

ARTÍCULO DE REVISIÓN | 5

Queratinocitos y queratinización

LILIANA DA FREITAS

Médico Residente del Servicio de Dermatología

ANA MARÍA SAENZ

Médico Dermatólogo Adjunto del Servicio de Dermatología y
Coordinadora académica del postgrado de Dermatología y sifilografía

ÁNGELA RUIZ

Médico Dermatólogo Adjunto del Servicio de Dermatología y
Jefe del Servicio de Dermatología

FRANCISCO GONZÁLEZ

Médico Dermatólogo Adjunto del Servicio de Dermatología

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, CARACAS, VENEZUELA

Resumen

EN ESTA REVISIÓN SE DETALLAN LAS CARACTERÍSTICAS DEL QUERATINOCITO Y LOS EVENTOS MORFOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS PARA SU TRANSFORMACIÓN EN CORNEOCITO, ASÍ COMO TAMBIÉN EL PROCESO DE ADHESIÓN Y MOVILIDAD A TRAVÉS DE LOS ESTRATOS EPIDÉRMICOS. SE REALIZA, ADEMÁS, UNA BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS QUERATINAS Y LA RELACIÓN DE SUS ALTERACIONES CON DIVERSAS GENODERMATOSIS.

PALABRAS CLAVE: CORNEOCITO; PIEL; QUERATINA; QUERATINIZACIÓN; QUERATINOCITO

Abstract

IN THIS REVIEW WE DETAIL THE CHARACTERISTICS OF THE KERATINOCYTE AND THE MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL EVENTS FOR ITS TRANSFORMATION IN CORNEOCYTE AS WELL AS ITS ADHESION AND MOTILITY THROUGH THE EPIDERMAL LAYERS. IN ADDITION, A BRIEF DESCRIPTION OF THE KERATINS AND THE RELATIONSHIP OF ITS ALTERATIONS WITH SEVERAL GENODERMATOSIS IS PROVIDED.

KEY WORDS: CORNEOCYTE; KERATIN; KERATINIZATION; KERATINOCYTE; SKIN

Dermatol Pediatr Latinoam (En línea). 2013; 11 (1): 5-11.

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande de nuestra anatomía y representa aproximadamente el 16% del peso corporal.¹ Es un órgano complejo de defensa primaria, que protege al individuo contra las agresiones del medio, la pérdida de agua por evaporación y la radiación ultravioleta (RUV) a través de la melanina. Además, participa en la termorregulación y síntesis de la vitamina D, posee funciones sensoriales y excretoras, y actúa como un órgano inmune.^{1,2}

En ella se distinguen tres capas principales: la epidermis, la dermis y la hipodermis o tejido celular subcutáneo.¹⁻³

La epidermis es un epitelio poliestratificado y queratinizado del que surgen los folículos pilosebáceos, las glándulas sudoríparas y las uñas.¹⁻³ Cons-

ta de cuatro tipos celulares: queratinocitos, melanocitos, células de Merkel y células fagocíticas de Langerhans.^{1,3,4}

Después de la fecundación, el feto se divide con rapidez y para el final de la primera semana ya está implantado.^{5,6} En la tercera semana se produce la gastrulación, proceso en el que se forman las tres capas germinativas primarias del embrión: endodermo, mesodermo y ectodermo (de este último surgirán la epidermis-queratinocitos y los anejos cutáneos).^{7,8}

Durante el primer mes de la gestación, la epidermis monolaminar da lugar a una estructura embrionaria especializada llamada peridermis, que la cubre hasta que se produce su queratinización.⁶⁻⁸

La estratificación de la epidermis comienza a las 8

Correspondencia:

LILIANA DA FREITAS DE ANDRADE

CARRETERA VIEJA PETARE SANTA LUCÍA, URB. TERRAZAS DE GUAICOCO, CONJ. LOS APAMATES, K-51. CARACAS, VENEZUELA

CP: 1073

E-MAIL: dafreitasliliana@gmail.com

ARTÍCULO REVISIÓN Queratinocitos y queratinización

LILIANA DA FREITAS ET AL.

semanas de gestación, con la formación de una capa intermedia muy proliferativa situada entre las capas basal y peridérmica.⁸

El proceso de queratinización epidérmica se inicia entre las semanas 22 y 24, y produce la diferencia-

ción final de las capas epidérmicas, que en la mitad del tercer trimestre ya tienen una morfología similar a la piel del adulto.^{7,8}

En esta revisión se hace hincapié en el queratinocito y el proceso de queratinización.

DESARROLLO

• Queratinocito

Es una célula puramente epitelial que constituye el 90% del epitelio plano estratificado.¹ Se denomina queratinocito porque, a lo largo de su desarrollo, mientras es empujado desde la base del epitelio hacia los estratos superiores por el crecimiento de nuevas células, se va cargando de queratina.^{1,5} Su crecimiento y diferenciación están influenciados por diversas citocinas, entre ellas: el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la interleucina-1 (IL-1), que actúan como estimulantes, y el factor transformador del crecimiento (TGF), que suprime su proliferación y diferenciación.⁴

• Queratinización

Los queratinocitos germinan en el estrato basal de la epidermis, pero luego ascienden formando los estratos espinoso, granuloso, lúcido (solamente en las palmas y plantas) y córneo (Figura 1). A medida que se produce este ascenso, el queratinocito va aumentando su contenido de queratina hasta que la célula se aplana, muere y finalmente se desprende. Este ciclo o tiempo de tránsito epidérmico dura 35-50 días y se conoce como queratinización.⁵ La queratinización es, entonces, el conjunto de eventos morfológicos y bioquímicos que producen la diferenciación celular en la epidermis. Estos se encuentran genéticamente programados y comprenden la transformación de una célula basal proliferativa en un corneocito.⁶

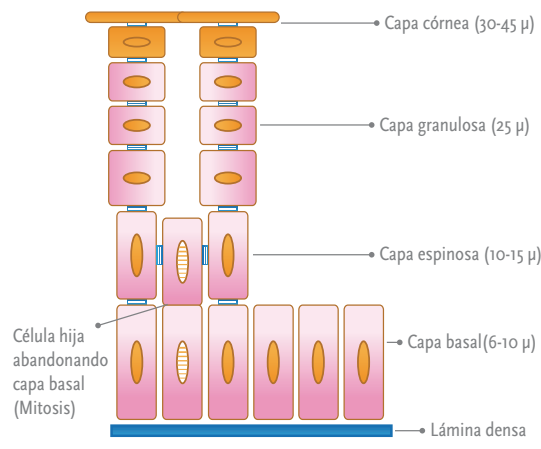


Figura 1. Unidad proliferativo-epidérmica.

Adaptado de: Miller S, Tien T, Coulombe P. Epidermal growth and differentiation. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill, New York, 2008:375-83.

Para comprender mejor este proceso, hay que conocer las diferentes capas histológicas de la epidermis y los cambios que van sufriendo los queratinocitos en cada una de ellas (Figura 2):

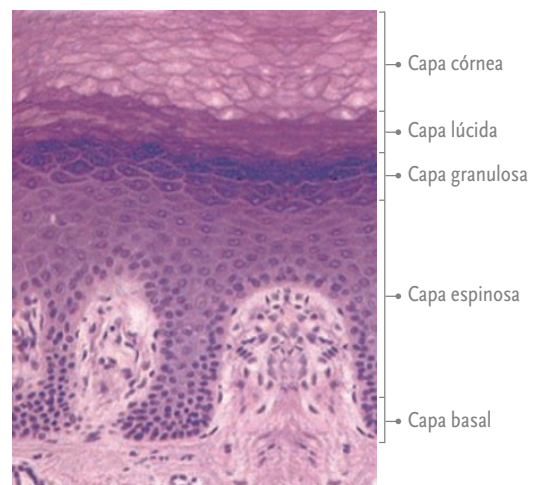


Figura 2. Capas de la epidermis (H&E, 200X). Adaptado de: Geneser F. *Histología*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2000:445-51.

1. Capa basal (o germinativa): está constituida por una fila de células cuboideas de citoplasma basófilo que descansa sobre la lámina basal.⁵ Estas células son mitóticamente activas y poseen escasas mitocondrias, un complejo de Golgi pequeño, poco desarrollo del retículo endoplásmico, abundantes ribosomas libres y un núcleo oval. Presentan un citoesqueleto de filamentos de queratina de 10 nm de diámetro, denominados tonofilamentos^{6,8}, y exhiben diferentes potenciales proliferativos: células madres basales, células amplificadoras de tránsito de la capa basal⁹ (que proporcionan el volumen de divisiones celulares para la autorrenovación estable) y células posmitóticas (que realizan la diferenciación terminal).^{10,11}

Las células madres basales (identificadas por sus elevados niveles de integrinas β1) parecen agru-

ARTÍCULO REVISIÓN Queratinocitos y queratinización

LILIANA DA FREITAS ET AL.

parse cerca de los extremos de las papilas dérmicas. En pocas ocasiones se dividen, dando lugar (a través de desplazamientos laterales) a las células amplificadoras transitorias, que ocupan las zonas intermedias (Figura 3). Por su parte, las células amplificadoras de tránsito se dividen, pero solo durante un número limitado de ciclos. A su término, empiezan a diferenciarse y se desplazan hacia fuera de la capa basal.¹²

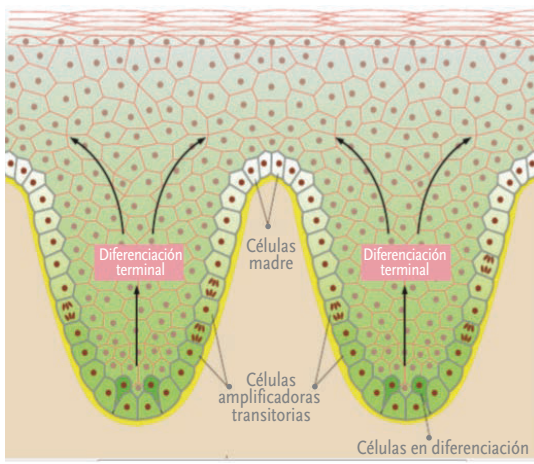


Figura 3. Distribución de las células madre en la epidermis humana y modelo de producción de células epidérmicas.

Adaptado de: Lowell S, Jones P, Le Roux I, Dunne J, Watt FM. Stimulation of human epidermal differentiation by delta-notch signalling at the boundaries of stem-cell clusters. *Curr Biol.* 2000; 10:491-500.

2. Capa espinosa: está compuesta por varias capas de células poliédricas que se aplanan a medida que avanzan hacia la superficie.⁵ Las células que limitan con el estrato basal son mitóticamente activas, por lo que ambos estratos se encargan de la renovación epidérmica. Poseen las mismas organelas que los queratinocitos basales^{3,4} y presentan numerosos haces de filamentos intermedios (visibles a la microscopía óptica) que se proyectan radialmente desde la región perinuclear hasta los desmosomas. Por su forma este estrato se denomina "espinoso".^{6,8,10}

3. Capa granulosa: presenta de 3 a 5 capas de células aplanadas.⁶ Los queratinocitos contienen gránulos basófilos de queratohialina (con proteínas, como la profilagrina y la lorincina, asociadas a los filamentos intermedios).⁸ Conforme aumenta la cantidad de gránulos, estos van liberando su contenido hacia el citoplasma. La profilagrina se monomeriza a filagrina (proceso dependiente de calcio) y se aglomera con los filamentos de quera-

tina, dando origen a macrofilamentos. Así, se inicia la transformación de las células granulosa en células cornificadas. Algunos autores consideran que este proceso constituye la verdadera queratinización.^{5,8,9}

Tanto la lorincina, la involucrina, la cistatina A, como las pequeñas proteínas ricas en prolina, elafina y envoplaquina, y las queratinas (K1, K2, K5)^{1,5,10,13}, se unen mediante enlaces cruzados por debajo de la membrana plasmática (que resultan de la acción de las transglutaminasas tisulares) para formar la envoltura de las células queratinizadas, como evolución final para completar la diferenciación terminal.^{10,11} Esta envoltura queratinizada es insoluble y estable, rodea la célula y contribuye a las propiedades fisicoquímicas del estrato córneo (Figura 4).^{1,5,10,}

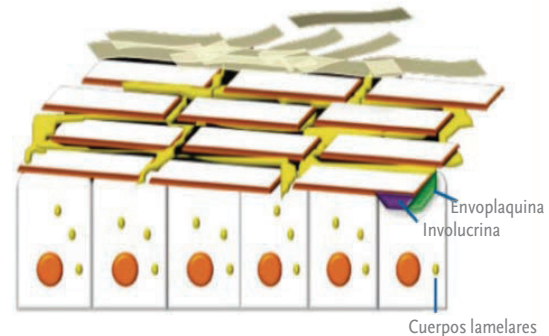


Figura 4. Envoltura queratinizada. Nótese el entretendido de involucrina y envoplaquina, así como los de lorincina, prolina, elafina, cistatina A, K1, K2 y K15 (no mostrados en la figura).

Adaptado de: Busi FM. Barrera epidérmica en dermatitis atópica. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008; 16:293-301.

La envoltura lipídica, compuesta por una capa de 5 nm de espesor, está compuesta por ceramidas, colesterol, ácidos grasos y acil-glucoilceramida, y provee una cubierta de "teflón" a la superficie celular.^{9,10}

Las ceramidas también desempeñan un papel importante en la señalización celular y, en parte, inducen la diferenciación, desencadenan la apoptosis y reducen la proliferación celular.^{8,10} A medida que las células continúan desplazándose, la barrera se mantiene por queratinocitos que constantemente entran en el proceso de diferenciación terminal.^{5,9} La transformación de una célula granulosa en una célula cornificada comprende finalmente la desintegración del núcleo y otras organelas, así como el engrosamiento de la membrana plasmática.^{6,8,9}

4. Capa lúcida: es delgada, no muy visible

ARTÍCULO REVISIÓN Queratinocitos y queratinización

LILIANA DA FREITAS ET AL.

y tiene el aspecto de una línea homogénea, brillante y transparente. Las células que la conforman están muertas y sus núcleos se encuentran en proceso de desaparición por cariólisis. Este estrato solo se encuentra en la piel gruesa de las palmas y plantas.^{9,10}

5. Capa córnea: está constituida por células muertas (sin núcleos ni organelas), denominadas corneocitos. Estos se van aplanando hacia la superficie de la epidermis y contribuyen a la función de barrera mecánica.^{5,6} La filagrina se degrada en los ácidos urocánico y pirrolidonicarboxílico, que contribuyen a la hidratación del estrato córneo y la filtración de la RUV.^{4,6} El citoplasma se transforma en una masa hidrófoba, formada por los filamentos intermedios de la queratina y filagrina que se unen por puentes disulfuro durante la diferenciación terminal de la epidermis.¹⁰

Al final del proceso de diferenciación, la membrana plasmática ha sido sustituida por una envoltura proteica densa, unida covalentemente a una empaquetada de moléculas lipídicas, embebidas en una matriz amorfa, que le dan a la epidermis su función de barrera.^{6,10}

Las células más cercanas a la superficie de la piel carecen de desmosomas y se desprenden o descamam.^{8,9}

• Adhesión y movilidad de los queratinocitos

Las integrinas son un grupo de glicoproteínas transmembrana. En el caso de las β_1 , estas se encuentran implicadas en la adhesión a la matriz extracelular y sirven como vía de integración entre los medios intra y extracelular.¹¹ En los queratinocitos tienen una localización preferencial en unas regiones de la membrana denominadas contactos focales. Estos se ubican en la capa basal y se cree que sirven como lugares donde se coordinan la adhesión y movilidad celular. Por un extremo, las integrinas β_1 se ligan a la matriz extracelular y dentro de la célula enlazan con el citoesqueleto de actina mediante un complejo de proteínas (α -actina, vinculina, talina, paxilina y tensina).^{11,14}

Durante la estratificación, los queratinocitos reducen su capacidad para adherirse a la matriz extracelular, posiblemente por cambio en la conformación de las integrinas β_1 .^{11,14} Se ha sugerido que es la proporción de estas integrinas unidas a ligandos, sobre todo la $\alpha_5\beta_1$, uno de los factores que intervienen en la regulación de la diferenciación.¹⁴ Es muy importante el papel de las integrinas β_1 en la migración celular, ya que coordinan no sólo la generación de las proyecciones celulares (filopodios y lamelipodios) con la formación de contactos en el borde de avance, sino también la rotura de

estos contactos y la retracción celular en el polo caudal.^{11,14,15}

En algunas situaciones los queratinocitos suprabasales diferenciados expresan integrinas β_1 . Esto ha sido descrito durante la curación de heridas y en varias enfermedades cutáneas con hiperproliferación epidérmica, como la psoriasis, el eczema o el liquen plano.¹⁵ Además, se ha comunicado tanto la movilidad vertical del queratinocito, como la lateral, en particular en los casos anteriormente mencionados.¹⁰

Las tetraspaninas o proteínas TM4 se encuentran implicadas en la regulación del desarrollo, proliferación, activación y movilidad de las células, y se acoplan a diversas vías de transducción de señales. Las tetraspaninas coprecipitan con diversas proteínas transmembrana, especialmente con las integrinas β_1 , por lo que se ha sugerido que podrían constituir un puente entre las integrinas β_1 y otras proteínas para generar los complejos funcionales que regulan la adhesión intercelular-matriz extracelular y la movilidad celular. Estas uniones integrinas-tetraspaninas en general ocurren afuera de los contactos focales.¹¹

• Queratinas

Pertenecientes a la familia de los filamentos intermedios, las queratinas son proteínas estructurales características y distintivas de toda célula epitelial. Además de cumplir un papel estructural, promueven la proliferación, regulan la síntesis de proteínas cercanas a heridas y la distribución de melanina y organelas, entre otras funciones especiales.^{11,13}

Se han identificado 54 genes funcionales de las queratinas humanas, que codifican 34 queratinas epiteliales y 17 del pelo. Se localizan en el brazo largo de los cromosomas 17 y 12.^{2,10,13}

Todas las queratinas presentan una estructura de dominio tripartito. El dominio central es una hélice α extendida que se caracteriza por repeticiones en heptadas de largo rango (Figura 5). Dada la heterogeneidad en tamaño y estructura primaria de estas moléculas, se considera que los dominios de la cabeza y la cola son claves en la función de diferenciación y en la regulación de las proteínas de queratinas.¹⁰

De acuerdo a su peso molecular y carga eléctrica, las queratinas se clasifican en dos grupos.^{6,13}

Tipo 1: citoqueratinas ácidas, de bajo peso molecular.

Tipo 2: citoqueratinas básicas y neutras, de alto peso molecular.

También se distinguen queratinas específicas, según el estrato o capa en consideración (Figura 6).

ARTÍCULO REVISIÓN
Queratinocitos y queratinización

LILIANA DA FREITAS ET AL.

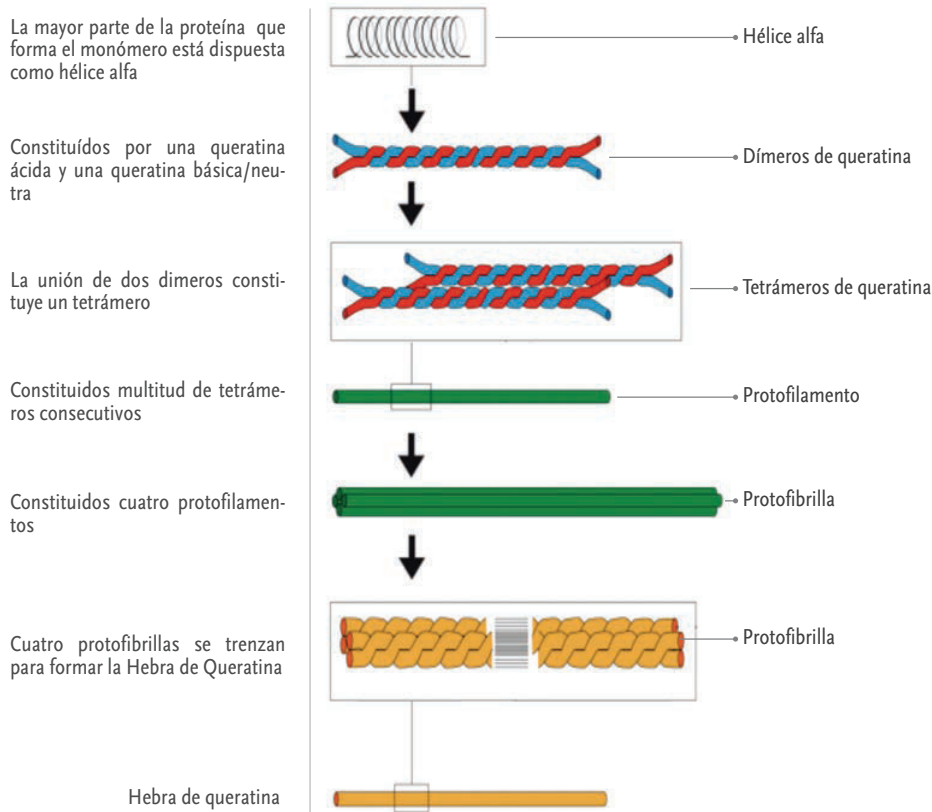


Figura 5. Estructura de las queratinas.
 Adaptado de: Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. J Anat. 2009; 214:516-59.

CAPAS Y PRINCIPALES QUERATINAS

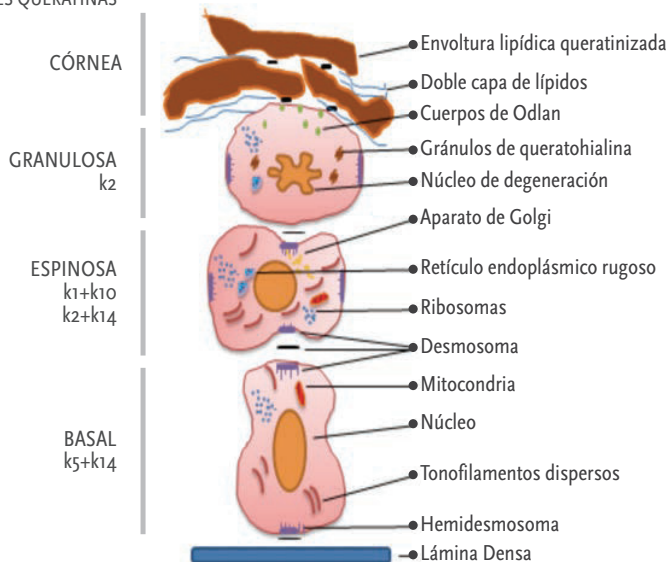


Figura 6. Esquematización de los queratinocitos y sus organelas, según su localización en la epidermis y su relación con la expresión de queratinas.
 Adaptado de: Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. J Anat. 2009; 214:516-559.

ARTÍCULO REVISIÓN Queratinocitos y queratinización

LILIANA DA FREITAS ET AL.

En la capa basal, las células mitóticamente activas actúan como progenitoras y expresan K5 y K14 como su principal par de queratinas, junto con niveles más bajos de K15.^{10,11}

El comienzo de la diferenciación coincide con la aparición del par K1/K10 en la capa espinosa, por una sólida inducción transcripcional que se produce a expensas de los genes K5/K14. Estas queratinas son características de un patrón de diferenciación epidérmica y, por consiguiente, se denominan queratinas específicas de la diferenciación o de la queratinización. Este patrón normal de diferenciación se modifica hacia una vía alternativa en estados hiperproliferativos (psoriasis, queratosis actínica o curación de heridas) donde hay una regulación negativa de la síntesis de K1/K10 y se favorece la producción de K6/K16, que estimulan la proliferación.^{6,10,11} La K2 se expresa en la capa granulosa y las K9, K6a y K16/K17 en la piel palmoplantar.¹⁰

De acuerdo al tipo de queratina alterada se observan diferentes genodermatosis (Cuadro 1).

Cuadro 1. Patrones de expresión de los genes de queratina y las enfermedades asociadas.

Tipo I	Tipo II	Expresión tisular	Enfermedad Asociada
1	10	Queratinocitos suprabasales	Eritrodermia ictiosiforme ampollosa congénita
1	9	Queratinocitos suprabasales (piel palmoplantar)	Queratodermia palmoplantar no epidermolítica difusa
2	10	Capas granulosa y espinosa superiores	Ictiosis ampollar de Siemens
4	13	Epitelio de las mucosas	Nevo blanco en esponja
5	14	Queratinocitos basales	Epidermolísis ampollar simple
6a	16	Vaina exterior de las raíces, queratinocitos hiperproliferativos, queratinocitos	Paquioniquia congénita tipo I: queratodermia palmoplantar no epidermolítica focal

Adaptado de: Miller S, Tien T, Coulombe P. Epidermal growth and differentiation. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill, New York, 2008:375-83.

CONCLUSIÓN

El queratinocito es un derivado ectodérmico que conforma el 90% de la epidermis, por lo que contribuye a la generación de los componentes que forman la barrera epidérmica de defensa que permite la interacción del individuo con el medio.

La queratinización es un conjunto de eventos morfológicos, bioquímicos y genéticos que comprenden la transformación de una célula basal prolifera-

tiva en un corneocito, formando así la epidermis. Las tetraspaninas podrían constituir un puente entre las integrinas $\beta 1$ y otras proteínas para generar complejos funcionales reguladores, tanto de la adhesión intercelular-matriz extracelular como de la movilidad celular.

De acuerdo al tipo de queratina alterada, es posible explicar el origen de diversas genodermatosis.

ARTÍCULO REVISIÓN
Queratinocitos y queratinización

LILIANA DA FREITAS ET AL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cordero AA. Biología de la piel. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires; 1996:23-45.
2. Pires Rodríguez M, Brizuela A, Muñoz A, Lara A, Sáenz AM. Queratinización: fisiología cutánea. *Dermatol Venez.* 2011; 49:7-11.
3. Palma RA, Castrillón RL, Encinas PM, Padilla DC, Arenas RG. Participación de los queratinocitos en la respuesta inmunitaria contra actinomicetoma. *Dermatología Rev Mex.* 2009; 53:225-33.
4. Webb A, Kaur P. Epidermal stem cells. *Front Bio.* 2006; 11:1031-41.
5. Koster MI. Making an epidermis. *Ann NY Acad Sci.* 2009; 10:1170-7.
6. Geneser F. *Histología*, 3ª ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2000:445-51.
7. Zurita Malavé ER, Gallardo AL, Cohen RC, Ferreiro M. Embriología cutánea. *Dermatol Venez.* 2008; 46:5-11.
8. Loomis C, Birge M. Fetal skin development. En: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, eds. *Textbook of neonatal dermatology.* Saunders-Elsevier, Philadelphia, 2001:1-17.
9. Bravo Y. *Histología, Sistema Tegumentario.* [En línea], An Fac Med. 2008; 69:1-30. <http://www.medicina.unmsm.edu.pe/publicaciones>, [consulta el 02 de febrero de 2013], ISSN: 1025-5583.
10. Miller S, Tien T, Coulombe P. Epidermal growth and differentiation. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7ª ed. McGraw-Hill, New York, 2008:375-383.
11. Fernández Peñas P. Adhesion and mobility of human keratinocytes: β 1 integrins and tetraspanins. *Actas Dermosifiliogr.* 2001; 92:551-66.
12. Lowell S, Jones P, Le Roux I, Dunne J, Watt FM. Stimulation of human epidermal differentiation by delta-notch signalling at the boundaries of stem-cell clusters. *Curr Biol.* 2000; 10:491-500.
13. Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J Anat.* 2009; 214:516-59.
14. Adams JC, Watt FM. Changes in keratinocyte adhesion during terminal differentiation: reduction in fibronectin binding precedes alpha 5 beta 1 integrin loss from the cell surface. *Cell.* 1990; 63:425-35.
15. Lauffenburger DA, Horwitz AF. Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell.* 1996; 84:359-69.