

Células de Langerhans

Leydi Yohana Gallego Vidales¹; Martha Cecilia Valbuena Mesa²



RESUMEN

Introducción: las células de Langerhans son células presentadoras profesionales de antígeno que participan en la función de barrera inmunológica de la piel. **Metodología:** revisión narrativa de la literatura. **Resultados y discusión:** las células de Langerhans se encuentran en la capa suprabasal de la epidermis y se caracterizan por un núcleo irregular, rodeado por un halo claro. Tienen gránulos de Birbeck, que son unos organelos citoplasmáticos encargados del almacenamiento de los antígenos capturados en la superficie celular. Las variaciones en la forma y cantidad de gránulos de Birbeck las clasifican en células de Langerhans tipo 1 y tipo 2. Estas células desempeñan un papel importante en la vigilancia inmune, el procesamiento de antígenos y la inducción de tolerancia. Tienen un rol central en una amplia gama de dermatosis, desde infecciosas, tumorales hasta inflamatorias. **Conclusión:** las características de las CL les permiten distinguir las señales de peligro de las que no lo son, así como de activar, mediar o suprimir una respuesta inmunológica. A pesar de años de investigación, se siguen encontrando funciones nuevas, por lo que es importante continuar profundizando en su estudio.

PALABRAS CLAVE: Célula de Langerhans; Epidermis; Histiocitosis de células de Langerhans; Macrófagos.

LANGERHANS CELLS

SUMMARY

Introduction: Langerhans cells are professional antigen-presenting cells that participate in the immune barrier function of the skin. **Methodology:** Narrative review of the literature. **Results and discussion:** Langerhans cells are found in the suprabasal layers of the epidermis and are characterized by an irregularly nucleus, surrounded by a clear halo. They have Birbeck granules, which are cytoplasmic organelles responsible for storing the antigens captured on the cell surface. Variations in the shape and number of Birbeck granules classify them into type 1 and type 2. Langerhans cells play an important role on immune surveillance, antigen processing and tolerance induction. These cells play an essential role in a wide range of dermatoses, from infectious, tumorous to inflammatory. **Conclusion:** The characteristics of Langerhans cells allow them to distinguish dangerous signals from those that are not, as well as activating, mediating or suppressing an immune response. Despite years of research, new actions of these cells continue to be found, so it is important to continue delving into its study.

KEY WORDS: Epidermis; Langerhans cells; Langerhans cell histiocytosis; Macrophages.

1. Residente de Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá D.C, Colombia. ORCID: <https://doi.org/0000-0003-2846-6550>,
2. Dermatóloga, Hospital Universitario, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E. Bogotá D.C, Colombia. ORCID: <https://doi.org/0000-0002-1325-7580>

Correspondencia: Leydi Yohana Gallego Vidales; **email:** gavi1595@gmail.com

Recibido: 25 / 02 / 2022; **aceptado:** 13 / 11 / 2023

Cómo citar: Gallego Vidales LY, Valbuena Mesa MC. Células de Langerhans. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dermatol. 2023;31(2):111-21. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1680>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

INTRODUCCIÓN

Las células de Langerhans (CL) hacen parte de la barrera inmunológica de la piel; se encargan de su vigilancia, el procesamiento de antígenos y son inductoras de tolerancia inmune. Están ubicadas en las capas suprabasales de la epidermis, especialmente en el estrato espinoso. Sin embargo, también pueden encontrarse en las mucosas, los epitelios estratificados del pulmón, el estómago y el intestino; en estos lugares son centinelas inmunes con la capacidad de captar antígenos por mecanismos de pinocitosis o endocitosis. Una vez estimulada la CL, inicia su recorrido hacia el ganglio linfático; durante este viaje irá modificando su estructura para fortalecer su habilidad de presentación antigénica y desarrollar una respuesta específica según el tipo de agresión.

METODOLOGÍA

Para esta revisión narrativa se realizó una búsqueda entre el período 2000 a 2021 en PubMed usando los términos MeSH “Langerhans Cells”, “skin” y los términos comunes “Paul Langerhans”. Además, se llevó a cabo una búsqueda en el mismo período en Google Académico con el término “Langerhans cell”.

HISTORIA

En 1868, el estudiante de Medicina Paul Langerhans, en su artículo titulado Ueber die Nerven der menschlichen Haut (Sobre los nervios de la piel humana) ⁽¹⁾ describió una nueva célula cutánea que identificó en un microscopio óptico, mediante el uso de una tinción de cloruro de oro, y logró una descripción morfológica sorprendentemente precisa para la época. Además, catalogó a la CL como un posible componente del sistema nervioso basado en su forma celular. Fueron necesarios varios años de investigación para dilucidar la naturaleza de su hallazgo y finalmente refutar su hipótesis ^(2,3).

En 1961, Michael S. Birbeck, utilizando un microscopio electrónico, mientras estudiaba la histopatología del vitíligo, identificó unos gránulos en las CL con un tamaño y estructura distinta a los de la melanina ⁽⁴⁾. En los años 70, Inga Silberberg reveló que, aparte de la piel, estas células también se encuentran en los ganglios linfáticos y el timo, con lo que descifró su función como

centinelas inmunológicas ⁽⁵⁾. En esa misma década, Ralph Steinman con Gerold Schuler destacaron el papel de la maduración celular en las propiedades inmunes de la CL y la identificaron como un tipo de célula dendrítica ⁽⁶⁾.

ONTOGENIA

El origen embriológico de la CL se relaciona con la hematopoyesis del saco vitelino entre los días 16 y 18 de gestación, a partir de la célula progenitora mieloide de glóbulos rojos primitivos; estas células migran al cerebro y a la piel como macrófagos del saco vitelino, donde proliferan localmente con la ayuda de la interleucina 34 (IL-34), el factor estimulante de colonias y macrófagos (CSF1) y el receptor M-CSF ⁽⁷⁻⁹⁾. Además, la producción de otro grupo de células con el mismo origen sucede en los monocitos hepáticos c-myb+ y, finalmente, en el día 32, en la región aorta-gónada-mesonefro, se produce una tercera oleada celular. De esta manera, entre las semanas 18 y 24 ya estarán formadas las CL ^(7,8).

En la etapa posnatal, este grupo de células dendríticas expresa sus componentes característicos como langerina, CD11c y el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II. Las CL tienen la capacidad de autorrenovarse para reponer las continuas migraciones a los ganglios linfáticos, gracias a moléculas como p14, PU 1, proteína morfogenética ósea 7 (BMP7), la señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y MTOR, quienes se encargan de su mantenimiento y diferenciación ^(3,7,9). No obstante, en el contexto de la inflamación, es necesario el reclutamiento de monocitos CD14+ o CD161 y células CD1a1 procedentes de células CD341+, quienes por medio de las quimiocinas CCL2, CCL5 y CCL20, producidas por queratinocitos y fibroblastos, moléculas de adhesión como la P-selectina, integrinas y metaloproteinasas (MMP) 2-9, ingresan por el folículo piloso a la epidermis para convertirse en CL ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

¿SON CÉLULAS DENDRÍTICAS O MACRÓFAGOS?

Ralph Steinman y Gerold Schuler catalogaron las CL dentro de la familia de las células dendríticas, debido a su capacidad de captación y procesamiento de antígenos junto con su habilidad para la activación de linfocitos T y migración a los ganglios linfáticos⁽⁶⁾. Sin embargo, las CL tienen también propiedades asociadas al grupo de macrófagos, como su competencia para la activación de la respuesta inmunitaria local, la presencia de moléculas de adhesión comunes, la capacidad de autorrenovación y el origen en el saco vitelino. Aunque se presentan similitudes con estas dos familias, es su transcriptoma único el que las identifica e individualiza⁽¹⁴⁾.

MORFOLOGÍA

La CL tiene un núcleo lobulado, un complejo de Golgi bien desarrollado, mitocondrias prominentes y múltiples procesos citoplasmáticos en forma de pseudópodos que penetran las uniones estrechas entre queratinocitos y hacen que esta célula ocupe más del 20% de la epidermis⁽¹⁵⁾. En la tinción de hematoxilina y eosina se identifica en las capas suprabasales de la epidermis por un núcleo de forma irregular, rodeado por un halo claro constituido por citoplasma, que durante el

procesamiento histológico se apiña alrededor del núcleo. Sin embargo, con esta tinción no es posible distinguir otras estructuras que pueden observarse en la microscopia electrónica, como los gránulos de Birbeck, que son unos organelos citoplasmáticos muy característicos de esta célula, encargados del almacenamiento de los antígenos capturados en la superficie celular por langerina⁽¹⁶⁾.

La langerina (CD207) es un receptor de la clase lectina tipo C dependiente de calcio, localizado en la superficie membranal e intracelularmente en los gránulos de Birbeck; su función se relaciona con la captación e introducción de fragmentos microbianos que tienen manosa (**Figura 1**). Por otro lado, las isoformas de CD1 (a, b y c) se encargan de la presentación de los componentes lipídicos propios o extraños, la activación de células NK y se vinculan con el MHC⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. La CL tiene otros receptores de superficie celular, como el receptor de inmunoglobulina E de alta afinidad (Fc ϵ RI), el receptor para la fracción Fc de la inmunoglobulina G y de C3b, los receptores de quimiocinas CCR, el receptor para el factor de crecimiento de hepatocitos, relacionado con la diferenciación de células inmunes, la maduración celular, la producción de citocinas como la IL 10 y la migración de las CL a los ganglios linfáticos al regular las moléculas de adhesión EpCAM y E-cadherina, además de regular las metaloproteinasas 2-9, encargadas de degradar la unión dermoepidérmica⁽¹⁸⁾.

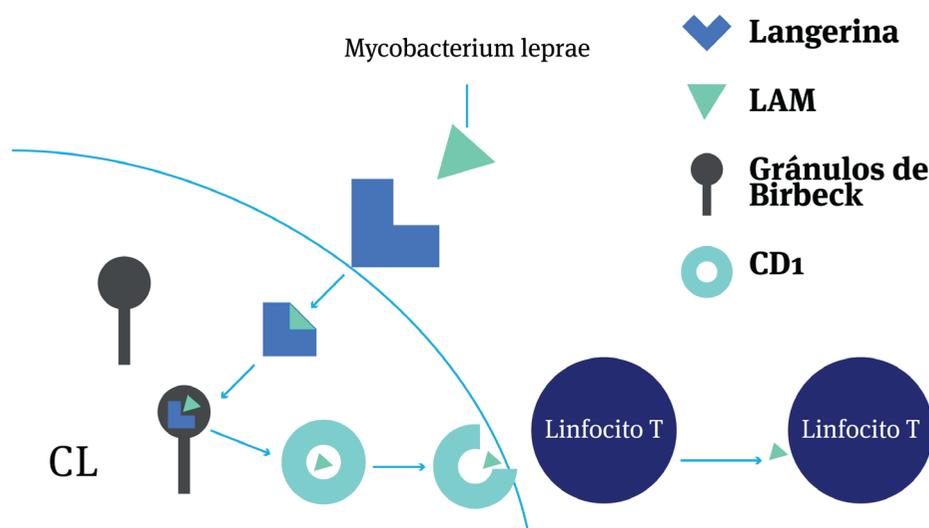


Figura 1. La langerina se encarga de capturar el lipoarabinomanano (LAM) de la pared celular micobacteriana e internalizarlo a los gránulos de Birbeck. Allí se trasladará el antígeno a la molécula CD1, que se desplazará a la superficie celular y lo presentará al linfocito T.
CL: célula de Langerhans; LAM: lipoarabinomanano.

Los receptores tipo Toll también están presentes en las CL. En su estado inmaduro, exhiben material genético que codifica para seis de los 10 tipos de estos receptores expresados en humanos, las clases 1, 2, 3, 5, 6 y 10⁽¹⁹⁾. A través de técnicas de inmunohistoquímica también pueden reconocerse las moléculas del MHC clase I-II, encargadas de la presentación de antígenos a los linfocitos T^(15, 16).

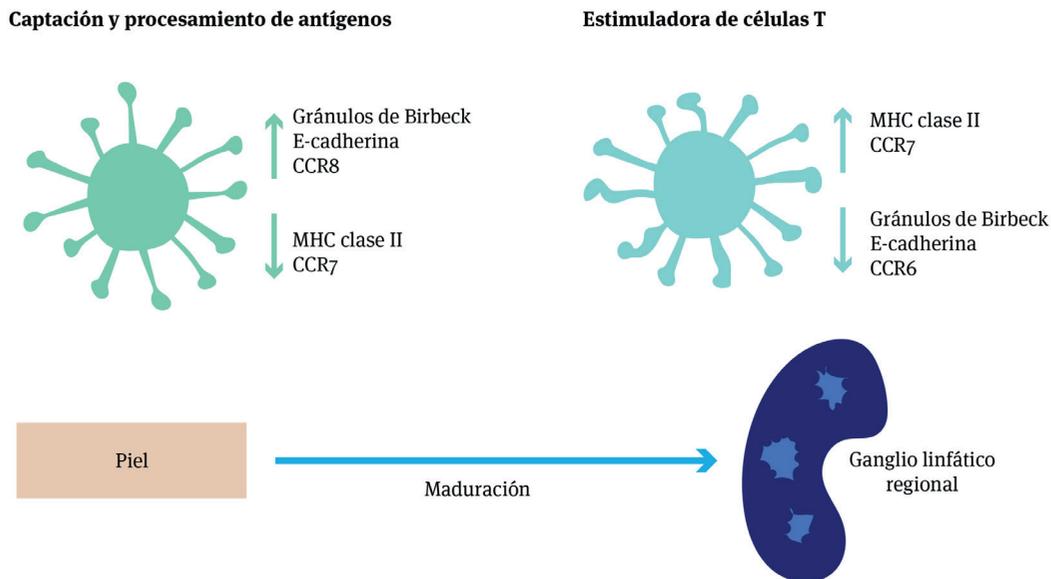
Las CL se clasifican en dos tipos según su forma:

- CL tipo 1: se caracterizan por tener una forma piramidal, prolongaciones digitiformes más largas que se extienden por la epidermis para tomar antígenos y autoantígenos, además de la presencia de numerosos gránulos de Birbeck, que se identifican en el citoplasma por su singular forma de raqueta de tenis; son un compartimiento especializado para el almacenamiento y transporte de antígenos^(16, 20).
- CL tipo 2: tienen menos gránulos de Birbeck, forma esférica y procesos dendríticos más cortos⁽²⁰⁾.

Las características morfológicas y funcionales de las CL se modifican desde su activación y durante su recorrido hacia el ganglio linfático (**Figura 2**). En la piel, la CL

inmadura debe estar preparada para captar y procesar antígenos, por lo cual la langerina y el CD1a deben estar presentes en gran cantidad. Al ser activadas, durante su traslado al ganglio linfático deben mejorar sus cualidades como estimuladoras de las células T, por lo que el MHC se exterioriza. Además, la pérdida de E-cadherina se asocia con la disminución en el número de dendritas y la conversión a una forma más redonda de la CL^(8, 21).

La langerina no es exclusiva de las CL, otras células dendríticas cutáneas pueden presentarla; en la dermis existen otros dos tipos de células presentadoras de antígeno (CPA) que se diferencian entre ellas por la presencia o ausencia de langerina, además de la presencia de otros marcadores específicos como CD11b⁽²²⁾. Por otro lado, estas células dendríticas dérmicas (CDD) se distinguen de las CL por su ubicación, el nivel de expresión del receptor endocítico DEC205 (CD205), su incapacidad para autorrenovarse y porque su origen no es influenciado por TGF-β1 y M-CSFR. Las CPA dérmicas desempeñan un papel importante en la inmunidad cutánea, ya que podrían compensar la ausencia total de CL y evitar así una susceptibilidad letal frente a las agresiones provocadas en la piel como consecuencia de esta pérdida^(22, 23).



MHC: complejo mayor de histocompatibilidad

Figura 2. Cambios funcionales y fenotípicos de las células de Langerhans maduras e inmaduras.

FUNCIONES DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS

La CL cumple numerosas funciones en la piel, tales como vigilancia, procesamiento de antígenos, mantenimiento del equilibrio entre inmunidad y tolerancia, además de su capacidad para activar a linfocitos y células asesinas naturales. En general, se encargan de detectar señales de peligro para luego activar una respuesta inmunitaria e indicar dónde y cómo debe atacarse (**Figura 3**). Esto explica por qué son llamadas las centinelas inmunológicas en la epidermis. ^(11, 15, 24).

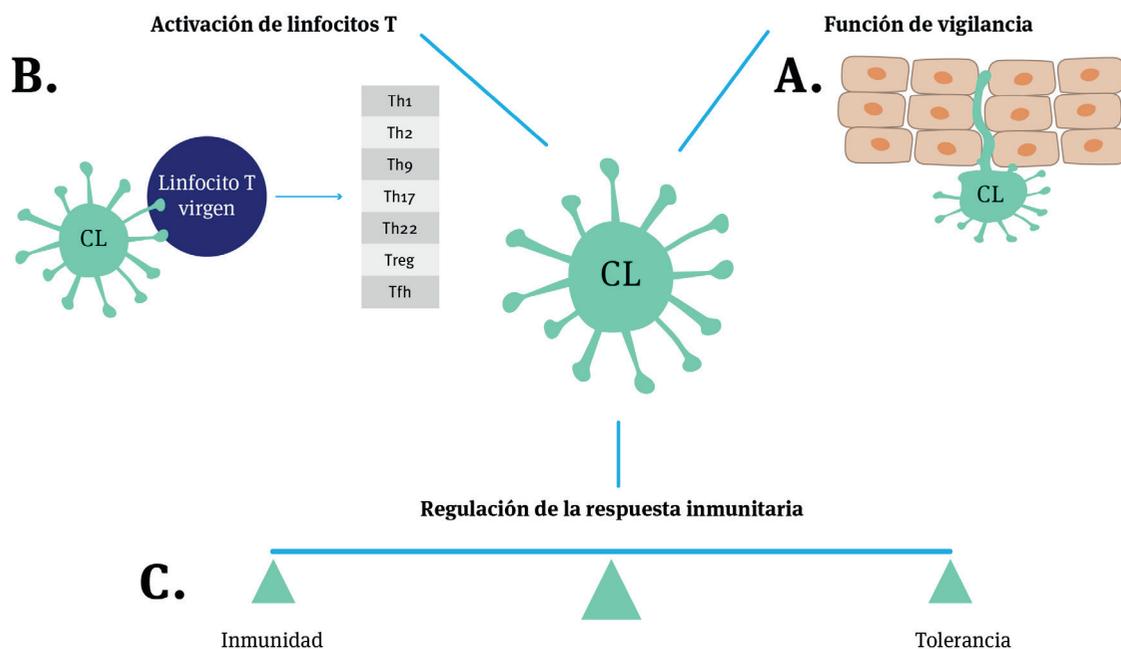
Función de vigilancia

Las CL inmaduras se especializan en la captación y el procesamiento de antígenos, extienden y retraen frecuentemente sus dendritas por las uniones estrechas entre los queratinocitos, censando la integridad de la epidermis y vigilando la presencia de algún patógeno invasor, sin generar defectos a este nivel, ya que se encargan de crear nuevas uniones ^(25, 26).

Las CL no poseen desmosomas ni tonofilamentos. Su unión al queratinocito y permanencia epidérmica, que evita su migración y maduración, está mediada por la E-cadherina, una glucoproteína transmembranal que participa en la adhesión intercelular con la ayuda del calcio. Además, la CL interactúa con el queratinocito de manera bidireccional por medio de nanotubos de tunelización (TNT), que son unas estructuras membranosas que permiten la comunicación entre células e intercambio de material genético, orgánulos o patógenos ⁽²⁷⁾.

Procesamiento de antígenos y activación de linfocitos T

La activación de linfocitos T se realiza en el ganglio linfático y en la piel. Las CL, al detectar una agresión, presentan los antígenos a los linfocitos T de memoria ubicados en la epidermis, lo que provoca una respuesta inmunitaria rápida en la que también intervienen los queratinocitos, con quienes interactúan mediante la producción de citocinas que atraen a otras células inmunes y precursores de CL para reemplazar a aquellas que migraron a los ganglios linfáticos. Además, estas



CL: célula de Langerhans.

Figura 3. Funciones de las células de Langerhans. **A.** Las CL extienden y retraen frecuentemente sus dendritas por las uniones estrechas entre los queratinocitos para tomar muestras de autoantígenos y de patógenos. **B.** Las CL procesarán el antígeno y luego activarán en el ganglio linfático a los linfocitos T, los cuales posteriormente se diferenciarán en un perfil específico (linfocitos T reguladores [Treg], linfocitos T cooperadores foliculares [Tfh]). **C.** Las CL inducen y mantienen la tolerancia inmune.

inducen la proliferación de macrófagos, eosinófilos y células asesinas naturales ^(11, 15, 28).

Para la producción de las células T de memoria, es necesaria la exposición previa al agente agresor, su detección, procesamiento y presentación a los linfocitos T vírgenes en el ganglio linfático; de esta manera se desarrollará, en un primer contacto, una respuesta inmunitaria y se aprenderá la mejor forma de atacar a este agente, así que en una nueva exposición la reacción será más rápida, potente y mucho más específica mediante la activación de linfocitos T de memoria gracias a la participación de las CL ^(22, 29, 30).

La CL cuenta con varias moléculas que le permiten capturar un antígeno; una de ellas es la langerina, encargada de reconocer e internalizar los antígenos hacia los gránulos de Birbeck. Además, los receptores tipo Toll identifican patrones moleculares relacionados con patógenos y al ser estimulados interactúan con el factor nuclear κ B (FN- κ B), el cual se relaciona con la supervivencia de la CL y el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas ⁽²⁹⁾. Posteriormente, estos antígenos ingresan a la CL para ser degradados por los lisosomas y los péptidos obtenidos se unen al MHC II, para luego interactuar con los linfocitos T CD4 +. Es importante mencionar que el MHC II presenta los antígenos obtenidos de manera extracelular, ya que los antígenos intracelulares captados por la CL son degradados por proteosomas y los péptidos obtenidos se desplazan al retículo endoplásmico rugoso, donde se ensamblan con el MHC clase I para después dirigirse al aparato de Golgi y transportarse a la superficie celular, donde estarán disponibles para su presentación a los linfocitos T CD8+ ^(20, 22, 29).

Tras la estimulación de la CL por citocinas como la IL-1 β , IL-18 y el factor de necrosis tumoral α (FNT- α), se disminuye el TGF- β y las moléculas de adhesión como la EpCAM y la E-cadherina, lo que favorece que la CL se separe de los queratinocitos ⁽³¹⁾. De esta manera se inicia su desplazamiento hacia el ganglio linfático, proceso que tiene dos fases: primero, debe llegar a la dermis y lo hará guiada por CXCR4 y su ligando CXCL 12, producido por los fibroblastos dérmicos tras ser estimulados por el FNT- α . Para esto, es necesario que la CL atraviese la membrana de unión dermoepidérmica y penetre en la dermis con la ayuda de metaloproteinasas (MMP), especialmente la MMP-9 ⁽²⁰⁾. Luego, en la dermis, las células endoteliales linfáticas expresan CCL19 y CCL21, cuyo blanco es el receptor CCR7 de la CL, a quien atraerán a los vasos linfáticos y finalmente a los ganglios linfáticos regionales ^(12, 23, 31).

Al llegar a la paracorteza interna del ganglio linfático regional, las CL estimulan a los linfocitos T al presentarles el antígeno y con la ayuda de la molécula de adhesión 3 (ICAM-3), expresada por la célula T junto con la proteína transmembranal DC-SIGN de la CL, se estabilizará su unión. Según el tipo de MHC y receptor tipo Toll activado en la piel, además del grado de maduración alcanzado por las CL al presentarse a los linfocitos T, se dará el estímulo que diferenciará las células T vírgenes con el fin de brindar una respuesta inmunitaria específica ^(22, 32). Como consecuencia de la inflamación o la infección cutánea, un gran número de CL abandonan la epidermis. Su recuperación ocurre mediante el repoblamiento por monocitos Gr-1 que llegan por el folículo piloso y, en menor porcentaje, por autoproliferación ^(22, 33, 34).

Mantenimiento del equilibrio inmunidad y tolerancia

Las CL junto con las CD inducen y mantienen la tolerancia inmune de la piel mediante la depuración de que-ratinocitos apoptóticos. Estas células, al entrar en apoptosis, expresan la proteína específica de la detención de crecimiento, GAS6 y la proteína S; las CL identifican estas moléculas mediante la familia de receptores TAM, cuyo nombre se origina de las iniciales de los receptores tirosina-cinasas que la conforman, TYRO3, AXL y MER; de esta manera se logra captar adecuadamente al queratinocito apoptótico y se inhibe la producción de citocinas proinflamatorias ⁽³⁵⁾. Además, la comunicación entre queratinocitos apoptóticos-CL por medio del receptor del FN- κ B (RANK) y su ligando promueve la secreción de IL-10, encargada de favorecer la proliferación de linfocitos T reguladores, quienes también pueden producirse por la activación incompleta de linfocitos T por CD inmaduras. La cantidad de células T reguladoras presentes en la piel se regula por la interacción entre la glicoproteína CD300 presente en la CL con la fosfatidilserina membranal de los queratinocitos apoptóticos; esta glicoproteína inhibe la expresión de receptores tipo Toll, influye en la captación del antígeno y modula la expresión de los receptores de quimiocinas ⁽³⁶⁾.

Las prolongaciones digitiformes de la CL, además de vigilar la presencia de patógenos, también toman muestras de autoantígenos, como restos celulares, microorganismos comensales, material genético de queratinocitos y melanina, para luego migrar al ganglio linfático y presentarlos y establecer así tolerancia inmunológica y prevenir el desarrollo de enfermedades autoinmunes ^(23, 32, 37, 38).

Pocas horas después de la exposición a radiación ultravioleta, las CL abandonan la epidermis y migran a los ganglios linfáticos; se produce una disminución hasta del 50% en la cantidad de estas células en la piel. La radiación ultravioleta modifica la capacidad de las CL para presentar antígenos, lo que genera una activación inadecuada de los linfocitos T. De igual forma, produce alteraciones en la morfología de dichas células según la dosis de radiación, tales como edema, modificaciones en la membrana celular que afectan la captación de antígenos por pinocitosis, cambios en el tamaño de los orgánulos citoplasmáticos y dendritas, hasta la pérdida de estas ⁽³⁹⁻⁴²⁾. Además, la radiación ultravioleta conduce a la apoptosis celular mediante daño mitocondrial, posiblemente relacionado con el aumento de radicales libres, y favorece el incremento del receptor del FN-κB (RANK) y su ligando por queratinocitos apoptóticos que induce la producción de IL-10, con la consiguiente inhibición en la producción de citocinas proinflamatorias. Todos estos sucesos llevarán a inmunosupresión ⁽⁴³⁾.

PAPEL DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS EN LAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las CL intervienen en la patogenia de varias dermatosis, desde infecciosas hasta tumorales.

Enfermedades infecciosas

Las CL, por su ubicación, se encuentran en la primera línea de respuesta frente a los microorganismos que ingresan por vía cutánea al organismo. El receptor tipo Toll 4, presente en las CL maduras, reconoce las bacterias gramnegativas, mientras que el receptor tipo Toll 2, expresado en niveles bajos en las CL inmaduras, detecta las bacterias grampositivas; como consecuencia, las CL presentan una baja reactividad frente a las bacterias. Posiblemente esta condición se relaciona también con su tolerancia al microbiota cutáneo comensal ⁽¹⁹⁾.

Frente a la respuesta viral, las CL, en algunas ocasiones, desempeñan un papel de relevo; es así como tras la infección por el virus del herpes simple, la CL capta el antígeno y entra en apoptosis, por lo cual será fagocitada por la CD dérmica, quien finalmente presentará el virus a las células T ⁽³⁶⁾. De igual forma, la CL en la infección por VIH promueve el desarrollo de células T CD8 +, restringiendo la replicación viral y mediante la

langerina captura al virus, para luego almacenarlo en los gránulos de Birbeck, donde será degradado ⁽⁴⁴⁾. En la infección por virus de papiloma humano, las proteínas E6 y E7 disminuyen la expresión de E-cadherina, lo que favorece la migración de CL y, por lo tanto, la persistencia de la infección. Por último, en enfermedades parasitarias como la leishmaniasis, las CL inhiben la respuesta T_h1 e inducen la proliferación de células T reguladoras ^(19, 36).

Enfermedades inflamatorias

En la dermatitis de contacto, la CL atrapa el antígeno y migra a los ganglios linfáticos para presentarlo a los linfocitos T ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, las CL no son las únicas células presentadoras de antígeno, ya que los antígenos, de acuerdo con sus características moleculares, pueden ser capaces de llegar a la dermis y ser identificados por las CD. Además, se ha encontrado que, según la dosis del hapteno, la CL podría inducir la producción de células T reguladoras y, en consecuencia, tolerancia. En la dermatitis atópica, la alteración de la filagrina puede afectar la función de la CL, al parecer con una tendencia a su hiperactivación. En la psoriasis, las CL favorecen las condiciones inflamatorias relacionadas con esta enfermedad, gracias a la producción de IL-1 y FNT-α ^(19,34).

Enfermedades tumorales

En estas enfermedades se evidencia una menor cantidad de CL en la piel, ya que migran de forma inmadura a los ganglios regionales, lo que limita su capacidad para estimular a los linfocitos T y, como consecuencia, favorece el desarrollo tumoral ^(19, 34). Aunque otros estudios sugieren que la CL induce el reclutamiento de células asesinas naturales como un mecanismo antitumoral. También podrían limitar la expansión tumoral en el carcinoma basocelular ^(19, 45, 46).

CÉLULAS DE LANGERHANS Y ENFOQUE TERAPÉUTICO

La habilidad de las CL para modular la respuesta inmunitaria se ha convertido en un objetivo interesante para la terapia de muchas enfermedades dermatológicas. La fototerapia, que hace referencia al uso de radiación ultravioleta de diferentes longitudes de onda para el tratamiento de diversas dermatosis, induce apoptosis de CL y queratinocitos, los cuales son fagocitados por las CL, lo que provoca una respuesta antiinflamatoria ⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾. Fármacos como los corticosteroides y el imiquimod estimu-

lan la producción de citocinas que favorecen el traslado de esta célula desde la piel hasta los ganglios linfáticos y mejoran la presentación de antígenos, mientras que los inhibidores de la calcineurina disminuyen la expresión de Fc ϵ RI en las CD dérmicas, que están relacionados con la secreción de citocinas quimioatrayentes como IL-12, IL-18, IL-16 y proteína quimiotáctica de monocitos^(19, 33). Finalmente, las propiedades terapéuticas de las aguas termales relacionadas con sus componentes, estroncio y selenio, se han vinculado con la estabilidad de la unión CL-queratinocito, dado que evitan la disminución de expresión de la E-cadherina⁽⁵¹⁾.

CONCLUSIÓN

Las características comunes de las CL entre macrófagos y células dendríticas les permiten desarrollar funciones únicas; son capaces de distinguir las señales peligrosas de las que no lo son, así como de activar, mediar o suprimir una respuesta inmunológica. A pesar de años de investigación, se siguen encontrando acciones nuevas de esta célula, por lo que es importante continuar profundizando en su estudio.

Puntos clave

- Las células de Langerhans se encuentran en las capas suprabasales de la epidermis y se caracterizan por un núcleo de forma irregular, rodeado por un halo claro constituido por citoplasma. Además, presentan gránulos de Birbeck, que son unos organelos citoplasmáticos encargados del almacenamiento de los antígenos capturados en la superficie celular por langerina.
 - Las variaciones en la forma y cantidad de gránulos de Birbeck las clasifican en células de Langerhans tipo 1 y 2.
 - Las células de Langerhans desempeñan un papel importante relacionado con la vigilancia inmune, el procesamiento de antígenos y la inducción de tolerancia inmunológica.
 - Estas células tienen un rol importante en una amplia gama de dermatosis, desde infecciosas, tumorales hasta inflamatorias.
-

REFERENCIAS

1. Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med.1868;44:325-37. <https://doi.org/10.1007/BF01959006>
2. Jolles S. Paul Langerhans. J Clin Pathol. 2002;55(4):243. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.243>
3. Doebel T, Voisin B, Nagao K. Langerhans Cells – The Macrophage in Dendritic Cell Clothing. Trends Immunol. 2017;38(11):817-28. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.06.008>
4. Birbeck MS, Breathnach AS, Everall JD. An Electron Microscope Study of Basal Melanocytes and High-Level Clear Cells (Langerhans Cells) in Vitiligo*. J Invest Dermatol. 1961;37(1):51-64. <https://doi.org/10.1038/jid.1961.80>
5. Silberberg I, Baer RL, Rosenthal SA. The role of Langerhans cells in allergic contact hypersensitivity. A review of findings in man and guinea pigs. J Invest Dermatol. 1976;66(4):210-7. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12482139>
6. Steinman RM. Dendritic cells: Understanding immunogenicity. Eur J Immunol. 2007;37:S53-60. <https://doi.org/10.1002/eji.200737400>

7. Collin M, Milne P. Langerhans cell origin and regulation. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(1):28-35. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000202>
8. Yan B, Liu N, Li J, Li J, Zhu W, Kuang Y, et al. The role of Langerhans cells in epidermal homeostasis and pathogenesis of psoriasis. *J Cell Mol Med.* 2020;24(20):11646-55. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15834>
9. Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(12):935-47. <https://doi.org/10.1038/nri2455>
10. Sparber F. Langerhans cells: an update. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2014;12:1107-11. <https://doi.org/10.1111/ddg.12506>
11. Mutyambizi K, Berger CL, Edelson RL. The balance between immunity and tolerance: The role of Langerhans cells. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(5):831-40. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8470-y>
12. Koch S, Kohl K, Klein E, Bubnoff D von, Bieber T. Skin homing of Langerhans cell precursors: Adhesion, chemotaxis, and migration. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):163-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.003>
13. Seré K, Baek J-H, Ober-Blöbaum J, Müller-Newen G, Tacke F, Yokota Y, et al. Two Distinct Types of Langerhans Cells Populate the Skin during Steady State and Inflammation. *Immunity.* 2012;37(5):905-16. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.07.019>
14. Clayton K, Vallejo AF, Davies J, Sirvent S, Polak ME. Langerhans Cells-Programmed by the Epidermis. *Front Immunol.* 2017;8:1676. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01676>
15. Ordóñez DM. Células de Langerhans en la inmunidad cutánea. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2007;15(4):280-5.
16. Mizumoto N, Takashima A. CD1a and langerin: acting as more than Langerhans cell markers. *J Clin Invest.* 2004;113(5):658-60. <https://doi.org/10.1172/JCI21140>
17. Kaplan DH. In vivo Function of Langerhans Cells and Dermal DC. *Trends Immunol.* 2010;31(12):446-51. <https://doi.org/10.1016/j.it.2010.08.006>
18. Sagi Z, Hieronymus T. The Impact of the Epithelial-Mesenchymal Transition Regulator Hepatocyte Growth Factor Receptor/Met on Skin Immunity by Modulating Langerhans Cell Migration. *Front Immunol.* 2018;9:517. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00517>
19. Rajesh A, Wise L, Hibma M. The role of Langerhans cells in pathologies of the skin. *Immunol Cell Biol.* 2019;97(8):700-13. <https://doi.org/10.1111/imcb.12253>
20. Jaitley S, Saraswathi T. Pathophysiology of Langerhans cells. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(2):239-44. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.99077>
21. Begoña Vázquez, Sureda M, Rebollo J. Células dendríticas I: aspectos básicos de su biología y funciones. *Inmunología.* 2012;31(1):21-30. <https://doi.org/10.1016/j.inmuno.2011.10.001>
22. Schwarz T. *Inmunología.* En: Callen J (editor). *Dermatología.* 4.ª edición. España: Elsevier; 2019. p. 81-99.
23. Gutierrez MA. *Langerhans Cells in Autoimmunity: New Perspectives in Function and Homeostasis.* UCLA; 2018. Disponible en: https://t.ly/gB_iS
24. Kleyne CE, Schneider L, Saraceno R, Mantovani C, Richards HL, Fortune DG, et al. The Effects of Acute Social Stress on Epidermal Langerhans' Cell Frequency and Expression of Cutaneous Neuropeptides. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1273-9. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701144>
25. Clausen BE, Romani N, Stoitner P. Meeting Report of the 16th International Langerhans Cell Workshop: Recent Developments in Langerhans Cell and Skin Dendritic Cell Biology and their Therapeutic Application. *J Invest Dermatol.* 2020;140(7):1315-9. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.02.022>
26. Otsuka M, Egawa G, Kabashima K. Uncovering the Mysteries of Langerhans Cells, Inflammatory Dendritic Epidermal Cells, and Monocyte-Derived Langerhans Cell-Like Cells in the Epidermis. *Front Immunol.* 2018;9:1768. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01768>
27. Drab M, Stopar D, Kralj-Iglič V, Iglič A. Inception Mechanisms of Tunneling Nanotubes. *Cells.* 2019;8(6):626. <https://doi.org/10.3390/cells8060626>
28. De La Cruz Diaz JS, Kaplan DH. Langerhans Cells Spy on Keratinocytes. *J Invest Dermatol.*

- 2019;139(11):2260-2. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.120>
29. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. T Cell-Mediated Immunity: Activation of T Lymphocytes. En: *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 6.^a edición. Elsevier; 2020. pp. 96-118.
 30. Seneschal J, Clark RA, Gehad A, Baecher-Allan CM, Kupper TS. Human epidermal Langerhans cells maintain immune homeostasis in skin by activating skin resident regulatory T cells. *Immunity*. 2012;36(5):873-84. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.018>
 31. Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ, Bhushan M, Griffiths CE. Cytokines and chemokines in the initiation and regulation of epidermal Langerhans cell mobilization. *Br J Dermatol*. 2000;142(3):401-12. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03349.x>
 32. Clausen BE, Kel JM. Langerhans cells: critical regulators of skin immunity? *Immunol Cell Biol*. 2010;88(4):351-60. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.40>
 33. Ingber A. Langerhans cell receptors. *Dermatol Clin*. 2007;25(4):559-62. <https://doi.org/10.1016/j.det.2007.06.019>
 34. Deckers J, Hammad H, Hoste E. Langerhans Cells: Sensing the Environment in Health and Disease. *Front Immunol*. 2018;9:93. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00093>
 35. Lemke G, Rothlin CV. Immunobiology of the TAM receptors. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(5):327-36. <https://doi.org/10.1038/nri2303>
 36. West HC, Bennett CL. Redefining the Role of Langerhans Cells as Immune Regulators within the Skin. *Front Immunol*. 2018;8:1941. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01941>
 37. Su Q, Igyártó BZ. Keratinocytes Share Gene Expression Fingerprint with Epidermal Langerhans Cells via mRNA Transfer. *J Invest Dermatol*. 2019;139(11):2313-23. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.006>
 38. Shklovskaya E, O'Sullivan BJ, Ng LG, Roediger B, Thomas R, Weninger W, et al. Langerhans cells are precommitted to immune tolerance induction. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(44):18049-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110076108>
 39. Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C. The role of epidermal Langerhans cells in NB-UVB-induced immunosuppression. *Kobe J Med Sci*. 2013;59(1):E1-9.
 40. Achachi A, Vocanson M, Bastien P, Péguet-Navarro J, Grande S, Goujon C, et al. UV Radiation Induces the Epidermal Recruitment of Dendritic Cells that Compensate for the Depletion of Langerhans Cells in Human Skin. *J Invest Dermatol*. 2015;135(8):2058-67. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.118>
 41. Chomiczewska-Skóra D, Adamus A, Trznadel-Grodzka E, Rotsztejn H. Effects of ultraviolet radiation on Langerhans cells. *Cent Eur J Immunol*. 2013;3(3):393-8. <https://doi.org/10.5114/ceji.2013.37742>
 42. Schwarz A, Noordegraaf M, Maeda A, Torii K, Clausen BE, Schwarz T. Langerhans Cells Are Required for UVR-Induced Immunosuppression. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1419-27. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.429>
 43. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci*. 2018;109(12):3707-13. <https://doi.org/10.1111/cas.13817>
 44. Van der Vlist M, Geijtenbeek TBH. Langerin functions as an antiviral receptor on Langerhans cells. *Immunol Cell Biol*. 2010;88(4):410-5. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.32>
 45. Nakamine H, Yamakawa M, Yoshino T, Fukumoto T, Enomoto Y, Matsumura I. Langerhans Cell Histiocytosis and Langerhans Cell Sarcoma: Current Understanding and Differential Diagnosis. *J Clin Exp Hematop*. 2016;56(2):109-18. <https://doi.org/10.3960/jslrt.56.109>
 46. Atmatzidis DH, Lambert WC, Lambert MW. Langerhans cell: exciting developments in health and disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1817-24. <https://doi.org/10.1111/jdv.14522>
 47. Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, Taguchi K, Oda Y, Ogura K, et al. Anti-Inflammatory Role of Langerhans Cells and Apoptotic Keratinocytes in Ultraviolet-B-Induced Cutaneous Inflammation. *J Immunol Baltim*. 2017;199(8):2937-47. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601681>
 48. Bulat V, Situm M, Dediol I, Ljubicić I, Bradić L. The mechanisms of action of phototherapy in the

- treatment of the most common dermatoses. *Coll Antropol.* 2011;35 Suppl 2:147-51.
49. Mizuno K, Okamoto H, Horio T. Ultraviolet B Radiation Suppresses Endocytosis, Subsequent Maturation, and Migration Activity of Langerhans Cell-Like Dendritic Cells. *J Invest Dermatol.* 2004;122(2):300-6. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202X.2004.22206.x>
 50. Fukunaga A, Khaskhely NM, Ma Y, Sreevidya CS, Taguchi K, Nishigori C, et al. Langerhans Cells Serve as Immunoregulatory Cells by Activating NKT Cells. *J Immunol.* 2010;185(8):4633-40. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000246>
 51. Sarmiento L, Peña S. La célula de Langerhans. *Biomedica.* 2002;22(4):462-5. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v22i4.1172>