

## IMÁGENES EN BIOMEDICINA

# La célula de Langerhans

Ladys Sarmiento, Sandra Peña

Unidad de Microscopía y Análisis de Imágenes, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C, Colombia.

La célula de Langerhans es una presentadora de antígenos profesional que juega un papel clave en el inicio y en la regulación de la respuesta inmune. Se localiza en la epidermis y en otros epitelios estratificados desde donde emigra a los órganos linfoides secundarios para presentar a los linfocitos T aquellos antígenos que penetran por la piel e iniciar la respuesta inmune específica. Presentamos una serie de imágenes de microscopía de luz y electrónica de estas células tal y como se encuentran en la epidermis y su morfología después de emigrar al medio de cultivo. Se reseñan algunos factores que inducen su migración, así como los usos terapéuticos potenciales como moduladoras de la respuesta inmune, ya sea para generarla, como en el caso del tratamiento del melanoma; aumentarla, en infecciones causadas por microorganismos intracelulares, o evitarla para el tratamiento de alergias.

**Palabras clave:** célula de Langerhans, presentación antigénica, inmunomodulación.

### Langerhans cell

Langerhans cells are antigen-presenting cells that play a key role in the initiation and regulation of immune response. They are localized in stratified epithelia, such as epidermis, and migrate to the lymphoid organs in order to present antigens introduced in the skin so that the T cell response can be initiated. Light and electron microscopy images of the cells demonstrate their morphology within the epidermis and as they migrate to the culture medium. Factors inducing migration are reviewed, as well as the therapeutic potential of these factors in regulating the immune response.

**Key words:** Langerhans cell, antigenic presentation, immunomodulation.

La célula de Langerhans (CL) es la presentadora de antígenos por antonomasia. Ejerce una función primordial en el inicio y regulación de la respuesta inmune (1). Es la representante del sistema de células dendríticas en la epidermis y en otros epitelios estratificados. Allí forma una red que se encarga de atrapar antígenos, procesarlos y transportarlos a los órganos linfoides secundarios, con el fin presentarlos y de estimular a los linfocitos T a proliferar y diferenciarse. Así se inicia la respuesta inmune específica contra el antígeno presentado.

La CL fue descrita en 1868 por Paul Langerhans cuando era estudiante de segundo año de medicina en Berlín (2); por sus características

tintoriales y sus prolongaciones dendríticas, la consideró como receptor nervioso. Sólo desde 1966 empezó a ser reconocida como célula del sistema inmune, gracias a los trabajos de la investigadora venezolana Imelda Campo (3).

Por estar expuesta al medio ambiente en la epidermis, son múltiples los factores que pueden alterar su homeóstasis, generando señales de alarma que promueven la movilización de la CL desde la epidermis al tejido linfóide para conducir la información pertinente. Entre estos estímulos están sustancias químicas, como alérgenos de contacto; físicas, como la radiación ultravioleta, o biológicas, como algunos productos virales, bacterianos, parasitarios y micóticos (4).

Conociendo estas funciones de la CL, se han realizado numerosos estudios con el fin de emplear las células dendríticas de manera terapéutica como moduladoras de la respuesta

Correspondencia:  
Ladys Sarmiento  
lsarmiento@hemagogus.ins.gov.co

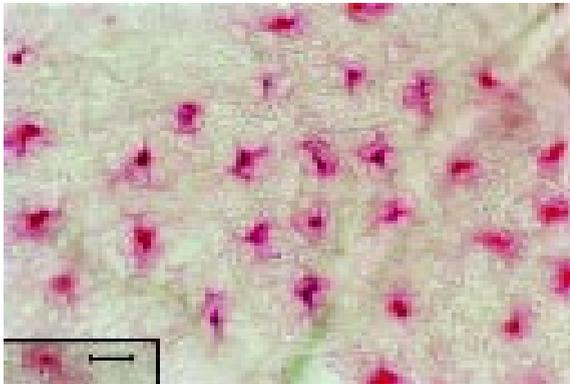
Recibido: 30/08/02; aceptado: 06/11/02

inmune, ya sea para generarla, aumentarla o evitarla.

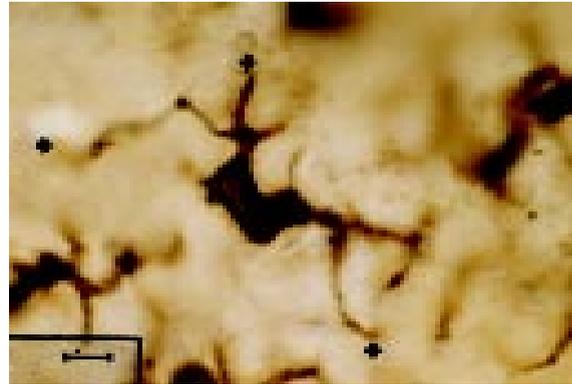
En el tratamiento del melanoma, numerosos trabajos - tanto en modelos animales como en humanos - han documentado la eficacia del empleo de células dendríticas obtenidas del paciente y estimuladas *in vitro* con proteínas intactas o péptidos derivados del tumor; estas células, así estimuladas, son implantadas nuevamente en el paciente con el fin de generar una respuesta inmune específica antitumoral. Los resultados obtenidos son prometedores (5).

Es posible modificar células dendríticas mediante la inserción en ellas de secuencias de ADN o ARN que codifiquen, ya sea para la expresión del antígeno de interés o para la producción de sustancias potenciadoras de la respuesta inmune; tal es el caso de células dendríticas a las que se les induce una expresión aumentada de IL-12 que propicie una respuesta TH<sub>1</sub> efectiva en infecciones causadas por microorganismos intracelulares como micobacterias o *Leishmania* sp. (6,7).

Otra estrategia incluye el uso de exosomas, que son vesículas de 40-90 nm de diámetro, liberadas por las células presentadoras de antígenos y que se originan de compartimientos citoplasmáticos



**Figura 1.** Células de Langerhans (CL) en la epidermis del ratón. Un fragmento de piel de la oreja se sometió a digestión enzimática con el fin de separar la dermis de la epidermis. Esta última se marcó *in toto* con un anticuerpo dirigido contra moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, clase II (CMH-II), el cual se expresa de manera abundante en las CL. La reacción inmunohistoquímica se reveló con un cromógeno rojo. Nótese la baja proporción de células marcadas en relación con los queratocitos, las células pequeñas que las rodean. Avidina-biotina-fostatasa alcalina, 800X.



**Figura 2.** CL en la epidermis del ratón. Se aprecia el gran número de prolongaciones dendríticas que forman una red para captar antígenos. Reacción inmunohistoquímica para el CMH-II revelada por un cromógeno color pardo. Avidina-biotina-peroxidasa-DAB, 2.000X.

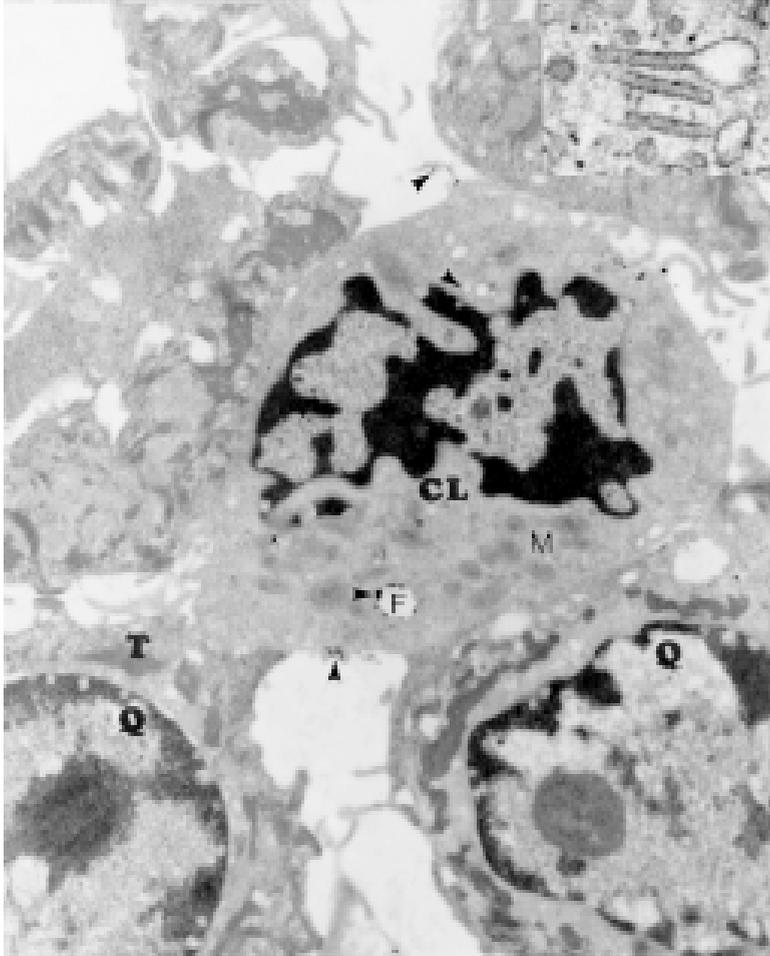
endocíticos ricos en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase II. Actúan como vesículas presentadoras de antígenos con propiedades inmunoestimuladoras (8).

Por otra parte, se están generando células dendríticas que inducen anergia contra un antígeno en particular y que podrían emplearse en el tratamiento de alergias y enfermedades auto-inmunes (4,9).

Finalmente, la función de las CL ha ayudado a comprender la acción de las 'aguas medicinales' como las termales. Algunas fuentes de agua mejoran entidades como la dermatitis atópica y



**Figura 3.** CL inducida a emigrar desde la epidermis del ratón hasta el medio de cultivo RPMI, luego de 24 horas de incubación. Se observan los numerosos procesos citoplasmáticos. Preparación en fresco, 2.000X.



**Figura 4.** Electromicrografía de una CL de la epidermis del ratón, rodeada de queratocitos (Q). El núcleo es plegado y angulado. Su citoplasma posee numerosas mitocondrias (M) y fagosomas (F) que contienen partículas de hierro endocitadas por la célula. Estas partículas están unidas a un anticuerpo anti CMH-II y se localizan también en la superficie de la célula. En el inserto se observan gránulos de Birbeck, característicos de la CL; son cilindros con una zona central densa y un extremo dilatado, lo cual les da el aspecto de raqueta de tenis. El citoplasma de la CL se puede distinguir del queratocito porque este último contiene tonofilamentos (T). Prolongaciones de los dos tipos de células se entrecruzan sin que existan uniones desmosómicas entre ellas, 11.600X, inserto 60.000X.

la psoriasis; estas aguas contienen estroncio y selenio en forma abundante, los cuales al penetrar en la piel impiden que se disminuya la expresión de la E-caderina, una molécula que une la célula de Langerhans al queratocito y evita que la célula dendrítica pueda desprenderse, penetrar los linfáticos de la dermis e informar al ganglio de los antígenos que desencadenan la enfermedad (10). El resultado es una disminución de la inflamación cutánea, con mejoría de la enfermedad.

#### Agradecimientos

A Gerzaín Rodríguez por la revisión y corrección del manuscrito.

Algunas de las imágenes empleadas hacen parte del proyecto 2104-04-10240, el cual se está

llevando a cabo con la cofinanciación de Colciencias, el Banco Interamericano de Desarrollo y el INS.

#### Referencias

1. **Tapia FJ, Fermin Z, Corado JA.** Las células dendríticas de la piel: de Paul Langerhans al concepto de los inmunocitos viajeros. *Piel* 2000;15:419-27.
2. **Langerhans P.** Über die nerven der menschlichen Haut *Virchos Arch* 1868;44:325-37.
3. **Campo-Aasen I, Pearse A.** Enzimología de la célula de Langerhans. *Med Cut ILA* 1966;1:35-44.
4. **Jakob T, Ring J, Udey M.** Multistep navigation of Langerhans dendritic cells. In and out of the skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:688-96.
5. **Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, et al.** Vaccination of melanoma patients

- with peptide or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998;4:269-70.
6. **Boczkowski D, Nair S, Snyder D, Gilboa E.** Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen presenting cells *in vitro*. *J Exp Med* 1996;184:465-72.
  7. **Ahuja S, Reddick R, Sato N, Montalbo E, Kostecki V, Zhao W, et al.** Dendritic cell (DC) based anti-infective strategies: DCs engineered to secrete IL-12 are a potent vaccine in a murine model for an intracellular infection. *J Immunol* 1999;163:3890-7.
  8. **Clayton A, Court J, Navabi H, Adams M, Mason M, Hobot J, et al.** Analysis of antigen presenting cell derived exosomes based on immunomagnetic isolation and flow cytometry. *J Immunol Methods* 2001;247:163-74.
  9. **Lutz M, Kukutsch N, Menges M, Robner S, Schuler G.** Culture of bone marrow cells in GM-CSF plus high doses of lipopolysaccharide generates exclusively immature dendritic cells which induce alloantigen specific CD4 T cell anergy *in vitro*. *Eur J Immunol* 2000;30:1048-52.
  10. **Staquet MJ, Peguet J, Richard A, Schmitt D, Rougier A.** *In vitro* effect of a spa water on the migratory and stimulatory capacities of human Langerhans cells. *Eur J Immunol* 2002;12:59-61.