

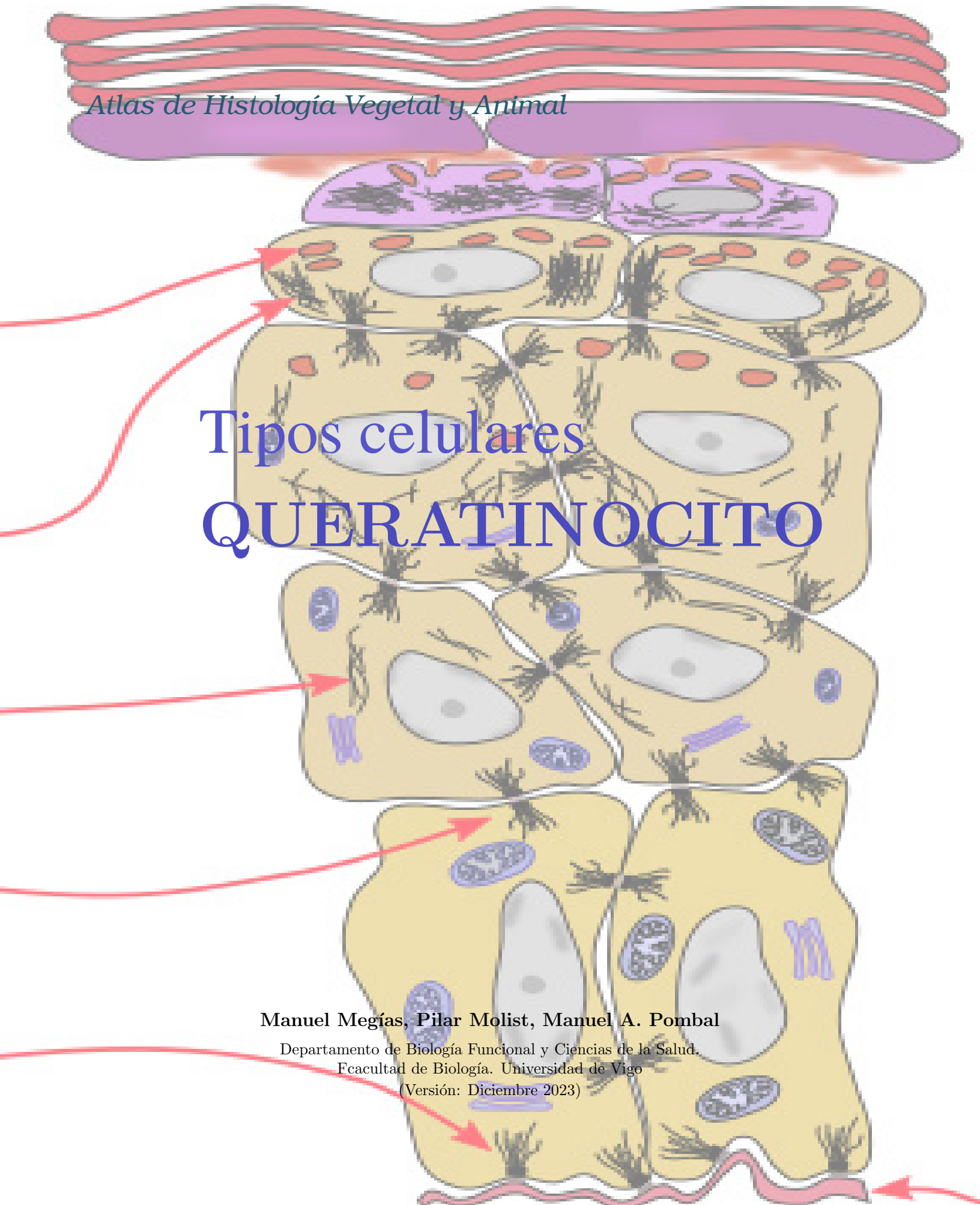
Tipos celulares QUERATINOCITO

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Diciembre 2023)



Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1 Queratinocito

1

1 Queratinocito

Los queratinocitos son las células que forman la mayor parte de la epidermis. Son células que liberan muy poca matriz extracelular por lo que las membranas celulares de queratinocitos adyacentes suelen estar muy próximas. Esto está además favorecido por los numerosos desmosomas que permiten mantener la cohesión y la integridad de la epidermis. La principal familia de proteínas que sintetizan los queratinocitos son las queratinas, un tipo de filamento intermedio del citoesqueleto. Los queratinocitos tienen un ciclo de vida característico que empieza en la parte basal del epitelio y termina en la más superficial de éste.

1. Morfología y diferenciación

La morfología de los queratinocitos no es constante a lo largo de su vida, que en humanos es de aproximadamente un mes. Ese cambio ocurre progresivamente desde la parte basal de la epidermis, donde nacen, hasta la parte más superficial, donde mueren y terminan por desprenderse. Las diferencias morfológicas que ocurren en este proceso se manifiestan en forma de capas o estratos. Los estratos, desde la parte más interna a la más superficial, son el basal, espinoso, granuloso y el córneo. Excepto el basal, que es relativamente constante, el grosor de los otros estratos es variable dependiendo de la región del cuerpo (Figura 1). El conjunto de estratos, es decir, la epidermis, puede variar desde unas 50 μm de espesor en las zonas corporales con poco rozamiento hasta más de 1 mm en las zonas como la planta de los pies o de las manos, donde el rozamiento es intenso.

2. Estrato basal o germinativo

El estrato basal o germinativo (Figuras 1 y 2) es una capa de aproximadamente una célula de espesor, fundamentalmente formada por queratinocitos, que se encuentra en la parte más interna de la epidermis. Las células de esta capa se unen a la lámina basal mediante hemidesmosomas, permitiendo la estabilidad del epitelio y el control de la división y diferenciación de los queratinocitos.

En el estrato basal se encuentran las células troncales (células madre adultas) que dan lugar a los queratinocitos de la epidermis. Las células tron-

cales tienen una forma que va desde redondeada a columnar, con un tamaño de unas 6 a 10 μm . Son más basófilas que el resto de células epidérmicas debido a su alto contenido en ribosomas. Estas células troncales de la epidermis, llamadas también interfoliculares porque se encuentran fuera de los folículos pilosos, sólo se diferenciarán en queratinocitos. También hay células troncales en los folículos pilosos que se diferencian en células del folículo piloso o células de las glándulas sebáceas asociadas al folículo, y también en queratinocitos de la epidermis interfolicular.

La tasa de proliferación y diferenciación de las células troncales varía en función de las necesidades de reemplazo de la epidermis, que puede depender de circunstancias tales como heridas, rozamientos, crecimiento del órgano, etcétera. El contacto de los queratinocitos con la lámina basal parece ser un elemento regulador importante de la proliferación. Cuando las integrinas, proteínas de adhesión que unen las células a la lámina basal mediante los hemidesmosomas, pierden el contacto con la lámina basal, la célula comienza el proceso de diferenciación y migración hacia la superficie de la epidermis.

Los queratinocitos del estrato basal son los responsables de la síntesis de parte de la propia lámina basal. Además, las integrinas no están sólo para el anclaje de los queratinocitos, sino también para la organización de la propia lámina basal.

3. Estrato espinoso

Inmediatamente superficial al estrato basal está el estrato espinoso (Figuras 2 y 3). Este estrato está formado por queratinocitos con aspecto más o menos poliédrico y de unos 10 a 15 μm de diámetro, más grandes que los del estrato basal, con un citoplasma más eosinófilo y con uno o dos nucléolos muy patentes. En el citoplasma se pueden observar numerosos haces de filamentos de queratina, denominados tonofilamentos, que se ensamblan en filamentos visibles al microscopio óptico denominados tonofibrillas, las cuales ayudan a la eosinofilia del citoplasma. En este estrato los queratinocitos se llaman espinosos porque poseen desmosomas (Figura 3) y uniones adherentes que se disponen de manera radial estableciendo contactos entre células contiguas y que están conectados

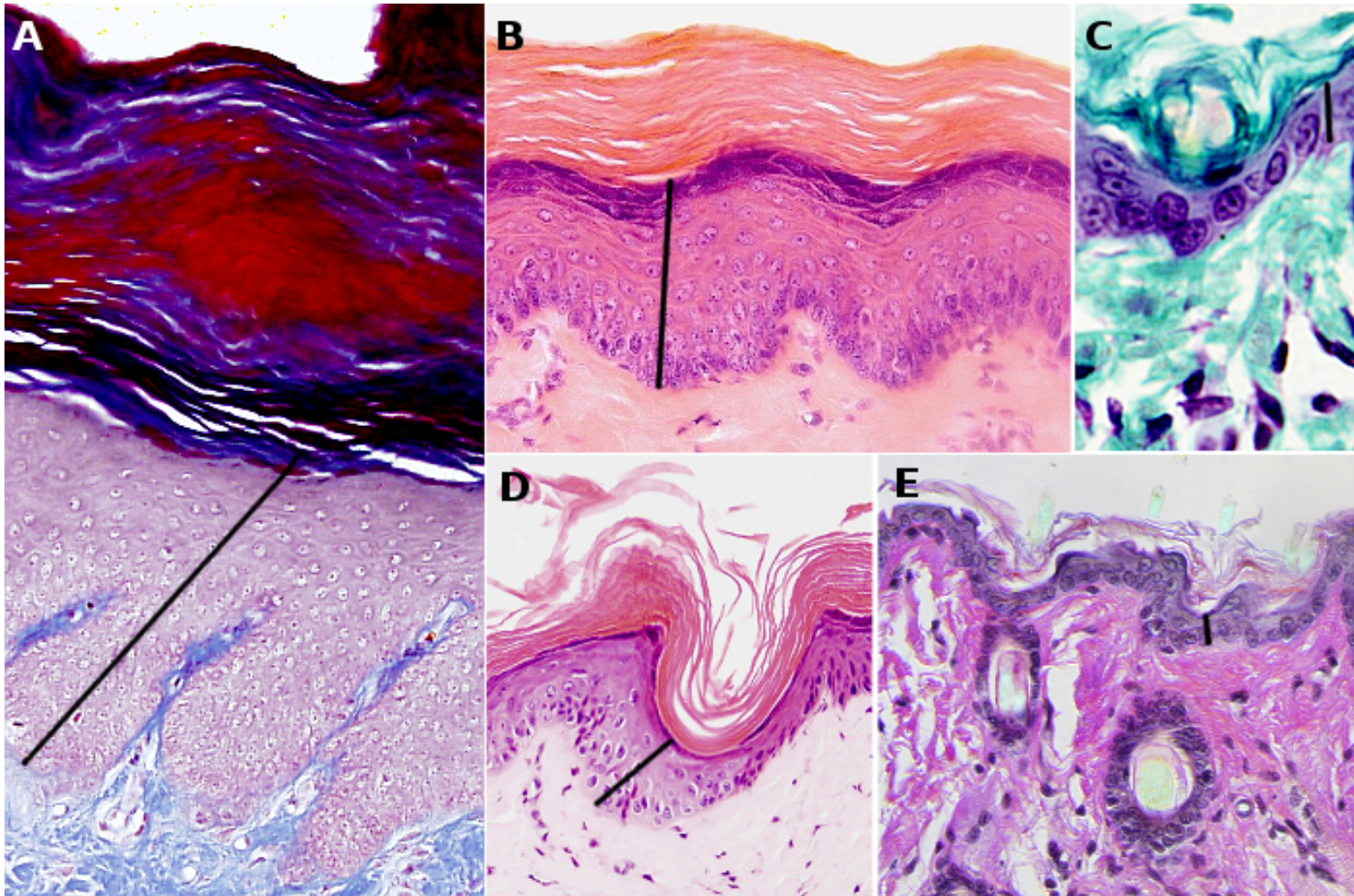


Figura 1: Imágenes de epidermis con distinto grosor. A) Piel gruesa de la planta del pie, B) piel gruesa de la palma de la mano, D) piel de grosor medio de la mano, C y E) piel fina del labio. Todas ellas son de rata. Se observa cómo los estratos que forman los queratinocitos al diferenciarse sólo se aprecian en las pieles gruesas, aunque ese proceso de diferenciación también ocurre en la epidermis de la piel fina. Esto es debido a que la tasa de proliferación y de generación de nuevos queratinocitos es mucho mayor en las pieles gruesas, donde también se aprecia un estrato córneo muy desarrollado. Las líneas negras indican la epidermis con los diferentes estratos, exceptuando el córneo.

mediante las tonofibrillas. Estos contactos se asemejan a espinas cuando se observan al microscopio.

Los queratinocitos expresan queratinas como proteínas características en su citoplasma. La expresión del tipo de queratinas cambia a medida que los queratinocitos se desplazan hacia la superficie. Hacia la parte más superficial del estrato espinoso los queratinocitos adquieren una morfología más aplanada, lo que se atribuye al cambio progresivo en el tipo de queratinas sintetizadas.

El estrato espinoso es más ancho en las zonas

sometidas a rozamientos. Los queratinocitos de este estrato están fuertemente cohesionados mediante complejos de unión, lo que favorece la resistencia de la epidermis.

4. Estrato granuloso

En las capas más superficiales del estrato espinoso los queratinocitos cambian su expresión génica y empiezan a sintetizar gránulos de querato-hialina, formándose el estrato granuloso (Figuras 2 y 3). Este estrato es relativamente delgado, de unos 15 μm , y con queratinocitos muy aplanados con numerosos

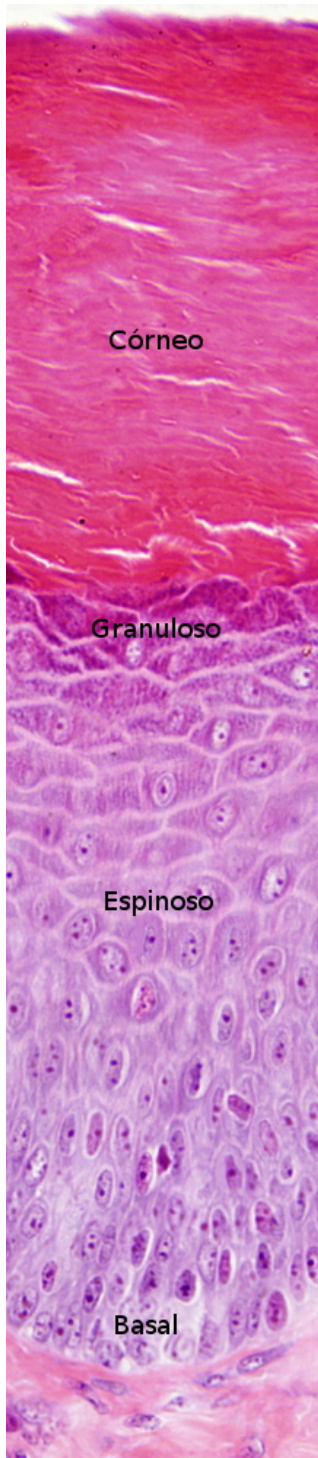


Figura 2: Estratos en la piel gruesa de la palma de la mano de una rata. Obsérvese cómo va cambiando la morfología de los queratinocitos desde el estrato germinativo o basal hasta el córneo o queratinizado.

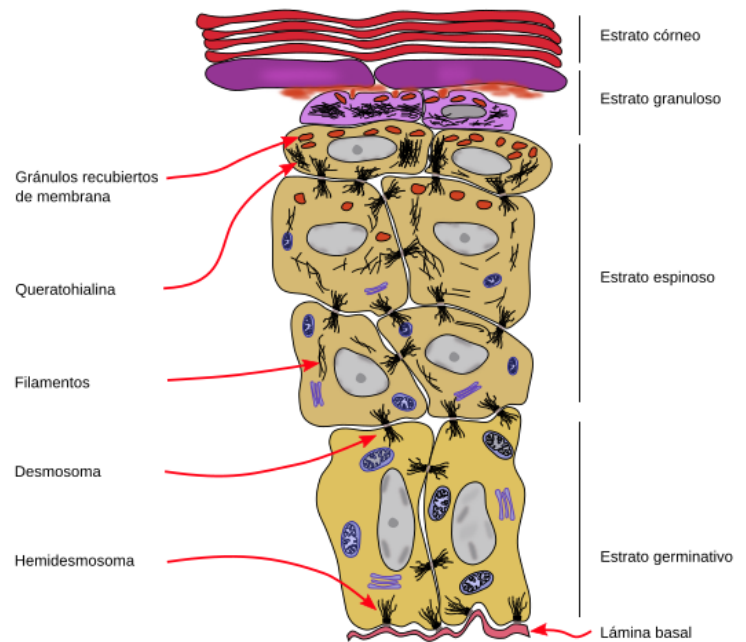


Figura 3: Esquema donde se muestra el proceso de maduración de los queratinocitos, desde el estrato germinativo hasta el estrato córneo. (Modificado de Eckert y Rorke, 1989).

gránulos de querato-hialina. Estos gránulos tienen forma poligonal, no están rodeados de membrana y son muy basófilos. La agrupación de los filamentos intermedios va aumentando, lo que refuerza la barrera cutánea y marca el inicio de la cornificación o queratinización.

También en el estrato granuloso se observan los cuerpos lamelares. Estos cuerpos no están en la capa germinal y empiezan a aparecer en el estrato espinoso de forma progresiva, alcanzando su máximo desarrollo en el estrato granuloso. Son orgánulos formados por pilas de láminas de lípidos, de 100 a 300 nm, con una estructura interna lamelar. Su función la realizan en el estrato córneo, donde están relacionados con los procesos de descamación y con la formación de la capa de impermeabilidad. Los cuerpos lamelares se excitán y sus componentes son modificados externamente para organizar capas paralelas a la superficie.

Las células del estrato granuloso sufren la degradación de su núcleo y orgánulos, mientras su citoplasma está prácticamente lleno de queratina.



Figura 4: Desmosomas entre queratinocitos del estrato espinoso. Imagen de microscopía electrónica de transmisión.

Durante las últimas etapas de la diferenciación celular se produce un aumento de la permeabilidad al calcio y a otros iones, lo cual dispara la activación de las transglutaminasas y provoca la formación de una estructura proteica bajo la membrana plasmática denominada envuelta. Esta estructura va creciendo en grosor a medida que el queratinocito degenera y es importante para organizar los filamentos de queratina paralelos a la superficie de la epidermis, que se van produciendo en el interior del queratinocito, y para enlazar dichos filamentos a los depósitos lipídicos extracelulares de los cuerpos lamelares.

En el estrato granuloso se forman uniones estrechas entre los queratinocitos, lo que ayuda a establecer una barrera sellada, permitiendo sólo el paso de moléculas de pequeño tamaño e iones. Los queratinocitos de la capa granular mueren finalmente por un proceso de-

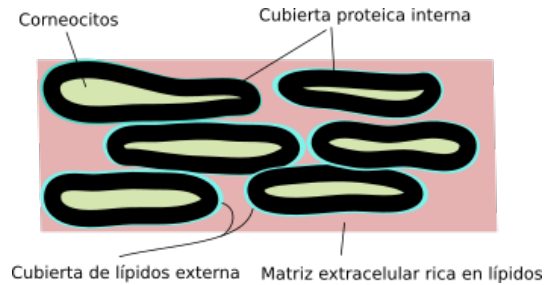


Figura 5: Capas moleculares de los corneocitos (modificado de Procksch et al., 2008).

nominado cornificación, que es diferente al de apoptosis, y se convierten en una célula cornificada anuclear. Pero antes de morir los queratinocitos sintetizan proteínas y lípidos que contribuyen a la creación de la barrera más superficial de la epidermis.

El estrato lúcido es una capa de transición visible con el microscopio óptico entre el estrato granuloso y el córneo. Se aprecia mejor en las zonas de la piel donde hay un mayor rozamiento, como la planta de los pies.

5. Estrato córneo

Está formado por los queratinocitos degenerados que algunos autores denominan corneocitos (Figuras 2, 4 y 5). Los corneocitos están conectados por desmosomas (corneodesmosomas) y embebidos en una matriz extracelular enriquecida en lípidos no polares organizados en capas. En la última etapa, los corneocitos han perdido el núcleo, están llenos de queratina, y se rodean por una capa celular cornificada formada por una envuelta de proteínas entrelazadas, además de por una envuelta de lípidos unidos covalentemente.

El grosor del estrato córneo depende del grosor general de la epidermis, de manera que cuantos más queratinocitos se produzcan más grueso será el estrato córneo. La muerte celular de las células del estrato granuloso provoca la pérdida progresiva de desmosomas a lo largo del estrato córneo, lo que conlleva descamación o desprendimiento de los restos celulares. La filagrina y la queratina constituyen juntas del 80 al 90

Es esta capa la que protege frente a la desecación, patógenos y daños físicos y químicos. El procesamiento extracelular de lípidos en los cuerpo lame-

lares es importante para la epidermis. Por ejemplo, el glicerol que se forma a partir de los lípidos es un agente hidratante. Los ácidos grasos libres contribuyen a la acidez de este estrato, pH que en humanos es próximo a 5. Por último, la conversión de colesterol sulfato a colesterol es importante para regular el proceso de descamación. Estos lípidos secretados se organizan formando una serie de estratos continuos que hacen posible la impermeabilidad.

6. FUNCIONES

Los queratinocitos forman la epidermis de la piel y la principal función de la piel es crear una barrera entre el medio externo y el interno del organismo. Protege al organismo frente a daños mecánicos, luz ultravioleta, sustancias químicas y abrasiones. Es muy importante el papel de la epidermis a la hora de evitar la desecación y en la defensa frente a patógenos. Además, es un tejido muy activo en la reparación de heridas.

Barrera frente a desecación

Esta función reside sobre todo en el estrato córneo. Se hace el símil de que al igual que una pared hecha de ladrillos y mortero protege, también lo hace este estrato hecho de queratinocitos (ladrillos) y lípidos extracelulares (mortero).

Barrera frente a patógenos

La epidermis es la primera barrera que los patógenos tienen que salvar antes de poder entrar en el organismo. Pero además los queratinocitos liberan citocinas inhibitorias que neutralizan patógenos y, cuando hay daños, favorecen la inflamación y activan las células de Langerhans, las cuales son células de la epidermis presentadoras de antígenos.

Pigmentación

La pigmentación de la piel tienen como misión proteger frente a los rayos ultravioleta. La pigmentación depende de la producción de melanina por parte de los melanocitos, unas células muy escasas de la epidermis que se sitúan en el estrato basal y en los folículos pilosos. Los melanocitos se distribuyen de manera dispersa por la epidermis y la melanina que producen la incluyen en unos orgánulos denomina-

dos melanosomas. Esta producción y su liberación, además de por factores externos, está controlada en parte por moléculas liberadas de forma paracrina por los propios queratinocitos. Los melanosomas se distribuyen por el citoplasma y por las prolongaciones citoplasmáticas de los melanocitos que emiten entre los queratinocitos. El color final de la piel depende sobre todo de la producción de melanosomas y de su distribución. Un color homogéneo y más oscuro se debe a que los melanosomas son excitados y captados por los queratinocitos próximos a los melanosomas. Se estima que cada melanocito surte de melanosomas a un promedio de unos 45 queratinocitos. Una vez captados los melanosomas, los queratinocitos se desplazan hacia las capas superiores donde la melanina se irá acumulando, incluso en la capa de estrato córneo. Así, la pigmentación de la piel depende de la cantidad de melanosomas que contengan los melanocitos y la que contengan los queratinocitos.

Reparación de heridas

Tras una herida los queratinocitos pasan de un estado sedentario a uno donde se desplazan. Esto parece estar mediado por su desconexión de la membrana basal (pérdida de los hemidesmosomas y cambio en la expresión de integrinas) y por la recepción de citocinas liberadas por otras células. Esto permite a los queratinocitos desplazarse por la superficie de la zona dañada y sellarla.

Bibliografía

Eckert RL, Rorke EA. 1989. Molecular biology of keratinocyte differentiation. Environmental health perspectives 80:109-116.

Grinnell F. 1992. Wound repair, keratinocyte activation and integrin modulation. Journal of cell sciences 101:1-5.

Madison KC. 2003. Barrier Function of the Skin: "La Raison d'Être" of the Epidermis. The journal of investigative dermatology 121: 231-241.

Nemes Z, Steinert PM. 1999. Bricks and mortar of the epidermal barrier. Experimental and molecular medicine 1: 5-19.

Proksch E, Brandner JM, Jensen J-M. 2008. The

skin: an indispensable barrier. *Experimental dermatology* 17: 1063–1072.

Simpson CL, Patel DM, Green KJ. 2011. Deconstructing the skin: cytoarchitectural determinants of epidermal morphogenesis. *Nature reviews in molecular and cell biology* 12:568-580.

Yamaguchi Y, Brenner M, Hearing VJ. 2007. The Regulation of Skin Pigmentation. *Journal of biological chemistry* 282:27557-27561.