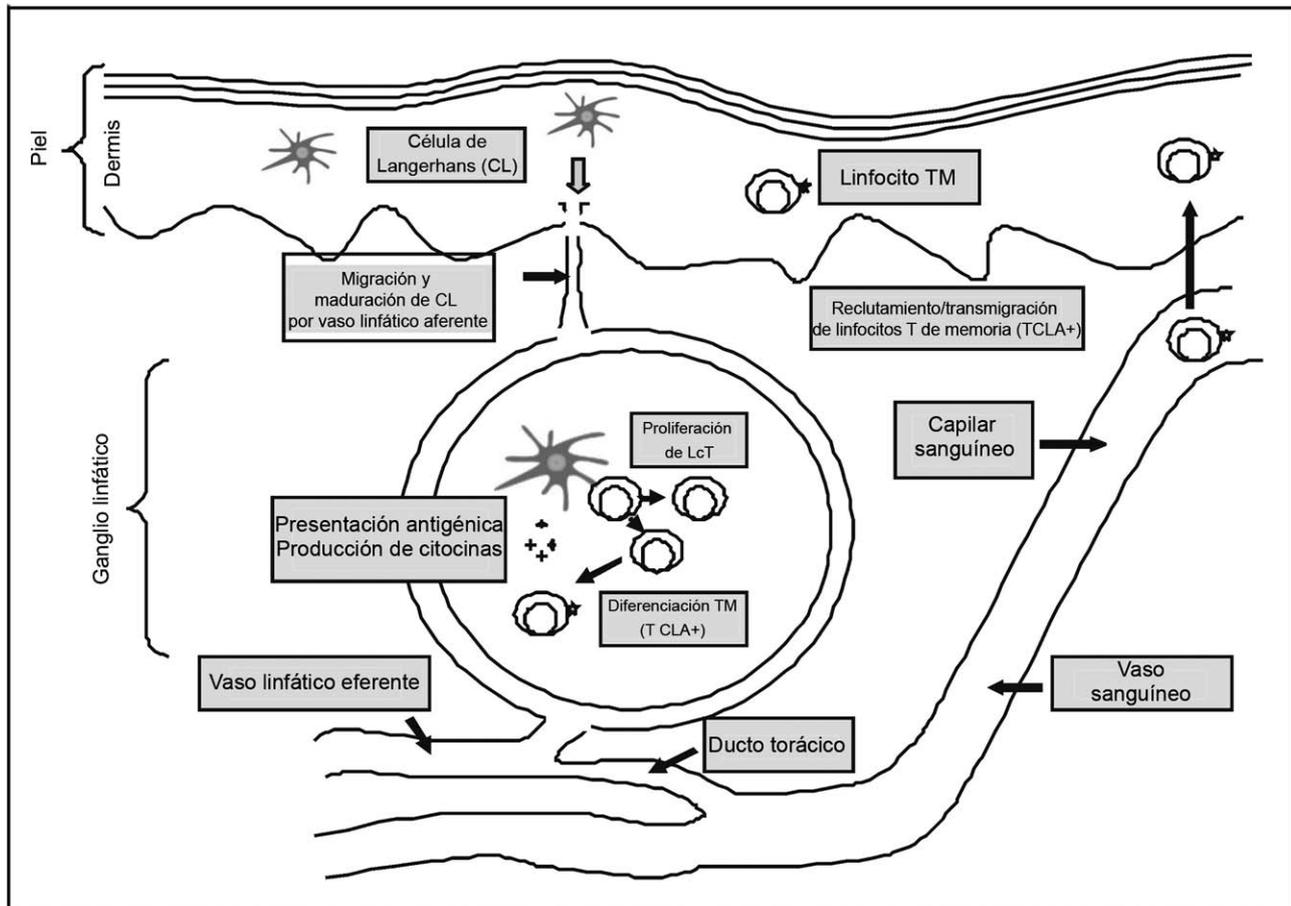
La molécula CLA se sintetiza cuando los linfocitos T se activan en el microambiente cutáneo. Posteriormente, los linfocitos T CLA<sup>+</sup> se encuentran en pequeña cantidad en la circulación. La molécula CLA es reconocida por la selectina-E que, a su vez, es una molécula de adhesión que se expresa tempranamente en la superficie de las células endoteliales durante las respuestas inflamatorias.<sup>45</sup> De esta manera, los linfocitos CLA<sup>+</sup> circulantes son capaces de unirse a la selectina-E expresada en la célula endotelial de los vasos de la piel, atravesar el endotelio y penetrar específicamente a la misma, cualidad que no tienen los linfocitos carentes de CLA (figura 2).<sup>46</sup>

## TRANSMIGRACIÓN ENDOTELIAL

Las selectinas son una familia de moléculas de adhesión que permiten el primer contacto con el sitio de inflamación, y su función es la captura de leucocitos y el rodamiento sobre la superficie endotelial de la vasculatura. La L-selectina se expresa en muchos leucocitos, pero la P- y E-selectinas sólo en el endotelio vascular activado.<sup>47</sup> Las interacciones célula-célula por medio de las selectinas son el requisito para la unión firme y la transmigración de los leucocitos. La migración selectiva está controlada críticamente por la expresión de las selectinas y sus ligandos, así como por otras moléculas que regulan la cascada de adhesión durante este proceso. Para la transmigración de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> se requiere la expresión de ligandos para las selectinas P- y E-<sup>48</sup> a diferencia de los linfocitos T CD8<sup>+</sup>, que también necesitan de la L-<sup>47,48</sup>

En la E-selectina, el ligando para CLA se expresa constitutivamente en bajos niveles en los microvasos cutáneos, pero su expresión está fuertemente regulada por la inflamación cutánea; por tanto, la expresión de E-selectina en la piel ayuda para la selección de T CLA<sup>+</sup> en condiciones normales o de inflamación.

En el proceso de extravasación de linfocitos, además de la adhesión celular entre el leucocito y el endotelio, se requiere la activación del leucocito por parte de los factores



**Figura 2.** Migración de células de Langerhans y reclutamiento de linfocitos TM. Al activarse las células de Langerhans migran rápidamente a los ganglios linfáticos donde se acumulan en la paracorteza y participan en la fase de inestímulo al presentar antígeno a linfocitos T vírgenes, transformándolos en linfocitos T de memoria (TM). Los linfocitos TM migran y se anidan en la piel, donde participan en la fase de retención y proliferación interactuando con los queratinocitos y las células de Langerhans, a través de una serie de señales accesorias.

secretados por el endotelio inflamado. Estas sustancias son proteínas denominadas quimiocinas, que actúan como quimioatrayentes y activadores celulares.

### CITOCINAS PRODUCIDAS EN LA EPIDERMIS

Una vez que ha ocurrido el asentamiento cutáneo de linfocitos, éstos atraviesan la dermis hasta llegar a la epidermis. En su tránsito, son activados por las citocinas producidas por las diferentes poblaciones celulares residentes (cuadro 1).

Los queratinocitos son las células más abundantes en la epidermis y durante algún tiempo se consideró que no participaban en la respuesta inmunitaria cutánea, ahora se sabe que tienen una función activa en las reacciones inmunológicas e inflamatorias y son una fuente importante

de citocinas.<sup>14</sup> Se ha propuesto que los queratinocitos y sus productos (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF $\alpha$  y TGF $\beta$ ) son los encargados de transformar los estímulos externos en señales internas. La capacidad de maduración que permite a las células de Langerhans aumentar su función inestímulo depende del GM-CSF y TNF $\alpha$ . Por tanto, los queratinocitos son capaces de ser activados, ya que estas células *in vivo* e *in vitro* no expresan moléculas MHC clase II de forma constitutiva. Sin embargo, después de la exposición de los queratinocitos al IFN $\gamma$  se induce la síntesis del MHC-II y son capaces de ofrecer señales coestimuladoras a los linfocitos T, ocasionar su proliferación y, conjuntamente con el potencial de presentación antigénica de las células de Langerhans, lograr la activación de la inmunidad adaptativa cutánea.

En conclusión, sólo los linfocitos sensibilizados que han expresado antígeno cutáneo asociado con el linfocito en su superficie, que pueden unirse a la selectina E de la célula endotelial y retornar a la piel, podrán residir como células de memoria listas para reaccionar con el antígeno específico en la próxima entrada del mismo y, con ello, desencadenar una respuesta inflamatoria inmunitaria de tipo celular, una vez que las citocinas epidérmicas estén disponibles.

## ENFERMEDADES DE LA PIEL DE ORIGEN INMUNITARIO

La apariencia clínica de las enfermedades de la piel tiene grandes variaciones como resultado de interacciones complejas entre sus componentes estáticos y dinámicos. La piel es el blanco de distintas reacciones alérgicas y responde de diferentes maneras de acuerdo con el espectro clínico asociado con el fenómeno inmunológico.

La vigilancia del sistema inmunitario en la piel depende de la inflamación (respuesta innata) y del reclutamiento de linfocitos T de memoria que se han expandido clonalmente en respuesta a antígenos encontrados en la interfase cutánea con el ambiente (respuesta adaptativa).

La piel es una fuente importante de mediadores que actúan en respuesta a varios agentes, como las citocinas proinflamatorias, las prostaglandinas, los leucotrienos, los péptidos antimicrobianos y los neuropéptidos; sin embargo, se puede dar hipersensibilidad cuando la respuesta inmunitaria es excesiva ante un antígeno dado, entre los que se encuentran los agentes infecciosos, las sustancias del ambiente y los autoantígenos. Se han asociado diversas enfermedades relacionadas con estos últimos, las cuales se enlistan en el cuadro 2, en el que también se observa la localización del antígeno y la célula hacia la cual dirige la respuesta.

Es importante mencionar que en las afecciones cutáneas se produce un proceso de desregulación de la respuesta inmunitaria que, según sea el caso, puede reflejarse como una reacción alérgica (urticaria y dermatitis atópica)<sup>49,50</sup> por medio de la IgE, responsable de la desgranulación de las células cebadas<sup>6</sup> o, bien, como un cuadro de hipersensibilidad tipo IV, como en la dermatitis por contacto, en la que se comprometen procesos de captación, procesamiento y presentación de haptenos, con la subsecuente sensibilización de los linfocitos T.

Entre las enfermedades con posible origen autoinmunitario destaca la psoriasis, en la cual hay un exceso de

**Cuadro 2.** Enfermedades asociadas con la respuesta inmunitaria de la piel dirigida hacia los autoantígenos

<i>Localización</i>	<i>Antígenos</i>	<i>Enfermedad</i>
Epidermis	Queratinocitos Melanocitos Células de Langerhans	Dermatitis de contacto Dermatitis atópica Pénfigos Lupus eritematoso Eritema multiforme Psoriasis Vitíligo Liquen plano Dermatomiositis Fotosensibilización
Unión dermo-epidérmica	Componentes de la membrana de queratinocitos Lámina lúcida Lámina densa Fibrillas de anclaje	Penfigoide ampolloso Epidermólisis ampollosa Dermatitis herpetiforme Dermatosis IgA lineal
Dermis e hipodermis	Fibroblastos Células endoteliales Células cebadas Anexos pilosos y glandulares Adipocitos	Vasculitis necrotizantes cutáneas Esclerodermia Angioedema
Todos los estratos		Toxicodermias

Tomado de la referencia 46.

proliferación de la piel y una persistente estimulación de los linfocitos T, como resultado de un antígeno extraño y presentación de antígeno<sup>51</sup> o, bien, los casos en que los anticuerpos son los responsables de la afección, como ocurre en el pénfigo,<sup>52,53</sup> en el cual se presentan depósitos de autoanticuerpos IgG contra la sustancia cementante intercelular con pérdida de cohesión intercelular y ulterior disolución de desmosomas; o también, el vitíligo en donde hay autoanticuerpos IgG contra los melanocitos que ocasionan la despigmentación parcial de la piel.<sup>54</sup>

Los linfocitos TM están implicados en la patogénesis de enfermedades cutáneas como el linfoma cutáneo de linfocitos T y la enfermedad de injerto contra huésped después del trasplante alogénico de médula ósea, así como en la dermatitis alérgica por contacto, la psoriasis, la dermatitis atópica, la alopecia areata, el vitíligo, las erupciones relacionadas con fármacos y el liquen plano.<sup>55</sup>

Aunque cada afección puede observarse como un ejemplo inapropiado de vigilancia inmunitaria cutánea, sus manifestaciones clínicas y curso están determinados por varios factores, como el fenotipo funcional y el perfil de las citocinas de las células T específicas, el tipo de antígeno (patógeno, autoantígeno o antígeno de sensibilización por contacto) y el fondo genético al que pertenece cada persona.<sup>55</sup>

## CONCLUSIÓN

La piel cumple con los requisitos para ser considerada un órgano inmunológico por su capacidad de inducir respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, lo que le permite proteger al huésped de ataques externos como radiaciones, infecciones y sustancias ambientales tóxicas e, incluso, contra los tumores; sin embargo, estos mecanismos pueden ocasionar respuestas dañinas al tejido por una alta reactividad inmunológica contra los tejidos de la piel.

Las células dendríticas tienen una función importante en los procesos de inmunovigilancia; sin embargo, su función está regulada por factores como la IL-10 y el TNF $\alpha$ , los cuales tienen efectos inmunosupresores contra la radiación o tumores incipientes que pueden escapar del control inmunológico; razón por la cual el estudio de estas células es de gran interés para los dermatólogos, ya que un mayor conocimiento en su fisiología puede llevar a propuestas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, neoplasias o autoinmunitarias de la piel a fin de modular estas reacciones.

## REFERENCIAS

1. Choung CM, Niclolloff BJ, Elias PM, Goldsmith LA, et al. What is the 'true' function of skin? *Exp Dermatol* 2002;11:159-87.
2. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine Rev* 2000;21:457-87.
3. Slominski A, Tobin JD, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004;84:1155-228.
4. Zambrano Villa S. Sistema inmunitario: células y tejidos linfoides. En: *Inmunología básica y clínica*. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2007;pp:1-11.
5. Fichtelius KE, Liden S, Groth O. The skin, a first level lymphoid organ? *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1971;41:13-5.
6. Novak N, Bieber T. The skin as a target for allergic diseases. *Allergy* 2000;55:103-7.
7. Streilein JW. Circuits and signals of the skin-associated lymphoid tissues (SALT). *J Inv Dermatol* 1985;85:10s-13s.
8. Daynes RA, Spangrude GJ, Roberts LK, Krueger GG. Regulation by the skin of lymphoid cell recirculation and localization properties. *J Invest Dermatol* 1985;85:14s-20s.
9. Silberberg I. Ultrasound studies of Langerhans cells in contact sensitive and primary irritant reactions to mercuric chloride. *Clin Res* 1971;19:715-7.
10. Stingl G, Katz SI, Clement L, Green I, et al. Immunological function of Ia-bearing epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 1978;121:2005-13.
11. Luger TA, Stadler BM, Luger BM, Sztein MB, et al. Characteristics of an epidermal cell thymocyte-activating factor (ETAF) produced by human epidermal cells and human squamous cell carcinoma cell line. *J Invest Dermatol* 1983;81:187-193.
12. Sauder ND. Immunology of the epidermis: Changing perspectives. Editorial. *J Invest Dermatol* 1983;81:185-6.
13. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: Mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 2004;4(3):211-22.
14. Pivarsci A, Nagi I, Kemeny L. Innate immunity in the skin: How keratinocytes fight against pathogens. *Curr Op Rev* 2005;1:29-42.
15. Castrillón RLE, Palma RA, Desgarenes MC. Péptidos antimicrobianos: antibióticos naturales de la piel. *Dermatol Rev Mex* 2007;51:57-67.
16. Braff M, Bardan A, Nizet V, Gallo LR. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol* 2005;125:9-13.
17. Ganz T. The role of antimicrobial peptides in innate immunity. *Integr Comp Biol* 2003;43:300-4.
18. Chung OW, Dale AB. Innate immune response of oral and foreskin keratinocytes: Utilization of different signaling pathways by various bacterial species. *Inf Immun* 2004;72:352-8.
19. Janssens S, Beyaert R. Role of toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microb Rev* 2003;16:637-46.
20. Schwarz T. Skin immunity. *Br J Derm* 2003;149:2-4.
21. Meyer T, Stockfleth E, Christophers E. Immune response profiles in human skin. *Br J Derm* 2007;157:1-7.
22. Díaz NL, Ponce LV, Corado J, Tapia FJ. Células de Langerhans. Los inmunocitos viajeros de la piel. *Dermatol Venezolana* 1998;36:85-92.
23. Bos DJ, Zoneveld I, Das KP, Krieg RS, et al. The skin immune system (SIS): Distribution and immunophenotype of lympho-

- cyte subpopulations in normal human skin. *J Invest Dermatol* 1987;88:569-73.
24. Santamaría BL. El antígeno CLA: un receptor de asentamiento cutáneo para linfocitos T humanos. *Act Dermatolog* 1997;7:539-43.
  25. Sugita K, Kabashima K, Atarashi K, Shimauchi T. Innate immunity mediated by epidermal keratinocytes promotes acquired immunity involving Langerhans cells and T cells in the skin. *Clin Exp Immunol* 2006;147:176-83.
  26. Robert C, Kupper ST. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *NEJM* 1999;341:1817-28.
  27. Streileing JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): Origins and functions. *J Invest Dermatol* 1983;80 (Suppl):12s-16s.
  28. Iglesias M. Las células dendríticas y su papel de centinelas del sistema inmune. *Reumatología* 2003;19:168-9.
  29. Toews Galen B, Bergstresser RP, Streilein WJ. Langerhans cells: Sentinels of skin-associated lymphoid tissue. *J Invest Dermatol* 1980;75:78-82.
  30. Ordóñez MD. Células de Langerhans en la inmunidad cutánea. *Rev Asoc Col Dermatol* 2007;15:280-5.
  31. Sánchez AM, Cáceres-Dittmar G, Tapia JF. Células dendríticas epidérmicas Th1-1 positivas um nuevo grupo celular asociado com inmunovigilancia cutánea. *Dermatol Venezolana* 1990;28:43-8.
  32. Merad M, Manz MG, Karsunky H, Wagers A, et al. Langerhans' cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions. *Nat Immunol* 2002;3(12):1135-41.
  33. Shelley WB, Juhlin L. Langerhans' cells from a reticuloepithelial trap for external contact antigens. *Nature* 1976;261:46-7.
  34. Silberberg I, Thorbecke GJ, Baer RL, Rosenthal DSA, Berzowsky V. Antigen-bearing Langerhans cells in skin, dermal lymphatics and in lymph nodes. *Cell Immunol* 1976;25:137-51.
  35. Larregina TA, Morelli EA, Spencer AL, Logar JA, et al. Dermal-resident CD14<sup>+</sup> cells differentiate into Langerhans cells. *Nature Immunol* 2001;2:1151-8.
  36. Ayala-García I, Hernández-Segura AM, Castell-Rodríguez A, Álvarez PJ, et al. Participation of epidermal Langerhans cells in human pathology and their potencial as targets for drug development: A review of literature. *Proc West Pharmacol Soc* 2005;48:13-20.
  37. Sugiura K, Shamoto M, Sakamoto N, Shinzato M, et al. It is true that, when Langerhans cells migrate from the skin to the lymph node, they are transported via lymph vessels. *Dermatology* 2003;206(3):222-4.
  38. Celluzi CM, Falo LD. Epidermal dendritic cells induce potent antigen-specific CTL mediated immunity. *J Invest Dermatol* 1997;108:716-20.
  39. Stoitzner P, Tripp CH, Eberhart A, Price K, et al. Langerhans cells cross-present antigen derived from skin. *PNAS* 2006;103(20):7783-8.
  40. Akdis M, Simon H, Weigl L, Kreyden O, et al. Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8<sup>+</sup> T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1999;163:466-75.
  41. Picker LJ, Treer JR, Ferguson-Darnell B, Collins PA, et al. Control of lymphocyte recirculation in man. II: Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol* 1993;150(3):1122-36.
  42. Santamaría BLF. El antígeno CLA: un receptor de asentamiento cutáneo para linfocitos T humanos. *Act Dermatolog* 1997;7:539-43.
  43. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerding D, Kupper TS. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. *Nature* 1997;389:978-81.
  44. Biedermann T, Lametschwandtner G, Tangemann K, Kund J, et al. IL-12 instruct skin homing of human TH2 cells. *J Immunol* 2006;177:3763-70.
  45. Berg EL, Yoshino T, Rott LS, Robinson MK, et al. The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1. *J Exp Med* 1991;174:1461-6.
  46. Madero IM, Madero IJ. El sistema inmune cutáneo. *Dermatología práctica. Actualización y experiencia docente.* www.medicosecuador.com
  47. Hirata T, Furie CB, Furie B. P-, E-, and L-selectin mediate migration of activated CD8<sup>+</sup> T lymphocytes into inflamed skin. *J Immunol* 2002;169:4307-13.
  48. Tietz W, Allemand Y, Borges E, von Laer D, et al. CD4<sup>+</sup> T cells migrate into inflamed skin only if they express ligands for E- and P- selectin. *J Immunol* 1998;161:963-70.
  49. Máspero JA. Inmunopatología de la piel. *Dermatitis de contacto alérgica vs dermatitis atópica. ¿Dos modelos contrapuestos?* www.emc.alergia.org.ar.
  50. Williams CH. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005;352:2314-24.
  51. Breathnach SM. The skin immune system and psoriasis. *Clin Exp Immunol* 1993;91:343-5.
  52. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus - Diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA* 1999;282:572-6.
  53. Chiapa M, Becker I. Pénfigo vulgar: una revisión de la inmunopatología. *Bioquímica* 2007;32(3):100-8.
  54. Escobar RC, Falabella FR. Vitiligo: la faceta inmunológica. *Dermatol Venez* 1998;36(4):123-31.
  55. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Eng J Med* 2008;341:1817-28.

## EVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes células en la epidermis tiene una función importante en la captación, el procesamiento y la presentación del antígeno?
  - a) Queratinocito
  - b) Melanocito
  - c) Célula de Langerhans
  - d) Fibroblasto
  - e) Eosinófilo

2. Los queratinocitos participan en la respuesta inmunitaria cutánea porque:
  - a) Capturan al antígeno
  - b) Procesan al antígeno
  - c) Matan a los microorganismos
  - d) Producen citocinas
  - e) Sintetizan CLA
  
3. Los anticuerpos IgE en la piel causan:
  - a) Activación del complemento
  - b) Quimiotaxis de neutrófilos
  - c) Activación de queratinocitos
  - d) Migración de células de Langerhans de la epidermis a la dermis
  - e) Desgranulación de células cebadas
  
4. El tejido linfoide asociado a la piel fue descrito por Streilein en el año:
  - a) 1989
  - b) 1980
  - c) 1978
  - d) 1890
  - e) 1975
  
5. Son características de la respuesta inmunitaria innata, excepto:
  - a) Poseen respuesta de memoria inmunológica
  - b) Puede ser activada por receptores Toll
  - c) Se considera la primera línea de defensa
  - d) Los factores de complemento son moléculas efectoras
  - e) Los péptidos antimicrobianos y las citocinas son algunas de sus moléculas efectoras
  
6. Las células de Langerhans en la psoriasis:
  - a) Se encuentran inactivas
  - b) Están ausentes en la piel
  - c) Se encuentran en abundancia en la epidermis
  - d) No logran madurar
  - e) Son incapaces de migrar hacia los nódulos linfáticos
  
7. Las células de Langerhans:
  - a) Presentan el antígeno al linfocito B
  - b) Maduran en la médula ósea
  - c) Son fácilmente distinguibles por tinciones diferenciales
  - d) Expresan antígeno linfocitario cutáneo
  - e) Son células inmaduras que se diferencian en el tránsito hacia el nódulo linfático
  
8. En el proceso de maduración de las células de Langerhans ocurren los siguientes procesos, excepto:
  - a) Ocurren cambios fenotípicos, como la expresión elevada de MHC clase II
  - b) Este proceso ocurre en médula ósea
  - c) Hay pérdida gradual de los gránulos de Birbeck
  - d) Reducen su capacidad de incorporar antígenos exógenos
  - e) Pueden incrementar su capacidad de expresión de moléculas coestimuladoras
  
9. El antígeno cutáneo asociado con el linfocito (CLA):
  - a) Se encuentra en los linfocitos vírgenes
  - b) Permite distinguir a los linfocitos T vírgenes de los T de memoria
  - c) Es el ligando de la selectina L
  - d) Para su síntesis se requiere una enzima proteolítica
  - e) La ausencia de esta molécula evita la presentación antigénica
  
10. La única función que no corresponde a las respuestas innatas cutáneas es:
  - a) Expresión de moléculas de adhesión
  - b) Producción de mediadores proinflamatorios
  - c) Activación de queratinocitos y células dendríticas
  - d) Reclutamiento de linfocitos T CLA<sup>+</sup>
  - e) Emigración de células dendríticas residentes
  
11. La diferenciación de linfocito T CLA<sup>+</sup> ocurre en:
  - a) Dermis
  - b) Epidermis
  - c) Unidad perivascular dérmica
  - d) Vaso sanguíneo
  - e) Ganglio linfático
  
12. Expresan constitutivamente receptores TLRs en la epidermis:
  - a) Melanocitos
  - b) Queratinocitos
  - c) Células de Langerhans
  - d) Células cebadas
  - e) Linfocitos epidérmicos

13. Los gránulos de Birbeck son un marcador específico de esta célula:
- Linfocito T de memoria
  - Melanocito
  - Queratinocito
  - Célula de Langerhans
  - Fibroblasto
14. Además de la célula de Langerhans, cuál de las siguientes células de la piel es presentadora del antígeno:
- Fibroblasto
  - Linfocito T CD8<sup>+</sup>
  - Célula cebada
  - Macrófago
  - Linfocito epidérmico
15. Cuando los autoanticuerpos reaccionan contra las estructuras desmosomales, se manifiesta la siguiente enfermedad:
- Vitíligo
  - Urticaria
  - Dermatitis alérgica
  - Pénfigo
  - Psoriasis
16. El componente autoinmunitario del vitíligo determina que la célula blanco es:
- Linfocito epidermoide
  - Melanocito
  - Macrófago
  - Fibroblasto
  - Célula de Langerhans
17. El ligando del CLA es:
- Selectina E
  - Integrina L
  - Selectina P
  - MHC clase II
  - GM-CSF
18. Son citocinas proinflamatorias, excepto:
- IL-1 $\beta$
  - IL-8
  - IFN $\gamma$
  - IL-10
  - Quimiocinas
19. Son mediadores de la respuesta inmunitaria innata, excepto:
- Catelicidinas, histatinas y defensinas
  - Especies reactivas del oxígeno
  - Factores del complemento
  - Óxido nítrico
  - Anticuerpos
20. Las siguientes evidencias que llevaron a proponer que la piel se considere un órgano inmunológico son ciertas, excepto:
- Todas las células de la piel tienen capacidad de presentación de antígenos
  - Existen elementos de regulación inmunitaria en la piel
  - Hay presencia de células efectoras de inmunidad innata (queratinocito) y adaptativa (dendríticas)
  - Los linfocitos tienen epidermotropismo
  - Los antígenos aplicados *in situ* son concentrados por las células dendríticas

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen las seis evaluaciones correctamente contestadas que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar las seis evaluaciones, una por una o todas juntas, a la siguiente dirección:

**Dermatología Revista Mexicana**  
Tzinnias 10, colonia Jardines de Coyoacán, CP 04890, México, DF.

**Fecha límite de recepción de evaluaciones:** 30 de enero del 2009.