

Las células guardianes residentes de la piel y su papel en la respuesta inmune. Parte 1

Cells resident guardians of the skin and its role in the immune response

Julio E. Valdivia-Silva,^{1,2} Mónica Maya-Pastén¹ y Jackie Peña-Fernández¹

RESUMEN

La piel constituye la primera barrera del sistema inmune contra potenciales agentes patógenos y nocivos externos. Evidencia importante sugiere que las células inmunológicas requieren de funciones conjuntas con los queratinocitos, para alertar y ensamblar una respuesta inmune adecuada, que incluye la formación del sistema de alerta denominado inflamosoma. Adicionalmente, nuevos fenotipos funcionales de células presentadoras de antígenos (CPA) en la piel como las células dendríticas han demostrado tener gran importancia en ensamblar la respuesta inmune, incluso mayor que las células T circulantes.

La primera entrega de este artículo describe la funcionalidad de los queratinocitos y las células dendríticas en la piel, para en la segunda parte discriminar sus roles junto a los linfocitos T y las fallas de la regulación durante las interacciones en la formación del inflamosoma.

PALABRAS CLAVE. Inmunidad de la piel, Queratinocitos, Células dendríticas, Inflamosoma.

ABSTRACT

Human skin is the first shield which provides essential protection of the human body from injury and infection. Important evidence reinforces the importance of keratinocytes as sensors of danger through alert systems such as the inflammasome and key components in the appropriate immune response. In addition, newly identified antigen-presenting cells (APCs), as dendritic cells, have demonstrated to have a key role of assembling the immune response even major than circulating T cells in skin. The first part of this review focuses on dissecting the functional role of keratinocytes and dendritic cells in skin in order to, in the second part, analyze their roles and interactions together with the T lymphocytes during the inflammasome formation.

KEY WORDS. Skin immunity, Keratinocytes, Dendritic cells, Inflammasome.

INTRODUCCIÓN

La piel, como el primer escudo y barrera entre el cuerpo y el ambiente, brinda la primera línea de defensa contra los agresores externos que pueden ser patógenos microbianos o sustancias químicas nocivas. Como un órgano extenso, la vigilancia inmunológica de la piel por los ‘guardianes residentes’ constituye un gran desafío y requiere de mecanismos e interacciones adecuados para mantener la homeostasis y una respuesta inmune efectiva en caso sea necesaria. Una respuesta lenta e inadecuada puede llevar a infecciones o tumores, mientras que una respuesta exagerada puede llevar a autoinmunidad. Así, el control adecuado de esta respuesta es necesario casi todo el tiempo, debido a que la piel siempre está expuesta a múltiples factores nocivos en la vida cotidiana.

Aunque en un principio se describieron a las células residentes de la piel como miembros del sistema inmune que actuaban de manera independiente, el concepto de

1 Chemokines Biology Research Laboratory, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México D.F., México.

2 Life Sciences Division, NASA Ames Research Center, Moffett Field, 94035, California, EE UU.

‘tejido linfóide asociado a la piel’ (SALT) y la concepción de ‘sistema inmune cutáneo’ (SIS), desde hace casi 30 años, ha permitido una interpretación más racional y completa de las interacciones y circuitos de la inmunología cutánea.¹ Los conceptos iniciales de SALT describieron los diferentes circuitos de tráfico de células inmunes entre la piel, los ganglios linfáticos y la circulación que brindaban una adecuada inmunovigilancia. Estos circuitos mostraron por fin, la gran importancia que tienen las células de Langerhans epidérmicas, un tipo especializado de células dendríticas (CDe) de la epidermis, y las células del sistema inmune innato de la dermis, para ensamblar respuestas iniciales contra agentes nocivos, lo que resultó en el concepto de ‘sistema inmune dérmico’ (Figura 1).

La epidermis contiene cuatro estratos o capas que, de lo más profundo a lo superficial, son el basal, el espinoso, granuloso y el córneo. El estrato basal renueva las células de la epidermis y contiene células epidérmicas no diferenciadas (queratinocitos basales no productores de queratina) y de rápida proliferación. El estrato espinoso

es donde se inician los procesos de maduración y de reparación del estrato basal. Las células que migran a este estrato cambian de morfología, de ser columnares pasan a ser poligonales, e inician procesos de síntesis de queratina. El estrato granuloso se caracteriza por células con gránulos oscuros citoplasmáticos que producen queratina y lípidos. Y, finalmente, el estrato córneo está constituido por queratinocitos maduros que son los responsables de la integridad de la piel como una barrera física. En este estrato, gran número de queratinocitos son denominados corneocitos, que son células muertas sin organelos, lo que da una alta resistencia a muchos agentes tóxicos y previene la pérdida de agua por deshidratación.² De manera importante, células especializadas en la epidermis como los melanocitos y las células de Langerhans mantienen gran número de interacciones con las células T que se encuentran en los estratos espinoso y basal.³

Por otro lado, la dermis es rica en células e histológicamente más compleja. En esta área se encuentran células inmunes especializadas como CDe, linfocitos colaboradores CD4+,

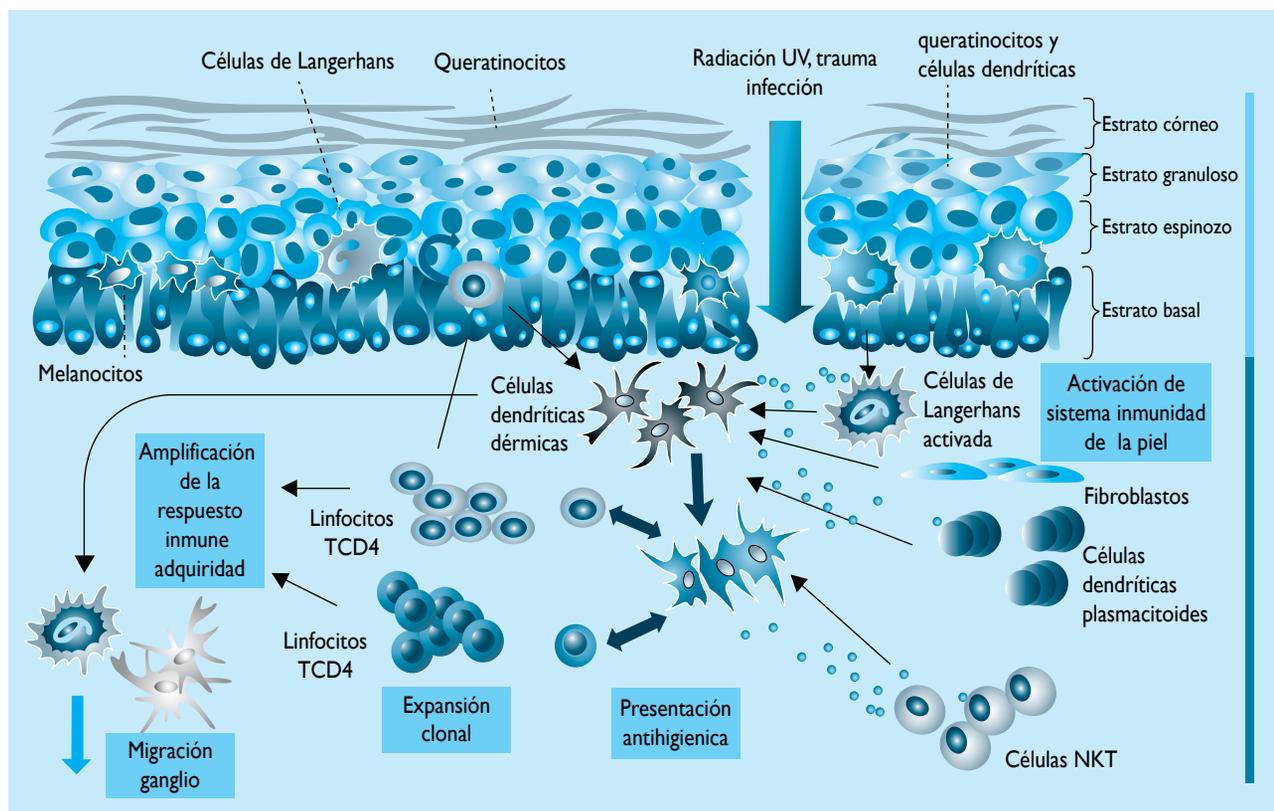


Figura 1. Localización de las células guardianas residentes del sistema inmune en la piel. Ante una lesión que dañe la integridad de la barrera (radiación UV, trauma, infección o irritantes) las células guardianas como queratinocitos y células dendríticas inician una coordinada respuesta para restaurar la homeóstasis. Los queratinocitos secretan citocinas proinflamatorias que activan células dendríticas (CDe) dérmicas con o sin el antígeno, mientras las células de Langerhans procesan el antígeno para su presentación. Las CDe plasmacitoides inician la secreción de interferón- α . Los fibroblastos y las células NKT contribuyen al proceso, además que otras CDe dérmicas activan células T memoria. Las células T residentes pueden migrar a la epidermis para amplificar las interacciones.

linfocitos T $\gamma\delta$ y células *natural killer* T (NKT), además de macrófagos, mastocitos, fibroblastos y células relacionadas a los nervios autónomos. Asimismo, la dermis es drenada por conductos linfáticos y vasculares que son las vías del tráfico celular.

En esta primera parte, se describen las funciones inmunológicas de las CDE y los queratinocitos, con énfasis en el inicio de la respuesta inmune y los roles durante la formación del inflamosoma. El inflamosoma es un complejo

multiproteico formado por moléculas intracelulares como 1, PY-CARD o ASC (proteína similar a partículas asociadas a apoptosis con dominio de reclutamiento para caspasas), un NLRP (NOD-like receptor) y, en ocasiones, procaspasas 5 u 11. El inflamosoma promueve la expresión de citocinas inflamatorias como interleucina 1 y 18, que llevan a la activación de procesos inflamatorios en respuesta a patógenos u otros agentes inflamatorios, además de que puede inducir procesos de muerte celular programada diferentes a la apoptosis, como la piroptosis (Figura 2).

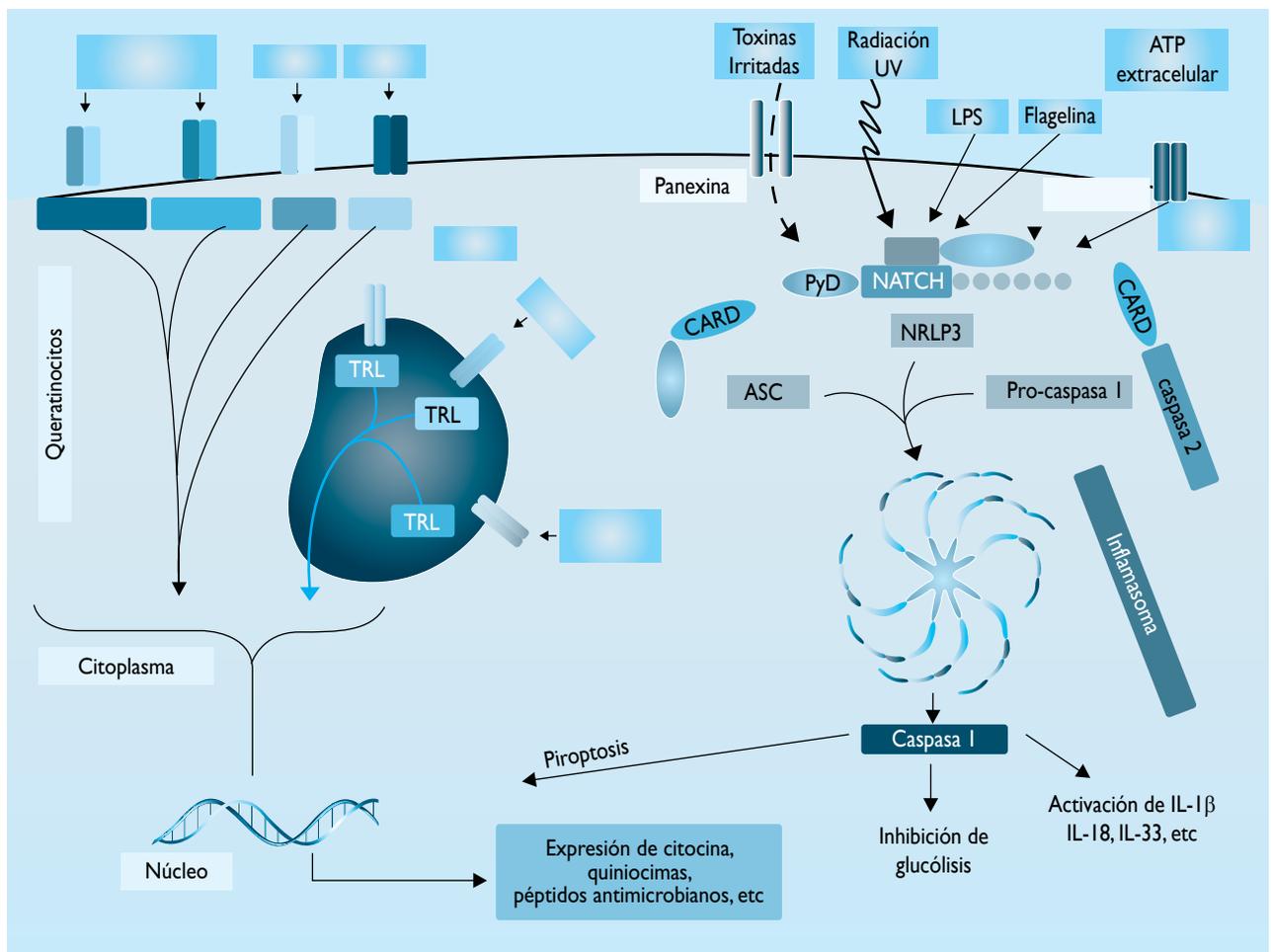


Figura 2. Los queratinocitos y la activación del inflamosoma. Los guardianes centrales de la piel, los queratinocitos, pueden reconocer patrones asociados a patógenos (PAMP) o patrones moleculares asociados a peligro (DAMP) a través de diversos receptores como los Toll (TLR); además de sensores de la maquinaria del inflamosoma. Los receptores NLR codificados por la familia de genes con dominios de unión a nucleótidos y con dominios ricos en leucina, también pueden detectar moléculas de daño y activar el inflamosoma. El reclutamiento de un NLRP, ASC y procaspasa 1 lleva a la formación del complejo multiprotéico denominado inflamosoma. Muchos activadores inflamatorios generan hemicanales de panexina que permiten el contacto de agentes externos con los receptores NLR activándolos. El ATP extracelular también puede activar este receptor vía el canal iónico unido a ATP P2X7. La activación de NLR (NLRP3) consiste en la separación de su chaperona SGT1-HSP90. PYD: dominio de unión a pirina; NATCH: dominio de unión a nucleótidos; CARD: dominio asociado a apoptosis; ROS: radicales libres de oxígeno; HSP90: proteína de choque térmico 90; SGT1: proteína asociada a la ligasa de ubiquitina.

Tabla 1. Células dendríticas y macrófagos de la piel

Ratón	Humano
▲ Langerhans CD1a+ CD207+	Langerhans CD1a+ CD207+
▲ CXCR1+ CD11b- CD207+	
▲ CXCR1+ CD11b- CD103+	CXCR1+ CD11c ^{low} CD141/BDCA3+
▲ CD11b+ CD172a/SIRPα+	CD1c/BDCA1+ CD14- CD11c+
▲ Derivadas de monocitos –	Derivadas de monocitos CD1c+ CD14+ AFlow SSC ^{low}
▲ Macrófagos –	Macrófagos CD14+ AFhi SSC ^{hi} FXIIIa+
▲ CDeP –	pDCs CD11c- CD33- HLA-DR+ CD123+ BDCA2/CD303+
▲ *DN CXCR1- CD207- CD11b ^{low} CCR2+ CX3CR1+	N.D.

*Las células dendríticas (CDe) doble negativas (DN) han sido descritas recientemente en la piel de ratones y no se discuten en esta revisión. ND: no determinado; CDeP: CDe plasmacitoides; AF: autofluorescencia; SSC: side size scatter (parámetro de complejidad evaluado por citometría). Las células de ratones con el signo ‘-’ poseen los mismos marcadores que su contraparte humana; FXIII: subunidad A del factor de coagulación XIII.

CÉLULAS DENDRÍTICAS RESIDENTES DE LA PIEL

Estudios recientes han identificado la existencia de varios subgrupos de CDe en la piel humana, las cuales, pueden ser distinguidas con base en la expresión diferencial de moléculas que presentan en su superficie, según la estabilidad de su expresión (Tabla 1). Estas moléculas son las siguientes:

- ▶ Células de Langerhans epidermoides CD1a+, CD207/langerina+.
- ▶ CDe dérmicas CD11c+, CD1c/BDCA-1+, CD14-.
- ▶ CDe dérmicas CD11c+, CD1c/BDCA-1+, CD14+.
- ▶ CDe plasmocitoides CD11c-, CD303/BDCA-2+.
- ▶ CD dérmicas CD11c+/-, CD141/BDCA-3+, XCR1+ 4, 5, 6.
- ▶ CDe dérmicas CD207/langerina+, CD1a+.
- ▶ CDe epidérmicas que expresan receptores de manosa como CD206.

De todos estos tipos de células, las células de Langerhans son las que han sido ampliamente descritas como CPA importantes en la piel, con capacidad migratoria a ganglios linfáticos,^{7,8} y constituyen aproximadamente 3% de todas las células epidérmicas que componen el sistema inmune de la piel.^{9,10} En respuesta al reconocimiento antigénico de un patógeno o alguna sustancia inflamatoria que desencadene la respuesta inmune, las células de Langerhans se someten a un complejo proceso de activación y/o maduración que

permite su migración a ganglios linfáticos de drenaje, donde se encuentra con linfocitos T vírgenes.⁶ Mediante la presentación de antígeno en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) al receptor de células T (TCR), los linfocitos inician su proliferación y diferenciación hacia células efectoras, para luego migrar a la región de daño.^{5,8,11} Adicionalmente, se ha visto que las células de Langerhans humanas tienen el potencial de realizar presentación cruzada tanto a linfocitos CD4 como CD8, mediante MHC tipo II y I, respectivamente.¹¹

Por otro lado, las CDe dérmicas se localizan debajo de la unión epidermis-dermis y están dispersas en todo el compartimento. Las CDe son células con diferentes funciones como la secreción de mediadores proinflamatorios (CDe inflamatorias CD1c/BDCA-1+), la producción de interferones tipo I (CDe plasmacitoides), o la presentación cruzada (CDe murinas CD103+). Aunque en un principio se pensaba que estas células eran únicamente potenciadoras de la respuesta de las células de Langerhans sin funciones migratorias a ganglio, los progresos en la investigación de estas células dieron un gran giro cuando se detectó un subtipo de CDe dérmicas en la piel de ratón, que expresaban los marcadores CD207/langerina+, de manera similar a las células de Langerhans.¹² Esto llevó a que la expresión de la molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM) en estas últimas, se convirtiera en la característica que las podía diferenciar de las CDe dérmicas.^{12,13} Más importante aun es el hecho que recientemente se atribuye más los procesos de presentación cruzada de antígeno a las CDe dérmicas

murinas CD103+, y su contraparte humana CD141+, que a las de Langerhans,¹⁴ lo cual reenfocó el estudio de estas células en tratar de entender realmente sus funciones como el guardián inmune más externo que tiene el cuerpo.¹⁵

Un ejemplo de ello es el hecho que estudios más exhaustivos sobre el rol de las células de Langerhans llevaron a pensar que eran las responsables de la inducción de la hipersensibilidad de contacto, sin embargo, diversos experimentos de inhibición o eliminación de estas células llevaron a una exacerbación de la enfermedad en lugar de una reducción lo que nuevamente cambio algunos paradigmas de ser únicamente potenciadoras a ser reguladoras de la respuesta inflamatoria y más aun a ser consideradas tolerogénicas bajo ciertas circunstancias.¹⁶ Concomitantemente, un subgrupo de CDe epidérmicas conocidas como CDe inflamatorias epidérmicas (CDeIE) que expresan el receptor de manosa de macrófagos CD206, mostraron ser reguladoras de la inflamación en pacientes con dermatitis atópica,¹⁷ además de mostrar una sobreexpresión del receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) que sería el responsable de facilitar su reactividad a los alérgenos unidos a la IgE y activar respuestas específicas al alérgeno involucrado. Aunque estas células se observaron estar presentes en la epidermis, se sugiere que pueden tener un origen dérmico. Retomando a las CDe dérmicas, durante cuadros de infección, estudios *in vivo* mostraron que las CDe CD103+ y langerina+, serían la población celular más importante en la activación de la respuesta inmune,^{18,19} lo cual nuevamente incremento la importancia de las CDe de origen dérmico. De esta manera, se sabe ahora que casi todos los subtipos de CDe dérmicas pueden migrar a los ganglios linfáticos, formar microcolonias en el área paracortical, donde activan a linfocitos T²⁰ y realizar presentación cruzada a los LT CD8+.

Con respecto a sus estados de residencia en la dermis, las CDe dérmicas pueden existir en estados inmaduros con extensiones digitiformes que expresan receptores de reconocimiento de patógenos como los receptores Toll-like tipo 2 y 4, CD206, CD91, y DC-SIGN (designada como CD209),²¹ que al iniciar su maduración en respuesta al antígeno, incrementan la expresión de moléculas coestimuladoras, como CD83 y secretan citocinas y quimiocinas que generan un ambiente inflamatorio. Este ambiente crea una red de citocinas que contribuye a la erradicación del agente nocivo o en algunos casos ayuda a perdurar la inflamación, lo que lleva a un cuadro de enfermedad. Un ejemplo de este hecho son las CDe conocidas como CDe-I o CDe-TIP que son productoras de TNF-α y óxido nítrico sintasa inducible y que han mostrado

perdurar el proceso inflamatorio en la psoriasis.²² Igualmente las CDe plasmacitoides (CDep) que se encuentran en poca cantidad en la piel de personas sanas, se encuentran en gran número en psoriasis y lupus eritematoso sistémico, donde al parecer su activación temprana dispara respuestas innatas que activan subsecuentemente al resto de las CDe dérmicas (que son mayormente de origen mieloides), lo que inicia respuestas específicas adaptativas.²³ Es el caso de las catelicidinas, una familia de péptidos antimicrobianos importantes del sistema inmune innato en la defensa contra patógenos, que al unirse a fragmentos de ADN liberados por células estresadas o muertas, disparan la activación del receptor TLR9 en las CDep, lo que resulta en la producción de interferón alfa (IFN-α) y la activación del sistema inmune adquirido. Así, se propone que en la psoriasis o en el lupus, altas dosis de catelicidina podría bloquear la tolerancia al ADN propio y disparar la respuesta inmune mediante CDep productoras de interferones tipo 1.²⁴ Paralelamente, como se vera más adelante, los queratinocitos parecen ser una de las fuentes más importantes de catelicidinas.

Finalmente, otro origen importante de CDe son aquellas derivadas de monocitos. El descubrimiento de células similares a macrófagos que expresan CD163, un receptor barrendero, y la expresión del factor de la cascada de coagulación XIIIa, llevaron a evaluar que ciertos macrófagos y CDe provenían de monocitos circulantes durante procesos infecciosos.²⁵ Un subtipo de monocitos murinos inflamatorios CD115+,Ly6C+,Ly6G+,CCR2+ se observó que se diferenciaron en CDe inflamatorias, mientras que los monocitos Ly6C-,Ly6G-,CX3CR1+ diferenciaron en macrófagos activados alternativamente - un tipo de macrófago estimulado por interleucina-4 (IL-4) o interleucina-13 (IL-13) que expresa arginasa-1, el receptor de manosa CD206 y el receptor-α de IL-4. En la contraparte humana, parece que las células inflamatorias que dan origen a estos macrófagos y CDe son los monocitos circulantes CD14+, CD16-.²⁶

QUERATINOCITOS COMO GUARDIANES INMUNOLÓGICOS DE LA PIEL

Los queratinocitos no solo tienen un papel estructural sino también roles importantes en la inmunidad innata y adquirida en vitiligo y melanoma. En este contexto, los queratinocitos así como otros tipos celulares del sistema inmune utilizan receptores que reconocen productos microbianos o moléculas expresadas por ellos que son conservados a lo largo de la evolución. Estos productos que son denominados 'patrones moleculares asociados a patógenos' (PAMP), como lipopolisacáridos, flagelina, lipopéptidos,

peptidoglucanos, ARN doble cadena, secuencias de ADN-CpG, etc, se unen a diferentes receptores reconocedores de patrones (PRR) y disparan la respuesta inmune innata. Un grupo de estos receptores son los similares a Toll (TLR o *Toll-like receptors*), que son expresados ampliamente en los queratinocitos. Así, el TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 y TLR6 se encuentran en su membrana plasmática, mientras que el TLR3 y TLR9 en la membrana endosómica. Al darse la unión de los PAMP a los TLR se activan vías de transmisión de señales como la de NF- κ B que culmina en la expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias como IL-8, IL-1, IL-2, IL-6 y TNF- α que activan, a su vez, nexos con la inmunidad adquirida. La variedad de la expresión de TLR indica el gran papel que juegan los queratinocitos dentro de la respuesta inmune innata de la piel.^{27,28}

Otras proteínas de la familia de receptores con secuencias ricas en leucina y de unión a nucleótidos, llamados receptores *NOD-like* (NLR), son también reconocedores de PAMP y moléculas de daño endógeno (DAMP), que activan vías inflamatorias a través del inflamosoma. Como ya se adelantó más arriba, el inflamosoma es un complejo multiproteico que genera la secreción de citocinas inflamatorias que perpetúan e incrementan la respuesta inmunológica a través de caspasa 1.^{29,30} (Figura 2). De manera interesante, los queratinocitos presentan todo el complejo proteico capaz de activar el inflamosoma, el cual se ha visto inicia vías de respuesta inflamatoria, mediante la activación de la IL-1 β y la IL-18, como resultado de la presencia de haptenos o altas dosis de radiación UV.^{29,30} Un ejemplo que corrobora este mecanismo de activación ha sido propuesto para la dermatitis atópica.³¹

Otro mecanismo de defensa inmunitario que presentan los queratinocitos es la secreción de moléculas peptídicas antimicrobianas como las β -defensinas y catelicidinas. Estas moléculas matan directamente microorganismos, lo que alerta al sistema inmune innato y adquirido para su activación. Durante procesos infecciosos en la piel, estos péptidos son secretados en mayor cantidad por los queratinocitos gracias a citocinas derivadas de linfocitos T, en especial la IL-17 y la IL-22 secretadas por células T comprometidas a la respuesta TH17, lo que constituye un vínculo con la inmunidad adquirida.³² Diversos vínculos entre estos péptidos antimicrobianos, citocinas y queratinocitos parecen tener mayor fuerza en la génesis de psoriasis y otras enfermedades como se describirá en la segunda parte de esta revisión.

Por otro lado, los queratinocitos expresan de manera constitutiva diferentes citocinas como IL-1, IL-6, IL-10,

IL-18 y TNF- α que pueden ser sobre regulados en casos de inflamación.³³ IL-1 es de particular interés porque es expresada en la piel sana por los queratinocitos como las formas inactivas, pro-IL-1 α y pro-IL-1 β , las cuales son activadas en presencia de radiación UV mediante la activación del inflamosoma. Curiosamente, la pérdida de caspasa 8 ocasiona la liberación de la citocina IL-1 α activa en los queratinocitos, lo que sugiere que esta caspasa ejerce un efecto regulador en la piel del ratón.³⁴ Adicionalmente, estos ratones con alta expresión de la citocina generan un fenotipo en la piel altamente inflamatorio y susceptible a cuadros similares a psoriasis. Esto sugiere que esta citocina juega un rol en la inmunopatogenia de esta enfermedad.³⁵

Los queratinocitos también pueden condicionar la respuesta inmune, mediante la secreción de quimiocinas y sus receptores, que modulan el tipo de infiltrado a la piel. Por ejemplo, la expresión de CCL20, CXCL9, CXCL10 y CXCL11 atrae selectivamente linfocitos T efectores durante la inflamación, la expresión de CXCL1 y CXCL8 recluta neutrófilos y la misma CCL20 puede regular el tráfico de precursores de células de Langerhans al epitelio.³⁶ Esto también demuestra la importancia de los queratinocitos en el mantenimiento de la estructura de la piel.

Además de las funciones de los queratinocitos en la inmunidad innata, numerosos estudios han demostrado que también pueden comportarse como células presentadoras de antígeno no profesionales. De manera importante, estas células mostraron expresar moléculas del MHC de tipo 2 en diversas patologías, además de incrementar significativamente su expresión en la presencia de IFN- γ .³⁷ Aunque se ha observado respuestas duales de anergia o activación de células T por los queratinocitos, la mayoría de estudios apuntan a que poseen señales de coestimulación necesarias para poder activar vías del TCR tanto a linfocitos T vírgenes como a linfocitos T memoria CD4+ y CD8+.³⁸

Además de las funciones descritas en la respuesta inmune, los queratinocitos epidérmicos instigan la inflamación cutánea en diversas circunstancias.³⁹ Ciertamente, en modelos murinos la expresión incrementada de CD40L (CD40 ligando) en los queratinocitos llevó a una reducción de más de 90 % de células de Langerhans en la epidermis e incrementó el número de CDe dérmicas.⁴⁰ Estos resultados sugirieron un gran movimiento migratorio de células de Langerhans activadas por CD40, asociado a una linfadenopatía masiva y una alta formación de autoanticuerpos, lo que a su vez corrobora la disregulación en el sistema de tolerancia de los linfocitos T hacia los antígenos propios de la piel.

En este contexto, la delección genética de las moléculas de señalización Jun y JunB, componentes del factor de transcripción AP1, en queratinocitos murinos, llevó al desarrollo de un proceso inflamatorio crónico espontáneo en la piel y articulaciones con características que imitaban a las lesiones de psoriasis y artritis psoriásica.⁴¹ Paralelamente, se encontró un rol dual en el factor de transcripción NF κ B, ya que al inhibir la cinasa reguladora I κ B- β (IKK β) de esta molécula, se observó contradictoriamente un incremento del proceso inflamatorio cutáneo.⁴² Más aun, la activación de la molécula intracelular STAT3 en queratinocitos, que es parte de la vía de señalización de receptores de citocinas como el de la IL-23, tuvo un rol importante en el desarrollo de una condición similar a la psoriasis.⁴³ Todo esto demuestra que fallas genéticas en las moléculas de señalización del queratinocito, están involucradas en la alteración de la homeostasis de la piel y la inducción de cuadros inmunopatológicos.

Finalmente, se ha demostrado que diversas alteraciones en la expresión de moléculas derivadas del queratinocito que activan células inmunes, pueden estar relacionadas con el desarrollo de tumores de la piel.⁴⁴ Por ejemplo alteraciones en la expresión de las moléculas ligando del NK grupo 2, miembro D (NKG2D) o del transcritto temprano-1 del ácido retinoico (RAE1) en los queratinocitos, puede llevar a defectos en la citotoxicidad mediada por NK, células T $\gamma\delta$, y linfocitos CD8+, o a cambios en los compartimentos epidérmicos por flujos alterados de células inmunes diferentes,⁴⁵ lo que promueve el escape del tumor a la inmunidad.

Según lo expuesto, tanto queratinocitos como CDe parecen regular de manera conjunta importantes funciones que mantienen el equilibrio del sistema inmune tanto a nivel local como global, mediante la modulación del tipo de respuesta inmune.

En la segunda parte de esta revisión se mostrará el rol de las células T y las interacciones que podrían estar fallando entre estos guardianes residentes de la piel para la aparición de estados patológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system Its cellular constituents and their interactions. *Immunol Today*. 1986;7:235-240.
- Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experim Dermatol*. 2008;17:1063-1072.
- Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:289-301.
- Yanofsky VR, Mitsui H, Felsen D, Carucci JA. Understanding dendritic cells and their role in cutaneous carcinoma and cancer immunotherapy. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:624123.
- Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and "inflammatory" dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol*. 2009;129:302-8.
- Polak ME, Thirdborough SM, Ung CY, Elliott T, Healy E, Freeman TC, Ardern-Jones MR. Distinct molecular signature of human skin langerhans cells denotes critical differences in cutaneous dendritic cell immune regulation. *J Invest Dermatol*. 2014;134(3):695-703.
- Klechevsky E. Human dendritic cells - stars in the skin. *Eur J Immunol*. 2013;43:3147-3155.
- Penel-Sotirakis K, Simonazzi E, Peguet-Navarro J, Rozieres A. Differential capacity of human skin dendritic cells to polarize CD4+ T cells into IL-17, IL-21 and IL-22 producing cells. *PLoS One* 7, e45680 (2012).
- Toebak MJ, Gibbs S, Bruynzeel DP, Scheper RJ, Rustemeyer T. Dendritic cells: biology of the skin. *Contact Dermatitis*. 2009;60:2-20.
- Seillet C, Belz GT. Terminal differentiation of dendritic cells. *Adv Immunol*. 2013;120:185-210.
- Klechevsky E, Morita R, Liu M, Cao Y, Coquery S, Thompson-Snipes L, et al. Functional specializations of human epidermal Langerhans cells and CD14+ dermal dendritic cells. *Immunity*. 2008;29:497-510.
- Nagao K, Ginhoux F, Leitner VV, Motegi S, Bennett CL, Clausen BE, et al. Murine epidermal Langerhans cells and langerin-expressing dermal dendritic cells are unrelated and exhibit distinct functions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:3312-3317.
- Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:935-947.
- Bedoui S, Whitney PG, Waithman J, Eidsmo L, Wakim L, Caminschi I, et al. Cross-presentation of viral and self antigens by skin-derived CD103+ dendritic cells. *Nat Immunol*. 2009;10:488-495.
- Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ. Langerhans cell migration: not necessarily always at the center of the skin sensitization universe. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1852-1853.
- Kaplan DH, Kissenpennig A, Clausen BE. Insights into Langerhans cell function from Langerhans cell ablation models. *Eur J Immunol*. 2008;38:2369-2376.
- Wollenberg A, Råwér HC, Schaubert J. Innate immunity in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41:272-281.
- Zhao X, Deak E, Soderberg K, Linehan M, Spezzano D, Zhu J, et al. Vaginal submucosal dendritic cells, but not Langerhans cells, induce protective Th1 responses to herpes simplex virus-2. *J Exp Med*. 2003;197:153-162.
- Allan RS, Smith CM, Belz GT, van Lint AL, Wakim LM, et al. Epidermal viral immunity induced by CD8 α + dendritic cells but not by Langerhans cells. *Science*. 2003;301:1925-1928.
- Fukunaga A, Khaskhely NM, Sreevidya CS, Byrne SN, Ullrich SE. Dermal dendritic cells, and not Langerhans cells, play an essential role in inducing an immune response. *J Immunol*. 2008;180:3057-3064.
- Angel CE, Lala A, Chen CJ, Edgar SG, Ostrovsky LL, Dunbar PR. CD14+ antigen-presenting cells in human dermis are less mature than their CD1a+ counterparts. *Int Immunol*. 2007;19:1271-1279.
- Lowes MA, Chamanian F, Abello MV, Fuentes-Duculan J, Lin SL, Nussbaum R, et al. Increase in TNF- α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:19057-19062.
- Boyman O, Conrad C, Tonel G, Gilliet M, Nestle FO. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol*. 2007;28:51-57.
- Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449:564-569.
- Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Steinman RM, Krueger JG, Lowes MA. Normal human dermis contains distinct populations of CD11c+BDCA-1+ dendritic cells and CD163+FXIIIa+ macrophages. *J Clin Invest*. 2007;117:2517-2525.
- Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:669-692.
- Pivarcsi A, Bodai L, Réthi B, Kenderessy-Szabó A, Koreck A, Széll M, et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol*. 2003;15:721-730.
- Köllisch G, Kalali BN, Voelcker V, Wallich R, Behrendt H, Ring J, et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology*. 2005;114:531-541.

29. Feldmeyer L, et al. The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1 β by keratinocytes. *Curr Biol*. 2007;17:1140-1145.
30. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:229-265.
31. Watanabe H, Gaide O, Pétrilli V, Martinon F, Contassot E, Roques S, et al. Activation of the IL-1[β]-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1956-1963.
32. Ferris LK, Mburu YK, Mathers AR, Fluharty ER, Larregina AT, Ferris RL, Falo LD Jr. Human beta-defensin 3 induces maturation of human Langerhans cell-like dendritic cells: an antimicrobial peptide that functions as an endogenous adjuvant. *J Invest Dermatol*. 2013;133:460-468.
33. Simanski M, Gläser R, Harder J. Human skin engages different epidermal layers to provide distinct innate defense mechanisms. *Exp Dermatol*. 2014;23:230-231.
34. Weinlich R, Oberst A, Dillon CP, Janke LJ, Milasta S, Lukens JR, et al. Protective roles for caspase-8 and cFLIP in adult homeostasis. *Cell Reports*. 2013;5:340-348.
35. Blumberg H, Dinh H, Trueblood ES, Pretorius J, Kugler D, Weng N, et al. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *J Exp Med*. 2007;204:2603-2614.
36. Dieu-Nosjean M-C, Massacriera M, Homey B, Vanbervliet B, Pina J-J, Vicari A, et al. Macrophage inflammatory protein 3 α is expressed at inflamed epithelial surfaces and is the most potent chemokine known in attracting Langerhans cell precursors. *J Exp Med*. 2000;192:705-718.
37. Nickoloff BJ, Turka LA. Immunological functions of non-professional antigen-presenting cells: new insights from studies of T-cell interactions with keratinocytes. *Immunol Today*. 1994;15:464-469.
38. Black AP, Ardern-Jones MR, Kasprorcicz V, Bowness P, Jones L, Bailey AS, Ogg GS. Human keratinocyte induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ and CD8+ T cells. *Eur J Immunol*. 2007;37:1485-1493.
39. Barker J.N.W.N. et al. Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet*. 1991;337:211-214.
40. Mehling A, Griffiths CEM, Nickoloff BJ, Mitra RS, Dixit VM, Nickoloff BJ, et al. Overexpression of Cd40 ligand in murine epidermis results in chronic skin inflammation and systemic autoimmunity. *J Exp Med*. 2001;194:615-628.
41. Zenz R, Eferl R, Kenner L, Florin L, Hummerich L, Mehic D, et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature*. 2005;437:369-375.
42. Pasparakis M, Courtois G, Hafner M, Schmidt-Supprian M, Nenci A, Toksoy A, et al. TNF-mediated inflammatory skin disease in mice with epidermis-specific deletion of IKK2. *Nature*. 2002;417:861-866.
43. Sano S, Chan KS, Carbajal S, Clifford J, Peavey M, Kiguchi K, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med*. 2005;11:43-49.
44. Oppenheim DE, et al. Sustained localized expression of ligand for the activating NKG2D receptor impairs natural cytotoxicity in vivo and reduces tumor immunosurveillance. *Nat Immunol*. 2005;6:928-937.
45. Strid J, Roberts SJ, Filler RB, Lewis JM, Kwong BY, Schpero W, et al. Acute upregulation of an NKG2D ligand promotes rapid reorganization of a local immune compartment with pleiotropic effects on carcinogenesis. *Nat Immunol*. 2008;9:146-154.

Correspondencia: Dr. Julio E. Valdivia-Silva.
jvaldivias@iibiomedicas.unam.mx

Fecha de recepción: 10 de marzo de 2014.
Fecha de aprobación: 17 de marzo de 2014.