

CADERINAS Y PENFIGO

*Dra. María Paola Leonardis L.**
*Dra. Adriana Calebotta***

Leonardis L. MP, Calebotta A.: **Caderinas y Pénfigo**. *Derm Venez* 1997; 35: 122-123.

RESUMEN

Durante los últimos años, han ocurrido progresos considerables en relación al conocimiento de la estructura y función de las caderinas y de la fisiopatología del pénfigo.

Las caderinas son moléculas de adhesión celular dependientes del calcio, que se localizan en las uniones intercelulares y median la adhesión entre los queratinocitos.

Se ha demostrado que los autoantígenos del pénfigo son miembros de la subfamilia desmogleína de la familia supergen de las caderinas. Por lo tanto el pénfigo se caracteriza por ser una enfermedad autoinmune anticaderina.

Palabras Clave: Pénfigo- Caderinas.

ABSTRACT

During the last few years, considerable progress has made in our understanding of the structure and function of cadherins and of the pathophysiology of pemphigus.

Cadherins are a Ca⁺⁺-dependent cell adhesion molecules. They localize at adherens junctions and mediate physiologic interaction.

It has demonstrated that the autoantigens of pemphigus are members of the desmoglein subfamily of the cadherin supergene family. Thus, pemphigus is characterized as an anti-cadherin autoimmune disease.

Key Words: Pemphigus - Cadherin.

El Pénfigo es una enfermedad autoinmune crónica, que afecta piel y mucosas, en la cual debido a la presencia de autoanticuerpos se pierde la adhesión intercelular epidérmica, resultando en la formación de ampollas⁽¹⁾

Beutner y Jordan en 1964 demostraron por inmunofluorescencia en el suero y en la piel de los pacientes con la enfermedad, la presencia de anticuerpos que se unían a la sustancia intercelular de los queratinocitos. Posteriormente por inmunomicroscopía electrónica se ha determinado que los anticuerpos se depositan a nivel de las uniones intercelulares llamadas des-

mosomas (Wolf 1971)⁽²⁾, y por inmunoprecipitación se han identificado las moléculas antigénicas específicas (Stanley 1986) (Amagai 1991). Con el estudio de los mecanismos moleculares de adhesión y reconocimiento intercelular, se descubrieron las caderinas. (Takeichi 1988-1991).⁽³⁾ y se ha determinado que el antígeno en el pénfigo es un miembro de la familia supergen de las caderinas.⁽⁴⁾

En los espacios intercelulares de los queratinocitos, se unen las membranas de dos células entre sí, formando las llamadas UNIONES INTERCELULARES, las cuales son principalmente de dos tipos: 1.) DESMOSOMAS y 2.) UNIONES ADHERENTES.

Los desmosomas (desmo=unión) son los que predominan y están constituidos por un material llamado desmoglea, con una zona de mayor den-

sidad en su parte media llamada placa. Este es el sitio de anclaje de los tonofilamentos de queratina que están en el citoplasma y constituyen el citoesqueleto. Estos desmosomas están compuestos por proteínas (moléculas de adhesión) de dos tipos: a) Glicoproteínas de transmembrana: Desmogleína 1, 2 y 3 (con peso molecular de 160 y 130 kDa) y Desmocolina 1 y II (con peso molecular de 105 y 115 kDa) y b) Proteínas citoplasmáticas de la placa: Desmoplaquina 1, II y 111 (de 250 y 210 kDa) y Placoglobina (de 85 kDa).^{(5) (6)}

Las uniones adherentes, también están constituidas por glicoproteínas de transmembrana y proteínas citoplasmáticas de la placa. La placa a diferencia de la del desmosoma, contiene radixina, vinculina, alfa actinina y las cateninas (alfa, beta y gamma). Estas últimas anclan los microfilamen-

* Médico Pediatra Residente del Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas.

** Médico Dermatólogo Adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas.

tos de actina del citoesqueleto y son necesarias para la actividad funcional de las glicoproteínas.

Esas glicoproteínas presentes en las uniones intercelulares, muestran similitud estructural con las llamadas caderinas, por lo que se considera que forman parte de la misma superfamilia de este tipo de moléculas.⁽⁵⁾

Las caderinas son moléculas de adhesión dependientes del calcio, cuya función es mediar la adhesión intercelular, producir cambios morfológicos, y permitir el reconocimiento selectivo entre una misma línea celular. Estas son diferentes entre sí, en cuanto estructura y función, por lo que se han clasificado en dos tipos: Caderinas clásicas de las uniones adherentes y Caderinas desmosomales.^(7,8)

Se ha determinado que los antígenos en el pénfigo están relacionados con estas moléculas de adhesión llamadas caderinas⁽¹⁾ y se han caracterizado a través de estudios con inmunoprecipitación y anticuerpos monoclonales, resultando para el pénfigo vulgar, como una glicoproteína de 130 kDa similar a la desmogleína 3, para el pénfigo foliáceo una glicoproteína de 160 kDa similar a la desmogleína 1 y para el pénfigo paraneoplásico como 4 proteínas; una de 250 kDa similar a la desmoplaquina 1, una

de 210 kDa similar a desmoplaquina III, otra de 230 kDa similar al antígeno del penfigoide ampollar y una proteína de 190 kDa aún no identificada^(9, 10)

La unión de los autoanticuerpos a los desmosomas en el pénfigo vulgar es mayor en los estratos más inferiores de la epidermis, mientras que en el pénfigo foliáceo ocurre en los estratos superiores de la epidermis, lo cual sugiere que los desmosomas tienen una composición heterogénea, explicándose así los distintos niveles de acatolisis entre estos dos tipos de pénfigo⁽¹¹⁾

Los autoanticuerpos en el pénfigo parecen interferir directamente con la función de adhesión de las desmogleinas, y por otra parte también pueden inducir señales inapropiadas a las células para que ocurra retracción de los desmosomas desde la superficie celular, así como constituir un factor importante de disregulación en el ensamblaje de las uniones adherentes.⁽⁶⁾

La identificación de las caderinas como antígeno, han proporcionado un mejor entendimiento tanto de los mecanismos de adhesión intercelular, como de la fisiopatología de pénfigo.

BIBLIOGRAFIA:

1.- Stanley). R. Pemphigus: skin failure mediated by autoantibodies. JAMA 1990; 264:1714-17.

- 2.- Thivolet J. Pemphigus: Past, present and future. *Dermatology* 1994; 189(S2):26-9
- 3.- Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251:1451-5.
- 4.- Amagai M., Klaus-K V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991; 67:869-77.
- 5.- Amagai M. Adhesion molecules. I: Keratinocyte-Keratinocyte interactions; caddherins and pemphigus. *J Invest Dermatol* 1995; 104:146-52.
- 6.- Burge SM, Wilson CL, Dean D et al. An immunohistological study of desmosomal components in pemphigus. *Br J Dermatol* 1993;1 28:363-70.
- 7.- Amagai M., Karpati S., Klaus-K V. et al. Extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) mediates weak homophilic adhesion. *J Invest Dermatol* 1994; 102:402-8.
- 8.- Kaiser HW, Ness W, Jungblut Y et al. Adherens junctions: demonstration in human epidermis. *Invest Dermatol* 1993; 100:180-85.
- 9.- Rappersberger K, Roos N, Stanley IR. Immunomorphologic and biochemical identification of the pemphigus foliaceus autoantigen within desmosomes. *J Invest Dermatol* 1983; 81:424-9.
- 10.- Daniel Su WP et al. Paraneoplastic pemphigus. A case with high titer of circulating anti-ZMB autoantibodies. *JAAD* 1994;30:841-4.
- 11.- Shimizu H, Masunaga T, Ishiko A et al. Pemphigus vulgaris foliaceus sera show an inversely graded binding pattern to extracellular regions of desmosomes in different layers of human epidermis. *J Invest Dermatol* 1995; 105:153-9.