

CELULAS DENDRITICAS EPIDERMICAS Thy-1 POSITIVAS UN NUEVO GRUPO CELULAR ASOCIADO CON INMUNOVIGILANCIA CUTANEA

Martín A. Sánchez S. - Gisela Cáceres-Dittmar - Félix J. Tapia*

RESUMEN

Las células dendríticas epidérmicas Thy-1 positivas (CDE Thy-1) son un tipo celular recientemente descubierto en la epidermis de ratones. Estas células se caracterizan por presentar en su superficie el antígeno Thy-1, que hasta 1975 se había encontrado sólo en timocitos y células nerviosas.

Las CDE Thy-1 son de origen mesenquimático, derivadas de la médula ósea y comparten características comunes con ciertos grupos celulares como los melanocitos, células de Langerhans, células NK y linfocitos T.

Las CDE Thy-1 expresan las glicoproteínas CD3 y gamma delta (T S) del receptor antigénico de linfocitos T, lo cual las relaciona consistentemente con este grupo celular. Hasta el presente se desconoce la función específica de este nuevo tipo celular. Sin embargo, experimentos *in vitro* han demostrado que estas células presentan citotoxicidad frente a grupos de células tumorales. Por otra parte, pruebas *in vivo* demuestran que las CDE Thy-1 ejercen una función derreguladora en las respuestas de hipersensibilidad por contacto. Además su ubicación en el epitelio y la expresión del receptor antigénico TS, han permitido asociarlas a mecanismos de vigilancia inmunológica de la integridad cutánea a través del reconocimiento antigénico de proteínas de stress.

SUMMARY

Dendritic epidermal cells Thy-1 positive (Thy-1 DEC) are a newly discovered cell group present in the epidermis of mice. These cells are characterized by the expression of the Thy-1 antigen on their surface, which until 1975 was confined to thymocytes and nervous cells.

The Thy-1 DEC are of mesenchymal origin and derived from the bone marrow. They share some features with melanocytes, Langerhans cells, NK cells and T lymphocytes.

The Thy-1 DEC express the glycoprotein CD3 and the T cell antigenic receptor gamma delta (TS), relating them with T_H T cells. The specific function of Thy-1 DEC is unknown, however, *in vitro* experiments have demonstrated a downregulatory function in contact hypersensitivity reactions. Other characteristics such as the localization in the epithelium and the expression of the antigenic receptor TS, have further related these cells with immune surveillance of the skin via the recognition of the stress proteins.

PALABRAS CLAVES: Células dendríticas, células gamma delta, inmunovigilancia, sistema inmune cutáneo, Thy-1.

La epidermis de mamíferos es un epitelio estratificado el cual está compuesto ontogenética y funcionalmente por diversas poblaciones celulares (1) como son los queratinocitos (80-90% de las células epidérmicas), melanocitos y células de Merkel (8-14%), y una pequeña población de células dendríticas (2-6%) conformadas por células de Langerhans (CL), células veladas, células interdigitantes y células indeterminadas.

El concepto de la piel como un componente activo del sistema inmune, ha sido desarrollado en los últimos años (2).

Entre las células epidérmicas se ha comprobado que las CL poseen propiedades de presentación antigéni-

ca (3) y función celular accesoria (4), caracterizándose por expresar los antígenos Ia y receptores para la región Fc de la inmunoglobulina (Ig) G y la molécula C3 (5, 6).

La existencia de un nuevo tipo celular en la epidermis murina fue reportada en 1983, por dos grupos de investigadores, encabezados por Bergstresser y Tschachler (1, 7), evidenciando a las células dendríticas epidérmicas Thy-1 (CDE Thy-1) por su aspecto dendrítico y elevada expresión del antígeno Thy-1, el cual es débilmente expresado por queratinocitos y es característico de timocitos y linfocitos T periféricos (8).

Esta nueva población de células epidérmicas, cuya densidad oscila en

entre 200 y 500 cel/mm² de epidermis (7) constituye el 1-5% de las células dendríticas residentes en la epidermis murina (9). Recientemente las CDE Thy-1 se han asociado con mecanismos de derregulación (downregulation) y vigilancia inmunológica de la piel, mientras que las CL se han asociado con mecanismos de sobrerregulación (upregulation) de la respuesta inmune (10).

ONTOGENIA DE LAS CDE THY-1

El origen de las CDE Thy-1 no está claro, se ha postulado que es una nueva célula epidérmica residente, que comparte características con los melanocitos y las células de Langerhans; o

* Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela. Apartado 4043, Caracas 1010A.

que algunas, si no todas las CDE Thy-1 representen linfocitos T intraepidérmicos (11). La posibilidad de que las CDE Thy-1 sean linfocitos T se apoya en los resultados de Andrew y Andrew (12) quienes identificaron por primera vez linfocitos T en la epidermis de roedores, así como un pequeño número de células que expresan marcadores de linfocitos T dentro de la epidermis de piel humana normal. Observaciones que fueron posteriormente confirmadas por otros investigadores (7).

Bergstresser y col. (7) proponen que las formas dendríticas y esféricas encontradas en la epidermis pueden provenir de grupos celulares separados, uno representando a las nuevas células epidérmicas residentes, y otro representando linfocitos T o precursores de éstos.

La reconstitución de CDE Thy-1 a partir de células alogénicas y singénicas de ratones quiméricos previamente irradiados, les permitió a Breatnach y Katz (9) demostrar que las CDE Thy-1 se originan en la médula ósea.

Los investigadores sometieron a ratones AKR/J y AKR/Cum que expresan los aloantígenos Thy-1.1 y Thy-1.2 en sus CDE Thy-1 respectivamente, a un tratamiento con rayos X eliminando la mayoría de sus células. Implantaron células alogénicas de médula ósea y timo, demostrando que las CDE Thy-1 aparecen en la epidermis de los ratones irradiados cuando se les implantan células alogénicas de la médula ósea, pero no cuando se les implantan timocitos alogénicos (9). Estos resultados, si bien demuestran que las CDE Thy-1 derivan de la médula ósea, no excluyen absolutamente el que pueda haber una contribución del timo.

Recientemente surge la posibilidad que las CDE Thy-1 podrían provenir del timo. Se ha demostrado la expresión del producto génico del segmento VT 3 del receptor de linfocitos T (TCR) sólo en las CDE Thy-1 y en el timo fetal (13). Estas evidencias sugieren que las CDE Thy-1 pueden provenir de células originadas en los primeros estadios de desarrollo del timo.

CARACTERIZACION DE LAS CDE Thy-1

Un análisis ultraestructural de las CDE Thy-1 permitió ver que estas células en cultivo tienen una superficie irregular y un núcleo lobulado. El citoplasma contiene abundantes estructuras granulares electrón-densas y electrón-transparentes, las cuales se presume sean lisosomas y/o fagolisosomas. Además, incluye numerosas mitocondrias, Golgi, y abundante retículo endoplasmático rugoso (14). El análisis inmunocitoquímico y de microscopía electrónica demuestra que el fenotipo de superficie de las CDE Thy-1: Thy-1⁺, asGM 1⁺, Lyt-1⁻, Lyt-2⁻, L3T4⁻, Ia⁻ y slg⁻, es enteramente diferente al de los linfocitos B, células mononucleadas dendríticas Ia⁺ y linfocitos T maduros (15). Además se ha comprobado que las CDE Thy-1 carecen de los gránulos de Birbeck característicos de las CL. Sin embargo, la estructura y contenido de sus gránulos es similar a los de arilsulfatasa presentes en las células NK, linfocitos T citotóxicos y células tumorales (15).

Las CDE Thy-1 parecen no constituir una población homogénea. Chambers (16) analizó por inmunofluorescencia la presencia simultánea del antígeno Thy-1 y vimentina (Vim), así como del antígeno Thy-1 y queratina (Ker) en suspensiones de células epidérmicas, encontrando células Thy-1⁺ Vim⁺ Ker⁻, sugiriendo que las CDE Thy-1 podrían ser células derivadas del tejido mesenquimático y apoyando así a los investigadores que afirman que las CDE Thy-1 derivan de la médula ósea (9, 11). Igualmente se observaron células Thy-1⁺ Ker⁺ Vim⁻, lo cual sugiere que una población de queratinocitos pueden expresar la glicoproteína Thy-1, concordando con los resultados de Scheid y col. (17).

Las CDE Thy-1 presentan una alta respuesta proliferativa frente a la Concanavalina A (Con A), que es el mitógeno clásico de los linfocitos T y a la Interleucina-2 (IL-2), la cual es una de las principales linfocinas involucradas en la activación y proliferación de los linfocitos T (18). Nixon Fulton y col. (18) observaron que la respuesta proliferativa frente a Con A e IL-2 de células purificadas (96% Thy-1⁺) era casi el doble de la res-

puesta obtenida en fracciones epidérmicas (20-60% Thy-1⁺). Esta alta proliferación no era afectada al utilizar anticuerpos monoclonales anti CD4 y anti CD8 más complemento, lo que indicaba que los linfocitos T no intervenían en dicha respuesta. Además al emplear anti Thy-1 más complemento se inhibía la respuesta proliferar frente a Con A y/o IL-2.

La distribución de las CDE Thy-1 no es homogénea. Tschachler y col. (1) al analizar cinco cepas de ratones singénicos (C57BL/6, BALE/c, C3H/He, C3H/He nu/nu, AKR/J), encontraron que en todas las cepas la epidermis del tronco y de la oreja tiene una densa y uniforme distribución de CDE Thy-1, mientras que en la región de la cola existen pocas células Thy-1⁺, las cuales además tenían una morfología menos dendrítica. Además encontraron que la densidad varía entre las diferentes cepas. Los ratones C57BL/6 presentaron la mayor densidad de CDE Thy-1 ($X = 488 \pm 86 \text{ cel/mm}^2$), seguidos por las cepas C3H/He ($X = 386 \pm 90 \text{ cel/mm}^2$), AKR/J ($X = 380 \pm 180 \text{ cel/mm}^2$), BALB/c ($X = 148 \pm 84 \text{ cel/mm}^2$) y C3H/He nu/nu ($X = 67 \pm 65 \text{ cel/mm}^2$).

La diferencia existente en las densidades de CDE Thy-1 sugiere que éstas pueden ser determinantes en el grado de funcionalidad de este nuevo tipo celular en distintas regiones de la piel murina.

ASOCIACION DE LAS CDE Thy-1 CON OTROS TIPOS CELULARES

Desde el descubrimiento de las CDE Thy-1 se ha intentado relacionar a estas células con otros grupos celulares, como los melanocitos, células NK y linfocitos T.

-CDE Thy-1 y melanocitos.

La morfología dendrítica y ubicación en la epidermis de las CDE Thy-1, motivó a varios investigadores a pensar que estas células estaban íntimamente relacionadas con los melanocitos.

La posibilidad de que las CDE Thy-1 o al menos una porción de ellas pueda representar precursores de los melanocitos o melanocitos inactivos (por la carencia morfológica y enzimática de marcadores de melanogénesis

como DOPA, etc.), fue analizada por Tschachler y col. (1) quienes irradiaron ratones C3H/He con UVA (irradiación ultravioleta espectro A) y estudiaron los cambios en las poblaciones celulares. Estos investigadores esperaban, de ser cierta esta relación, que ocurriera una transformación de las células Thy-1⁺ DOPA⁻ supuestamente precursoras de melanocitos a células Thy-1⁺ DOPA⁺. Esta transformación no sólo resultaría en un cambio recíprocamente cuantitativo en las respectivas poblaciones celulares, sino que también se traduciría en la aparición de células dendríticas con un fenotipo intermedio Thy-1⁺ DOPA⁺.

La irradiación indujo un incremento de las células DOPA⁺ y una disminución de las células epidérmicas Thy-1⁺. Además se comprobó que ambos antígenos eran expresados por poblaciones excluyentes. También realizaron estudios inmunocitoquímicos en la epidermis de ratones C3H/He irradiados con UVA, y demostraron que las células que contenían melanosomas eran consistentemente Thy-1⁻. Concluyendo que es improbable la asociación entre CDE Thy-1 y los melanocitos.

-CDE Thy-1 y células NK.

Las CDE Thy-1 poseen gránulos semejantes en estructura y en su contenido de arilsulfatasa a los encontrados en las células NK (19). Además subgrupos de células NK del bazo expresan el antígeno Thy-1. Igualmente, se ha demostrado que tanto las células NK como las CDE Thy-1 poseen el gangliósido asGM1, que también es expresado por algunos linfocitos T y macrófagos (20). Otra de las características compartidas es la citotoxicidad que presentan las CDE Thy-1 ante ciertas células blanco, idénticas a las utilizadas por las células NK, por ejemplo células tumorales de la línea YAC-1 (21). Basados en estos hallazgos Schuler (20) propone que las CDE Thy-1 podrían representar una contraparte epidérmica de las recientemente descritas células NK intraepiteliales del intestino.

Por otra parte, existen trabajos que no apoyan la asociación entre ambos tipos celulares. Hurme y Sihvola (22), tratan células NK *in vitro* con un anticuerpo monoclonal anti Thy-1 y complemento, encuentran que no hay alteraciones en la formación

de células NK activadas, indicando así que estas células NK activadas no derivan de las células NK Thy-1⁺. Este resultado además señala que la expresión de Thy-1 está asociada a los estadios de maduración o de proliferación y no a los fenómenos de citotoxicidad. Así mismo, Okamoto y col. (22) han demostrado que grupos celulares Thy-1 positivos presentan una elevada citotoxicidad frente a células tumorales de la línea EL-4, las cuales son blancos resistentes a las células NK, indicando de este modo que ambos tipos celulares difieren en especificidad.

-CDE Thy-1 y linfocitos T.

Nixon-Fulton y col. (23) analizaron una cepa de ratones mutantes CB-17 con Inmunodeficiencia Severa Combinada (SCID), los cuales se caracterizan por la ausencia de linfocitos T y B maduros y funcionales, debido a un defecto en el precursor linfóide (23, 24). Sin embargo, estos ratones SCID no son deficientes en células NK. Experimentos *in situ*, demostraron que los ratones SCID carecen de CDE Thy-1. Además suspensiones de células epidérmicas provenientes de estos ratones no proliferan en respuesta a Con A, lo cual es una característica distintiva de las CDE Thy-1. Por otra parte, trasplantes de médula ósea de ratones normales a ratones SCID resultaron en la reconstitución de CDE Thy-1. En base a estos resultados los investigadores concluyen que las CDE Thy-1 están más cercanamente relacionados a los linfocitos T que a las células NK (23).

La transcripción y expresión de glicoproteínas 4s y CD3 del receptor antigénico (TCR) y la ausencia de transcritos y proteínas funcionales a y o en la mayoría de las líneas celulares de CDE Thy-1 apoya su asociación con los linfocitos T (25). Las evidencias indican que las CDE Thy-1 no son linfocitos T convencionales, y están más relacionadas con linfocitos T doblemente negativos (CD4⁻, CD8⁻) que son CD3⁺, TCR *α/β*, los cuales conforman la primera población del timo durante el estadio fetal y una pequeña proporción de timocitos adultos. Ambos tipos celulares, CDE Thy-1 y timocitos doblemente negativos median citotoxicidad, no restringida a moléculas clase dos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-II) (26).

FUNCION IN VIVO DE LAS CDE Thy-1

Se ha postulado que las CDE Thy-1 pueden contribuir con la función inmunológica de la piel. Aberer y col. (27) deciden probar el efecto de ciertos agentes fisicoquímicos, moduladores de la densidad de las CDE Thy-1 y CL como herramienta para el estudio del papel de las CDE Thy-1 en el desarrollo y regulación de la respuesta inmune celular. Estos investigadores encontraron que dosis elevadas de UVB (4 x 700 ó 1000 j/m²) o el tratamiento con PUVA (psoralen + UVA) inducían la desaparición en la epidermis de los marcadores de superficie la y Thy-1. Además observaron, en concordancia con los experimentos de Breatchnatch y Katz (9), que la repoblación de la epidermis con las CDE Thy-1 es menor y ocurre más lentamente que la reaparición de las CL. Aunque aún no se ha comprobado, la ausencia de CDE Thy-1 posterior a las 22 semanas de aplicación de los tratamientos permitió a Aberer y col. (27) sugerir que ambas modalidades de tratamiento podrían causar un daño permanente en las células precursoras de las CDE Thy-1. Por otra parte, la administración de glucocorticosteroides demostró que éstos no sólo inducen alteraciones en la expresión de antígenos de superficie de las CL sino que son capaces de eliminarlas físicamente. En contraste las CDE Thy-1 pierden sus antígenos de superficie Thy-1 y asGMI, pero permanecen morfológicamente inalteradas.

Sullivan y col. (28) analizan el efecto de las CDE Thy-1 en los fenómenos de hipersensibilidad por contacto (HC). Realizan inducción de HC en ratones previamente inoculados por diferentes vías con células epidérmicas haptenizadas con trinitrofenol (TNP) y desafiadas con 2-4-6-trinitroclorobenceno (TNCB) y oxazolona. Los resultados revelaron que cuando las CL haptenizadas con TNP (CL-TNP) son inoculadas intravenosa o subcutáneamente a un ratón, inducen HC sin evidencias de derregulación. En contraste la inoculación intravenosa de CDE Thy-1-TNP resulta en una supresión de la respuesta de HC.

Esta habilidad para inducir una señal derregulatoria por parte de las CDE Thy-1 y una elevada respuesta de HC (sobrerreguladora) de las CL, pudie-

ran explicar los resultados obtenidos con aislados crudos de células epidérmicas-haptenizadas, donde se observa una ausencia de la respuesta de HC (29) o una respuesta apreciable (30) respectivamente. Estas investigaciones también demostraron que la derregulación que ocasionan las CDE Thy-1 es antígeno específica, ya que los ratones recipientes de CDE Thy-1-TNP, al ser desafiados con TNCB mostraron una significativa evidencia de derregulación, mientras que los inmunizados y desafiados con oxazolona mostraron una elevada respuesta de HC a este hapteno (28).

Posteriormente, Bigby y col. (31) determinaron por inmunofluorescencia las densidades de CL y CDE Thy-1 en 10 cepas de ratones y correlacionaron los resultados con las respuestas de HC frente a oxazolona y TNCB. Estos experimentos *in vivo* demostraron una marcada variabilidad en la densidad de células Thy-1⁺ e la⁺ en todas las cepas de ratones, y una relación la⁺/Thy-1⁺ muy variable con una amplitud desde 0,5 en ratones C57BL/6 hasta más de 22 en A/J y BALB/c. Los resultados arrojaron una correlación significativa entre la relación la⁺/Thy-1⁺ y la intensidad de respuesta de HC, donde las cepas con una mayor relación la⁺/Thy-1⁺ presentaban un mayor tamaño de la inflamación, mientras que aquellas que presentaban una baja relación no exhibían diferencias significativas en el tamaño de la inflamación. Estos resultados apoyan la idea de que las CDE Thy-1 están involucradas en mecanismos derregulatorios (28).

-CDE Thy-1 y Cáncer de la piel.

Las CDE Thy-1 han sido asociadas con mecanismos de control de la integridad cutánea (inmunovigilancia). Experimentos *in vitro* con Líneas de CDE Thy-1 indican que estas células exhiben citotoxicidad contra un amplio espectro de células blanco entre las que se encuentran las células tumorales de las líneas YAC-1, EL-4, J774A.1, K562, etc. (21). Alclay y col. (32) realizaron un análisis de distribución de las CDE Thy-1 y las CL durante el desarrollo de cáncer de la piel inducido por diferentes espectros de radiación UV. Demostraron una ausencia total de CDE Thy-1 en las áreas tumorales, mientras las CL desaparecen en una fase temprana de

la carcinogénesis y retornan posteriormente a la epidermis lesionada. Tales hallazgos indican que la ausencia de CDE Thy-1 podría implicar una carencia de estímulos que induzcan la migración y multiplicación celular dentro del área afectada. La ausencia de CDE Thy-1 en la epidermis durante el desarrollo tumoral inducido por radiación, y la citotoxicidad de las mismas frente a células tumorales, sugieren una importante asociación de este tipo celular en la vigilancia local contra el desarrollo de tumores cutáneos (32).

EXPRESION DEL RECEPTOR ANTIGENICO PARA LINFOCITOS T r/a EN LAS CDE Thy-1

Las estructuras que median el reconocimiento antigénico por los linfocitos T siempre han estado en la superficie celular asociados en el complejo CD3/Ti, compuesto el Ti por dos subunidades a y p y el CD3 por las subunidades, r, s y e (33). Hasta la fecha se han observado dos tipos de receptores antigénicos (34), en el primer tipo se encuentra una especificidad antigénica restringida al complejo principal de histocompatibilidad (MHC-II); este receptor es un heterodímero compuesto por cadenas a y p (35) y comprende la gran mayoría de linfocitos T maduros del timo y la periferia. El segundo tipo de receptor es un heterodímero compuesto por las cadenas r y s (36) y está presente en una subpoblación de timocitos fetales, timocitos maduros con el fenotipo CD4⁺ CD8⁻ (doblemente negativos), células de bazo doblemente negativas y células dendríticas epidérmicas (37).

Janeway y col. (38) proponen designar como TCR-1 al receptor de células T r/s y TCR-2 al receptor a/p, ya que los estudios de ontogenia muestran que r y a se rearreglan y expresan primero que el heterodímero a/p.

Stingl y col. (19) fueron los primeros en analizar el rearreglo, la transcripción y la expresión de los genes del TCR en tres líneas celulares (Tehy 184, Tehy 245 y Yety 245) derivadas de las CDE Thy-1 y mantenidas *in vitro* por más de quince meses. Los resultados mostraron que mientras la línea celular Tehy 184 contenía transcritos maduros de las cadenas a y p del TCR, las otras dos líneas celulares

Tehy 245 y Yety 245 expresaban abundantes niveles de ARNm para el rearreglo génico de la cadena -de_j TCR en su superficie.

Este hallazgo señaló la posibilidad de que ciertas CDE Thy-1 pudieran expresar la cadena rdel TCR en su superficie (39), como se ha descrito recientemente para ciertas poblaciones de linfocitos T humanos (40) y un subgrupo de timocitos murinos (39, 41).

Stingl y col. (39) demostraron mediante doble inmunomarcaje CD3/Thy-1 que todas las CDE Thy-1 expresan el complejo CD3, y por análisis bioquímico demostraron que esta molécula está frecuentemente asociada a la cadena, - del TCR, al encontrarse que de un 40 a 60% de las CDE Thy-1 reaccionaban con el suero anti r y los productos del gen que codifica para la cadena r del TCR-1 eran expresados por la mayoría de las CDE Thy-1 que mostraban CD3 en su superficie. Basados en estos resultados se puede deducir que las CDE Thy-1 pertenecen a la recientemente descrita subpoblación de linfocitos murinos con el fenotipo CD3⁺ CD4⁺, CD8⁻ que también expresan los productos de la cadena r del TCR en su superficie.

CDE Thy-1 E INMUNOVIGI LANCIA

Si bien hasta ahora no se ha comprobado ninguna de las funciones que se le atribuyen a las CDE Thy-1 se postula que su función dentro de la epidermis murina está relacionada con aquellas propuestas para las células que expresan el TCR T/s (TCR-1).

Todas las células que expresan el TCR-1 (incluyendo las CDE Thy-1) responden a las moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-I) y expresan una actividad citotóxica. Por lo tanto, Janeway y col. (38) proponen que estas células median la vigilancia inmunológica en el epitelio. Por otra parte, estas células no recirculan y parecen incapaces de migrar extensivamente. La vigilancia inmunológica requeriría que cada célula r s sea capaz de reconocer las alteraciones en la membrana de alguna célula epitelial infectada por un agente patógeno o las transformaciones causadas por

oncogenes. Sin embargo, Asarnow y col. (34) estudiando la genética de estos receptores antigénicos demostraron que existe una limitada diversidad en los genes del receptor antigénico r/s de las CDE Thy-1, lo cual contrasta fuertemente con la diversidad observada en los genes de los TCR de timocitos adultos y linfocitos.

Estos resultados llevan a concluir que tal sistema es incapaz de reconocer un grupo altamente diverso de antígenos foráneos. Sin embargo, las infecciones o transformaciones oncogénicas, pueden manifestarse mediante la expresión alterada de productos génicos iguales o similares en el genoma de las células epiteliales. Así el arreglo anatómico de las CDE Thy-1 en la epidermis y la aparentemente baja variabilidad del TCR-1, permitiría que los heterodímeros r/s puedan servir como receptor para la detección de un grupo relativamente limitado de cambios en la expresión del producto de un gen celular más que para el reconocimiento altamente específico de un antígeno foráneo unido al MHC como ocurre con las células que expresan el TCR-2 (a/p) (38).

CDE Thy-1 Y PROTEINAS DE STRESS

En todos los organismos existe un grupo de proteínas altamente conservadas en la evolución, denominadas proteínas de stress (Heat Shock Proteins). La síntesis de estas proteínas incrementa considerablemente bajo diversas condiciones, tales como: cambios de temperatura, procesos inflamatorios, infecciones virales, transformaciones malignas, etc. Recientemente Born y col. (42) han detectado una población de células r 6 en el timo de ratones recién nacidos que reconocen a estas proteínas. Además han demostrado que existen poblaciones de células r s en el pulmón y la epidermis (CDE Thy-1) que responden a células autólogas estrenadas (42).

Estas evidencias sugieren que la elevada producción de estas proteínas en condiciones de stress representan las señales de reconocimiento requeridas por las CDE Thy-1, en los mecanismos de vigilancia inmunológica.

Actualmente, las investigaciones se han concentrado en la búsqueda de

un equivalente en humanos de las CDE Thy-1. La utilización de anticuerpos monoclonales anti-TCR1 G6) permitirá establecer en un futuro su participación como célula inmunocompetente en diferentes desórdenes cutáneos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos los valiosos comentarios de los Dres. Dagmar Stojanovich y Carlos Cotte. Esta revisión es parte del Seminario Especial de Grado (Escuela de Biología, Facultad de Ciencias, U.C.V.) de Martín Sánchez. Gracias también a Dilia Hernández por su excelente ayuda en el procesamiento del texto. Las ideas expuestas son producto de los proyectos financiados por CONICIT y CDCH-UCV.

BIBLIOGRAFIA

1. Tschachler E., Schuler G., Hutterer J., Leibl H., Wolff K., Stingl G. (1983). Expression of Thy-1 antigen by murine epidermal cells. *J. Invest. Dermatol.* 81: 282-285.
2. Streilein J.W. (1983). Skin-associated lymphoid tissues (SALT). *J. Invest. Dermatol.* 80: 122.
3. Streilein J.W., Bergstresser P.R. (1981). Langerhans cell function dictates induction of contact hypersensitivity or unresponsiveness to DNFB in Syrian hamsters. *J. Invest. Dermatol.* 77: 272.
4. Steiner G., Wolff K., Pehamberger H., Stingl G. (1985). Epidermal cells as accessory cells in the generation of allo-reactive and hapten-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses. *J. Immunol.* 134: 736.
5. Stingl G., Wolff-Schreiner E.C., Pichler W.J., Gschnait F., Knapp W., Wolff K. (1977). Epidermal Langerhans Cells bear Fc and C3 receptor. *Nature* 268: 245.
6. Stingl G., Katz S.I., Shevach E.M., Wolff-Schreiner E.C., Green I. (1978). Detection of the antigens on Langerhans cells in Guinea pig skin. *J. Immunol.* 120: 570.
7. Bergstresser P.R., Tigelaar R.E., Dees J.H., Streilein J.W. (1983). Thy-1 antigen-bearing dendritic cells populate murine epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 81: 286-288.
8. Williams A.F., Gagnon J. (1982). Neuronal cell Thy-1 glycoprotein: homology with immunoglobulin. *Science* 216: 696703.
9. Breathnach S.M., Katz S.I. (1984). Thy-1 Dendritic Cells in murine epidermis are bone marrow derived. *J. Invest. Dermatol.* 83: 74-77.
10. Tapia F.J., Cáceres-Dittmar G., Acuña L., Mosca W. (1989). Epidermal Langerhans cells in infectious diseases. *Histol. Histopathol.* 4: 499-508.
11. Bergstresser P.R., Tigelaar R.E., Streilein J.W. (1984). Thy-1 antigen-bearing dendritic cells in murine epidermis are derived from bone marrow precursors. *J. Invest. Dermatol.* 83: 83-87.
12. Andrew W., Andrew N.V. (1949). Lymphocytes in the normal epidermis of the rat and of man. *Anat. Rec.* 104: 217-232.
13. Havran W.L., Grail S., Duwe G., Willson

A., Kruisbeek A.M., O'Brien R.L., Born W., Tigelaar R.E., Allison J.P. (1909). Limited diversity of T-cell receptor r-chain expression of murine Thy-1⁺ dendritic epidermal cells revealed by VT 3-specific monoclonal antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86: 4185-4189.

14. Caughman S.W., Breathnach S.M., Sharrow S.O., Stephany S.O., Katz S.I. (1986). Culture and characterization of murine dendritic Thy-1 epidermal cells. *J. Invest. Dermatol.* 86: 615-624.

15. Romani N., Stingl G., Tschachler E., Witmer M.D., Steinman R.M., Shevach E.M., Schuler G. (1985). The Thy-1 bearing cell of murine epidermis, a distinctive leukocyte perhaps related to Natural Killer Cells. *J. Exp. Med.* 161: 1368-1383.

16. Chambers D.A. (1985). The Thy-1 epidermal cell. perspective and prospective. *Br. J. Dermatol.* 113: 24-33.

17. Scheid M., Boyse E.A., Carswell E.A., Old L.J. (1972). Serologically demonstrable alloantigens of mouse epidermal cells. *J. Exp. Med.* 135: 938-955.

18. Nixon-Fulton J.L., Bergstresser P.R., Tigelaar R.E. (1986). Thy-1+ Epidermal Cells proliferate in response to Concanavalin A and Interleukin 2. *J. Immunol.* 136: 2776-2786.

19. Stingl G., Gunter K.C., Tschachler E., Yamada H., Lechler R.I., Yocoyama W.M., Steiner G., Germain R.N., Schevach E.M. (1987). Thy-1 dendritic epidermal cells belong to T cell lineage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 2430-2434.

20. Schuler G. (1984). The dendritic Thy-1 positive cell of murine epidermis: a new epidermal cell type of bone marrow origin. *J. Invest. Dermatol.* 83: 81-82.

21. Okamoto H., Itoh K., Welsh E., Trial J., Platsoucas C., Bucana C., Kripke M. (1988). In vitro cytotoxic activity of interleukin 2 - dependent murine Thy-1+ Dendritic Epidermal Cells Lines. *J. Leucocyte Biol.* 43: 502-508.

22. Hurme M., Sihvola M. (1983). Natural killer (NK) cell activity during lymphatic regeneration: early appearance of Thy-1+ NK cells and highly interleukin 2 (IL-2) receptive, Thy-1 cells. *J. Immunol.* 131: 661-685.

23. Nixon-Fulton J.L., Witte P.L., Tigelaar R.E., Bergstresser P.R., Kumar V. (1987). Lack of Dendritic Thy-1+ Epidermal Cells in mice with Severe Combined Immunodeficiency Disease. *J. Immunol.* 138: 2902-2905.

24. Bosma G.C., Custer P., Bosma J. (1983). A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. *Nature* 301: 527.

25. Stingl G. (1983). Expression of Thy-1 antigen by murine epidermal cells. *J. Invest. Dermatol.* 81: 282.

26. Nixon-Fulton J.L., Kuziel W.A., Santerse B., Bergstresser P.R., Tucker P.W., Tigelaar R.E. (1988). Thy-1 Epidermal cells in nude mice are distinct from their counterparts in thymus bearing mice. *J. Immunol.* 141: 1897-1903.

27. Aberer W., Romani N., Elbe A., Singl G. (1986). Effects of physicochemical agents on murine epidermal Langerhans Cells and Thy-1 positive Dendritic Epidermal Cells. *J. Immunol.* 136: 1210-1216.

28. Sullivan S., Bergstresser P.R., Tigelaar R.E., Streilein J.W. (1986). Induction and regulation of contact hypersensitivity by resident bone marrow-derived dendritic epidermal cells: Langerhans cells and Thy-1+ epidermal cells. *J. Immunol.* 137: 2460-2467.
29. Tamaki K., Fujiwara H., Katz S.I. (1981). The role of epidermal cells in the induction and suppression of contact hypersensitivity. *J. Invest. Dermatol.* 76: 275.
30. Ptak W., Rozyvka D., Askenase P.W., Gershon R.K. (1980). The role of epidermal cells in the induction and suppression of contact hypersensitivity. *J. Invest. Dermatol.* 76: 275.
31. Bigby M., Kwan T., Sy'M-S (1987). Ratio of Langerhans Cells to Thy-1+ Dendritic Epidermal Cells in murine epidermis influences the intensity of Contact Hypersensitivity. *J. Invest. Dermatol.* 89: 495-499.
32. Alclay J., Craig J.N., Kirpe M. (1989). Alterations in Langerhans Cells and Thy-1+ dendritic epidermal cells in murine epidermis during the evolution of ultraviolet radiation-induced skin cancers. *Cancer Res.* 49: 4591-4596.
33. Roitt I. (1988). *Essential Immunology.* Blackwell Sci. Publish. 6th ed. Mass. USA. 286 p.
34. Asarnow D.M., Kuziel W.A., Bonyhadi M., Tigelaar R.E., Tucker P.W., Allison J.P. (1988). Limited diversity of r 6 antigen receptor genes of Thy-1+ Dendritic Epidermal Cells. *Cell* 55: 837-847.
35. Allison J.P., McIntgre B.W., Bloch D. (1982). Tumor specific antigen of murine T lymphoma defined with monoclonal antibody. *J. Immunol.* 129: 2293-2300.
36. Brenner M.B., Mclean J., Dialynas G.P., Strominger J.L., Smith J.A., Owen F.L., Seidman J.G., Ip S., Rosen F., Krangel M.S. (1986). Identification of putative second T-cell receptor. *Nature* 322: 145-149.
37. Koning F., Stingl G., Yokoyama W.M., Yamada H., Maloy W.L., Tschachler E., Shevach E.M., Coligan J.E. (1987). Identification of a T3-Associated rS T cell receptor on Thy-1+ Dendritic Epidermal Cells Lines. *Science* 236: 834-837.
38. Janeway C.A. Jr., Jones B., Hayday A. (1988). Specificity and function of T cells bearing r 6 receptors. *Immunol. Today* 9: 73-76.
39. Stingl G., Koning F., Yamada H., Yokoyama W.M., Tschachler E., Bluestone J.A., Steiner G., Samelson L.E., Lew A.M., Coligan J.E., Schevach E.M. (1987). Thy1 dendritic epidermal cells express T3 antigen and the T cell receptor chain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 4586-4590.
40. Borst J., Van de Griend R.J., Van Oostveen J.W., Ang S.L., Melief C.J., Seidman J.G., Bolhuis R.L.H. (1987). A T cell receptor r /CD3 complex found on cloned functional lymphocytes. *Nature* 325: 683688.
41. Lew A.M., Pardoll D.M., Maloy W.L., Fowlkes B.J., Kruisbeek A., Cheng S.F., Germani R.N., Bluestone J.A., Schwartz R.H., Coligan J.E. (1986). Characterization of T cell receptor gamma chain expression in a subset of murine thymocytes. *Science* 234: 1401-1405.
42. Born W., Pat-Happ M., Dallas A., Reardon C., Kubo R., Shinnick T., Brennan P., O'Brien R. (1990). Recognition of heat shock proteins and r 5 cell function. *Immunol. Today* 11: 40-43.

FICHAS RESUMENES

A RANDOMIZED TRIAL COMPARING COMBINATION ELECTRON-BEAM RADIATION AND CHEMOTHERAPY WITH TOPICAL THERAPY IN THE INITIAL TREATMENT OF MYCOSIS FUNGOIDES.

Kaye F., Bunn P., Seteinberg S. et al. *N Engl J Med* 321: 1784-1790. 1989

Micosis fungoides en un linfoma de células T que se asienta en la piel y progresa en un porcentaje variable. Estudios realizados no al azar han sugerido que una terapia temprana agresiva puede mejorar el pronóstico en esta enfermedad usualmente fatal. Nosotros estudiamos 103 pacientes con micosis fungoide, quienes después de estudiarlos completo, se sometieron a terapia combinada que implicaban: radioterapia con electrón Beam en la piel a 3000 cg y además quimioterapia con ciclofosfamida, Doxorubicin, etoposide y vincristina (n = 52) o tratamiento conservador tópico secuencial (n = 51). Los factores pronósticos fueron bien balanceados en los dos grupos. La terapia combinada provocó efectos tóxicos considerables: 12 pacientes requirieron hospitalización por fiebre y neutropenia transitoria, 5 tuvieron J.CC y 2 pacientes posteriormente presentan Leucemia aguda no linfofocítica. Los pacientes quienes recibieron terapia combinada tuvo una rata altamente significativa de completa respuesta, documentada por biopsia, que los pacientes que recibieron terapia conservadora (38% vs 18% P = 0.032). Después de 75 meses posteriores, no hubo diferencias significativas entre los grupos tratados libre de enfermedad.

Dra. Sonia Roffé

MOST WOMEN WITH ACNE HAVE POLYCYSTIC OVARIES.

Bonker, Newton, Kilborn, Patel, Conway, Jacobs et al. *British Jour of Dermat* 121: 675-680, 1989.

Se estudiaron 98 mujeres con acné vulgar y en 82 de ellas (84%) se practicó un ultrasonido de alta resolución de donde 68 mujeres (83%) mostraron ovario poliquístico comparado con un 19% de un grupo control sin acné. Se evaluó ciclo menstrual, infertilidad primaria o secundaria, signos cutáneos de androgenización e hirsutismo. Se indicó tratamiento convencional para el acné. Se concluyó por todos los estudios que la presencia de ovario poliquístico en los pacientes con acné no estaba relacionado con la severidad del mismo, infertilidad, hirsutismo, alteraciones menstruales o anomalías bioquímicas o endocrinológicas. La patogénesis del acné aún es incierta pero una de las más importantes anomalías es el incremento del sebo producido por la glándula sebácea bajo un control androgénico; se sabe que la conversión de testosterona a 5-a dihidrotestosterona por la 5-a-reductasa incrementa el acné. Sin embargo el acné es un desorden probablemente multifactorial donde la seborrea, la hipercornificación ductual y la colonización bacteriana tiene mucha importancia.

Dr. Mario García