

REPLANTEO DE LAS FUNCIONES DE LOS QUERATINOCITOS

Dra. MIRTHA I. CAIMI (*)

(*) PROF. CÁT. HISTOLOGÍA GENERAL Y EMBRIOLOGÍA E HISTOLOGÍA BUCO-DENTAL.

PALABRAS CLAVE: QUERATINOCITOS, MUCOSA BUCAL, ENCÍA, EPIDERMIS.

RESUMEN

Los queratinocitos intervienen activamente en la formación de una barrera mecánica, físico-química e inmunológica. En su evolución centrífuga elaboran queratinas y otras proteínas no estructuradas, las que intervienen en el proceso de queratinización de los epitelios, con y sin estrato córneo.

Durante la citodiferenciación adicionan nuevas queratinas, cuyo peso molecular aumenta a medida que las células migran hacia la superficie. La composición química de las queratinas sintetizadas y retenidas por ellos, guarda relación con las variantes histológicas del epitelio bucal. El modelo específico de sus componentes polipeptídicos permite caracterizar cada epitelio. Los queratinocitos también participan en el proceso inmunológico local. Intervienen en la maduración post-tímica e instrucción de algunos linfocitos. Inducen a las células T inmaduras a sintetizar la enzima TdT. Producen sustancias parecidas a las hormonas y excretan interleuquina-1. En gingivitis crónicas, liquen plano y algunas enfermedades cutáneas, expresan antígeno de histocompatibilidad HLA-DR involucrándose, en los procesos inflamatorios, en el reconocimiento y presentación de antígenos a los linfocitos T.

INTRODUCCION

El epitelio de la mucosa bucal, al igual que la epidermis, desempeña funciones de barrera mecánica, físico-química o inmunológica local.

Intervendría en la maduración e instrucción de los linfocitos, cumpliendo un rol equivalente a la bolsa de Fabrici en los pájaros. (12).

Sus células de Langerhans intervienen activamente en los procesos inmunológicos. (25), (30).

Los linfocitos constituyen un componente normal del epitelio bucal, no debiendo ser considerados como la expresión de una inflamación subclínica. (2).

En los últimos años, se ha comenzado a constatar que los queratinocitos también participan en el proceso inmunológico local. (3).

Los queratinocitos constituyen la población celular más numerosa de los epitelios poliestratificados planos, ya queratinizados como no queratinizados. (6). Sintetizan queratinas y otras proteínas no estructuradas, que intervienen en el denominado proceso de queratinización. (22).

Los filamentos intermedios de su citoesqueleto son, estructural y antigénicamente, indistinguibles de los tonofilamentos y filamentos de queratinas. (14).

Las marcadas variaciones regionales que exhibe el epitelio bucal se reflejan en la composición química de su principal proteína estructural, la cual se halla presente en todos los epitelios estratificados. (24).

Adicionalmente, participan en el proceso inmunológico de la piel (11) y de la mucosa bucal. (33) (34).

El propósito del presente trabajo es contribuir a la divulgación de las funciones que desempeñan los queratinocitos en el organismo humano.

Recibido para publicar:
junio de 1990

CONCEPTOS HISTOLOGICOS

Los queratinocitos se disponen muy próximos entre sí, unidos firmemente por numerosos desmosomas. Son células en proceso activo de evolución centrífuga. Se multiplican por mitosis y a medida que se diferencian, se desplazan hacia las hileras más superficiales; por consiguiente, las uniones no son estáticas. A su vez, la sustancia intercelular elaborada por ellos, se modifica durante la migración a través de los estratos epiteliales y en los desplazamientos horizontales acaecidos en la reparación de las heridas.

La mayoría de las proteínas sintetizadas por ellos, forman el componente principal de los tonofilamentos.

Los modelos de citodiferenciación de los epitelios estratificados difieren entre sí, ya histológica como químicamente.

Los queratinizados se caracterizan por una progresiva queratinización, lipidación y deshidratación, además de melanización variable. En ellos, los queratinocitos se transforman en células muertas, sumamente aplanadas, con altos niveles de deshidratación, constituidas mayoritariamente por queratinas.

Cuando cada célula alcanza la zona superior del estrato granuloso, experimenta un cambio brusco. Según el modelo de citodiferenciación, en los epitelios queratinizados se distinguen dos variables: orto y paraqueratinizados.

En los ortoqueratinizados, desaparecen el núcleo, los organoides, queratinosomas, gránulos de queratohialina, a la vez que una matriz proteica engloba los haces de tonofibrillas densamente empaquetados. (22).

La mayor parte de la célula se convierte en queratina, aunque es posible recuperar otras proteínas no estructuradas, algunos lípidos,

sales y agua. El contenido celular aparece homogeneizado, con la sola excepción de gotitas lipídicas. (6).

La transición puede realizarse en un solo día, estando involucradas enzimas hidrolíticas lisosomales y extralisosomales. (15).

En los paraqueratinizados, la remoción de organelos es incompleta. Persisten gránulos imprecisos asociados a filamentos, núcleos picnóticos o restos nucleares, gotitas lipídicas.

En los no queratinizados, (que pese a su nombre sintetizan queratinas) las células del estrato superficial conservan el núcleo, algunos organelos, tonofilamentos dispersos y glucógeno. (29).

FUNCIONES

Formación de queratinas

La función más conocida de los queratinocitos es al formación de queratinas, proceso que aún se haya en vías de esclarecimiento.

Las queratinas constituyen una barrera protectora contra la abrasión por el uso, la acción de agentes físicos y químicos, la pérdida de líquidos internos, la invasión de agentes patógenos y partículas exógenas.

Son proteínas formadas por varias subunidades de polipéptidos diferentes, caracterizados por su peso molecular y carga eléctrica. (20).

Los queratinocitos, a medida que se diferencian, sintetizan nuevas proteínas filamentosas, a partir de diferentes ácidos ribonucleicos mensajeros. (13).

Durante la diferenciación epitelial se adicionan nuevas queratinas, cuyo peso molecular aumenta, a medida que la células progresan hacia los estratos más superficiales. (15).

Los filamentos de queratina de epitelios diferentes están formados por distintas proteínas, pudiendo

caracterizarse cada epitelio por el patrón específico de sus componentes. (10).

Las queratinas del epitelio bucal muestran diferencias específicas entre sí, con pocas variaciones individuales. (5).

El patrón de los principales polipéptidos de la mucosa bucal de revestimiento (no queratinizada) y del paladar duro, (queratinizada) difieren marcadamente. (4).

Las queratinas del recubrimiento oral varían regionalmente unas de otras y de las epidérmicas. (1). (9). Las del paladar duro se asemejan a las de la piel fina. (8).

El esófago y el epitelio bucal no queratinizado contienen queratinas de menor peso molecular que las halladas en los queratinizados. (32).

La vertiente externa de la encía y el paladar duro expresan un modelo de queratinización casi idéntico entre sí y parecidos al de la epidermis fina. Las mejillas y el piso de la boca exhiben un patrón más simple, de menor peso molecular, expresando polipéptidos no hallados en los epitelios masticatorios ni en la epidermis. La superficie dorsal de la lengua, por delante de la V lingual y la región de las comisuras labiales muestran un modelo intermedio, una mezcla de las queratinas halladas en los epitelios queratinizados y no queratinizados. (5).

Participación en el proceso inmunológico

Los queratinocitos colaboran en el proceso inmunológico local, a través de distintos mecanismos.

Técnicas de cultivo asociadas a inmunofluorescencia indirecta, evidencian que los queratinocitos epidérmicos participan en la maduración post-tímica de algunos linfocitos. (11).

En trabajos experimentales, Rubinfeld, M. R. y Silverstone, H. E. (26), extraen una muestra de piel

humana, separan la epidermis y la incuban con tripsina para disgregar sus células. A las dos semanas los queratinocitos colonizan toda la superficie del cultivo, no detectándose ningún otro tipo celular. A continuación, cultivan linfocitos humanos inmaduros junto con los queratinocitos y con un control celular adecuado. Posteriormente, se recogen los glóbulos blancos y se tratan con un anticuerpo fluorescente, específico contra la T.d.T. (transferasa del desoxinucleotidilo terminal).

El anticuerpo se une a algunos de los glóbulos blancos co-cultivados con los queratinocitos, pero no a los cultivados con las células de control. Es decir, que sólo en la primer situación se detecta la síntesis de dicha enzima. Los queratinocitos inducirían a las células T no totalmente maduras, a que hiciesen algo que normalmente sólo hacen en presencia del timo: sintetizar T.d.T. (11).

Técnicas inmunohistológicas e histoquímicas han sido utilizadas para investigar la expresión de antígenos de histocompatibilidad HLA-DR, en biopsias de encías humanas sanas e inflamadas. Los queratinocitos expresan antígenos HLA-DR en todas las biopsias de gingivitis crónica, hecho que en las clínicamente sanas está confinado a las células de Langerhans. (33). En cultivo de epitelio gingival, los mencionados antígenos fueron detectados en las células de Langerhans y en los queratinocitos. (34).

La expresión de HLA-DR en queratinocitos ha sido evidenciada en líquen plano (31), enfermedades cutáneas (19), mientras en la epidermis normal solamente en las células de Langerhans. (25).

La presencia de HLA-DR se relaciona con el reconocimiento antigénico por el sistema inmune, conforme a su distribución en macrófagos y células B (23), linfocitos T activados y varias células

inmunocompetentes (16), células no inmunes del endotelio vascular (17).

Los experimentos de Krueger G.G. y Daynes R. A. (18), ponen de manifiesto que los queratinocitos de ratón, cuando son inducidos, expresan Ia en su membrana.

Inducidos a expresar Ia, los queratinocitos estimulan a las células de Langerhans en su labor. (11).

Singer, H.K.H. con sus colaboradores (27), compararon la superficie de las células epidérmicas con la de las células epiteliales del timo. Utilizando anticuerpos monoclonales fluorescentes, encontraron tres moléculas en ambos casos, denominados TE4, A2B5, y P19.

Chu, A. C. y colaboradores (7), demostraron que un anticuerpo contra la timopoyetina (hormona del timo involucrada en la maduración de los linfocitos T) era capaz de unirse a una molécula del citoplasma de los queratinocitos basales de la epidermis humana normal.

El factor queratinocítico identificado por el anticuerpo aún no ha sido aislado, para demostrar su actividad biológica directa.

Luger, T. A. junto a otros investigadores (21), hallaron que los cultivos de células epidérmicas de ratón, sintetizan interleuquina-1 (IL-1). La producción no decrece cuando se eliminan las células de Langerhans.

El mismo grupo puso en evidencia que, también los queratinocitos humanos normales excretan IL-1. Dicho factor resulta de capital importancia en el proceso de inmunidad mediado por células T, uniéndose a receptores presentes en la superficie de los linfocitos programados para reaccionar contra determinado antígeno. De este modo, se estimulan las células T a liberar interleuquina-2, factor que induce la proliferación de dicha población celular.

CONCLUSIONES

Diversos trabajos realizados en piel y mucosa bucal, ponen en evidencia la conveniencia actual de replantear las funciones atribuidas a los queratinocitos.

La más conocida es la síntesis de queratinas, que sigue modelos regionales diferentes, con caracteres histo-químicos específicos.

Además colaboran en el proceso inmunológico local de la piel y las mucosas. Su impacto potencial sobre los linfocitos T es amplio: participan en la maduración post-tímica, estimulan su respuesta específica frente a los antígenos, producen sustancias parecidas a las hormonas.

BIBLIOGRAFIA

1. BARATZ, R.S.; FARBMAN, A. I. y TELSER, A., "Developmental changes in the protein profile of cornifying lingual epithelium". *J. Invest. Dermatol.* 1977, 68: 277-284.
2. BOS, I. R. y BURKHARDT, A., "Interepithelial cells of the oral mucosa" *J. Oral Pathol.* 1980, 9:65-81.
3. BREATHNACH, S. M. y KATZ, S. I., "Keratinocytes synthesize the antigen in acute cutaneous graft-vs-host disease" *J. Immunol.* 1983, 131:2741-2747.
4. CLAUSEN, H.; VEDTOFTE, P.; MOE, D. y DABELSTEEN, E., "Keratin pattern in human buccal and hard palate mucosa." *Scand J. Dent. Res.* 1983, 91:411-413.
5. CLAUSEN, H., MOE, D. BUSCHARD, K y DABELSTEEN, E., "Keratin proteins in human oral mucosa." *J. Oral Pathol.* 1986, 15:36-42.
6. CHEN, S. Y. y SQUIER, C. A., "The ultrastructure of the oral epit-

- helium". En MEYER, J., SQUIER, C.A. y GERSON, S. J. eds. The structure and function of oral mucosa. pp7-30, Oxford, Pergamon Press, 1984.
7. CHU, A. C., BERGER, C. L. y GOLDSTEIN, G., citados en EDELSON, R.L. y FINK, J. M. "Función inmunológica de la piel" Invest. y Cienc. 1985, (107): 18-26.
8. DALE, B.A., LONSDALE-ECCLLES, J.D. y LYNLEY, A. M., "Two dimensional analysis proteins of rat oral epithelia and epidermis" Arch. Oral Biol. 1982, 27:529-533.
9. DALE, B. A., THOMPSON, W.B. y STERN, I.B., "Distribution of histidine rich basic protein, a posible keratin matrix protein, in rat oral epithelium" Arch. Oral Biol. 1984, 29:428-431.
10. DORAN, T. Y., VIDRICH, A. y SUN, T. T., "Intrinsic and extrinsic regulation of the differentiation of skin, corneal and esofhageal epithelial cells". Cell. 1980, 22:17-25.
11. EDELSON, R. L. y FINK, J. M., "Función inmunológica de la piel" Invest. y Cienc. Barcelona, 1985, (107): 18-26.
12. FICHTELIUE, K. E. SUNDTRÖN, C.; KULLGREN, B. y LINNA, C., "The lympho-epithelial organs of homo sapiens revisited". Act. Pathol. Microbiol. Scand. 1969, 77: 103-116.
13. FUCHS, E. y GREEN, H., «Multiple keratins of cultural human epidermal cells are translated from different m RNA molecules" Cell 1980, 17: 573-582.
14. FRANKE, W.W.; SCHMID, E.; FREUDENSTEIN, C.; OSBORN, M y WEBER, K., "Characterization and locatization of cytokeratins by antibodies against purified prekeratin polypeptides in different epithelial cells". Front. Matrix Biol. 1981, 9: 112-126.
15. GERSON, S.J. y HARRIS, R.R. "Biochemical features of oral epithelium". En Meyer, J.; Squier, C.A. y Gerson, S. J. eds. The structure and function of oral mucosa. pp. 31-51., Oxford, Pergamon Press, 1984.
16. HAMMERLING, G. J., "Tissue distribution of Ia antigens and their expression on lymphocyte subpopulations". Transplant. Rev. 1976, 30:64-68.
17. HISCHBERG, H.; BRGH, O. J. y THORSBY, E., "Antigen presenting properties of human vascular endothelial cells". J. Exp. Med. 1980, 152:249-255.
18. KRUEGER, G.G. y DAYNES, R.A., citado en Edelson, R.L. y Fink, J. M. "Función inmunológica de la piel. Invest. y Cienc. 1985, (107):18-26.
19. LAMPERT, Y. A.; JANOSSY, G.; SUITTERS, A.J.; BOFILL, M.; PALMER, S. GORDON-SMITH, E., PRENTICE, H. G. y ALEROTHOMAS, J., "Inmunological analysis of the skin in graft versus host disease." Clin. Exp. Inmno. 1982, 50: 123-134.
20. LAZARIDES, E., "Intermediate filaments: a chemically heterogeneous, developmentally regulated class of protein". Ann. Rev. Biochem. 1982, 51:219-225.
21. LUGER, T.A.; SANDER, D.N.; OPPENHEIM, J.J. y KATZ, S. I., citado en Edelson R.L y Fink, J. M., "Función inmunológica de la piel" Invest. y Cienc. 1985, (107):18-26.
22. MACKENZIE, I.C. y BINNIE, W. H.; "Recent advances in oral mucosal research". J.Oral Pathol. 1983, 12:389-415.
23. Mc DEVITT, H.O.; DEVELOVITCH, T.L.; PRESS, J. L. y MURPHY, D.B., "Genetic and functional analysis of the Ia antigens: their possible role in regulating the immune response" Transplant. Rev. 1976, 30:197-203.
24. MOLL, R.; FRANKE, W. W.; SCHILLER, D.L., "The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells". Cell. 1982, 31: 11-16.
25. ROWDEN, G.; LEWIS, M. G. y SULLIVAN, A. K. "Ia antigen expression on human epidermal Langerhans cell. Nature 1977, 268: 247-254.
26. RUBENFELD, N. R. y SILVERSTONE, H. E. citado en Edelson, R. L. y Fink, J. M., "Función inmunológica de la piel" Invest. y Cienc. 1985, (107): 18-26.
27. SINGER, H.K.H., et al. citado en Edelson R.L. y Fink, J.M. "Función inmunológica de la piel". Invest. y Cienc. 1985, (107):18-26.
28. STREILEN, J. W., "Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origine and functions" J. Invest. Derm. 1983, 80:12-16.
29. TEN CATE, A. R., "Histología oral. Desarrollo, estructura y función" Buenos Aires, Ed. Medica Panamericana, 1986, pp. 418-420.
30. THORBECKE, G.J.; SILBERBERG-SINAKIN, I. y FLOTHE, T.J., "Langerhans cells as macrophages in skin and lymphoid organs. J. Invest. Derm. 1980, 75: 32-36.
31. TJERLUND, M. V., "Ia-like antigens in lichen planus" Acta Derm. Venereol. 1980, 60: 309-313.
32. TSENG, S.G.G.; TARVINEN, M. J.; NELSON, W. G.; HUANG, J. W.; WOODCOCK-MITCHEL, J. y SUNG, T.T., "Correlation of specific keratins with different types of epithelial differentiation: monoclonal antibody studies" Cell. 1982, 30:361-372.
33. WALSH, L. J.; SEYMOUR, G.J. y POWELL, R. N., "Gingival keratinocytes express HLA-DR antigens in chronic gingivitis" J. Oral Pathol. 1985, 14: 315-321.
34. WALSH, L. J.; SEYMOUR, G.J. BIRD, P. S. y POWEL, R. N., "Modulation of HLA-DR antigens in the gingival epithelium in vitro by heat-killed fusobacterium nucleatum and E. coli lipopolysaccharide". J. Oral Pathol. 1985, 14: 833-843.