

UNION DERMOEPIDERMICA: UNA BARRERA SELECTIVA, COMPLEJA Y VITAL

Silvia C. Frede, María E. Dionisio de Cabalier, Alejandro Zaya, Ernesto Hliba

Cátedra de Patología Humana, Dpto de Bioquímica Clínica Fac. de Ciencias Químicas.
Cátedra de Dermatología. Fac. de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba
Hospital Nacional de Clínicas. Sta. Rosa 1564.C/P 5000. Córdoba.
hliba@ bioclin.fcq.unc.edu.ar. TE: 0351-4337035

RESUMEN

La Unión Dermoepidérmica,(UDE) es una región altamente compleja, la cual contiene una gran variedad de elementos celulares, los cuales a pesar de tener un origen embriológico distinto, interaccionan entre sí, generando diferentes sustancias, las cuales mantienen la funcionalidad y homeostasis del órgano más extenso del organismo. La UDE es considerada una lámina basal, altamente especializada, la actual actúa como una ruta altamente selectiva para la migración celular y macromolecular, induciendo la diferenciación celular y actuando sobre el metabolismo del microambiente. En la UDE se distinguen tres zonas, tomando como punto de referencia a la membrana basal 1- la zona más cercana a epidermis, la cual contiene Tonofilamentos y hemidesmosomas, los cuales mantienen ancladas las células basales. Esta región se prolonga hasta la lámina densa, 2- la zona intermedia abarca sólo la lámina densa, 3- esta zona se prolonga desde la lámina densa hasta las porciones superiores de la dermis y matriz extracelular. A pesar de que aún existen muchos enigmas moleculares de la UDE, el conocimiento de cada molécula y la función de los distintos compartimentos que la integran, permitirá ampliar los conocimientos fisiopatogénicos de diversas entidades dermatológicas frecuentes en la práctica clínica diaria.

SUMMARY

Dermoepidermic junction (DEJ) is a highly complex region, containing a great variety of cellular elements, which despite of having different embryogenesis, interact with each other, generating different substances that keep the function and homeostasis of the greatest organ of the human body. DEJ is regarded as a highly specialized basal lamina, which acts as a highly selective pathway for the migration of cells and macromolecules, inducing cellular differentiation and micro environmental metabolism modifications. DEJ may be divided into three zones regarding the basal lamina 1 -the nearest to epidermic zone, having tonofilaments and hemidesmosomes, which keep anchored basal cells. This region is limited by the lamina densa 2 -the intermediate zone, represented exclusively by lamina densa and finally the lamina 3,-the third region - extends from lamina densa to the upper dermis and extracelullar matrix. Despite there is much to learn about DEJ, the knowledge about each molecule and function of every compartment will enable us to know more about the pathogenesis of several dermatologic diseases, with a great prevalence in the clinical practice.

La piel no sólo es el órgano más extenso del cuerpo, sino que presenta una alta complejidad, debido a la diversidad de poblaciones celulares que contiene: queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células del sistema inmune etc., las cuales

si bien se originan en forma independiente, actúan en forma coordinada, a los fines de establecer mecanismos protectores (1,12). Esto otorga una gran heterogeneidad tanto a nivel morfológico como funcional, por lo que la piel, proporciona innumerables funciones, tales como: mecánicas, inmunológicas, de barrera selectiva para el paso de macromoléculas etc. (1).

Un ejemplo altamente significativo en la piel es la **unión dermoepidérmica (UDE)** (11) (Figura 1). Esta es una región altamente compleja, no sólo a nivel estructural, sino que expresa y constituye unidades estructurales y moleculares. Actualmente se la considera como una forma altamente especializada de **membrana basal (MB)** . (1-5, 7) (Figura 2).

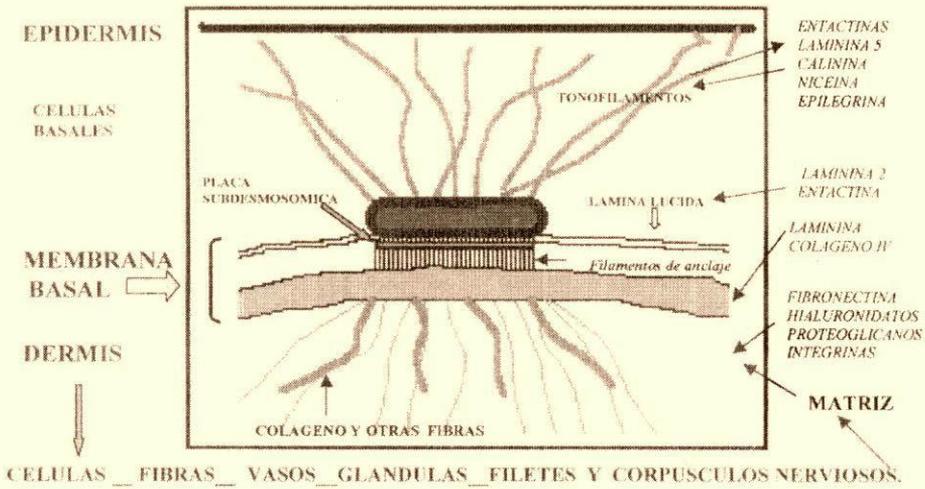


Fig. 1: Esquema de la unión dermoepidérmica.

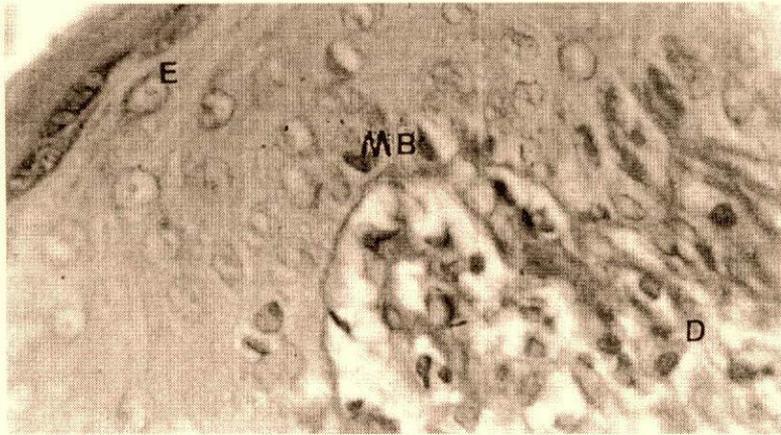


Fig. 2: PAS X 40. Histología de piel normal. Se observan células de epidermis (E), la membrana basal (MB) y porción de la dermis (D).

La MB es una estructura extracelular, ubicada por debajo de las células epiteliales, separándolas del estroma subyacente.

Es la **interfase** entre epidermis y dermis, siendo responsable de la adherencia entre ambos tejidos y fundamentalmente la de actuar como un filtro muy selectivo para diferentes moléculas. Hoy, gracias al conocimiento molecular subcelular, es evidente que induce en parte la diferenciación celular, actúa sobre el metabolismo del microambiente y se comporta como una ruta selectiva para la migración celular y macromolecular. La MB a nivel electromicroscópico, se observa como una estructura trilaminar, conformada por una región electrón-densa, denominada **lámina densa**, una zona adyacente a cada lado, conocida como **lámina lúcida o rara**, por poseer menor densidad, la cual contacta con las membranas plasmáticas de las células epiteliales.

Por debajo, la misma limita con un complejo conjunto de sustancias que constituyen la matriz extracelular (MEC) (3, 4, 12, 14, 15). Sus componentes principales son el **colágeno tipo IV, proteoglucanos, fibronectina y laminina**. Debido a su complejidad disposicional, y a las diferentes moléculas y estructuras constituyentes, se divide a la UDE en tres zonas distintas, teniendo como punto referencial a la MB: 1- la región más superficial, contiene el complejo de tonofilamentos y hemidesmosomas de las células basales, prolongándose a través de la lámina lúcida hacia la lámina densa, 2- la segunda zona o región intermedia, comprende sólo la lámina densa y 3- la tercera región, se extiende desde la lámina densa, hasta las porciones superiores de la dermis y MEC.

Los tonofilamentos, están compuestos por haces de citoqueratinas, proteínas de alto y bajo peso molecular, codificadas por una amplia familia de genes. Sus funciones son las de conformar el citoesqueleto celular para mantener el volumen celular y poder anclarse a la cara interna de los hemidesmosomas. A su vez, los hemidesmosomas, se contactan con la lámina lúcida de la MB. Estas estructuras

constituyen uniones de adherencia mecánica: unen la superficie basal de la célula epitelial a la lámina basal subyacente. Están conformados por haces contráctiles de actina. Esta proteína cuando se encuentra en forma estable, posee una conformación globular, denominándose actina G. Está asociada a calcio y ATP y cuando éste último se hidroliza, se produce la polimerización cambiando a una estructura filamentosa: actina F. Los hemidesmosomas, poseen además en forma predominante Citoqueratina 5 y 14, BPAG 1 Y 2 (antígeno del penfigoide buloso), integrinas alfa 5 Beta 4 y otras moléculas aún no caracterizadas. Este conjunto molecular, se extiende desde la lámina lúcida, anclándose con los tonofilamentos y asociándose a otras proteínas tales como **laminina 5, calinina, niceína, epiligrina, entactina** etc. Rodeando la membrana lúcida, llama la atención que en ésta zona, sólo exista **laminina 2 y entactina**. (1,5,7,8,10). Las células pueden desplazarse y diferenciarse, manteniendo siempre un íntimo contacto con la MEC. Esta estructura proporciona un sustrato que influye en forma decisiva en el comportamiento de las células. (1,8-14)

Para que se forme MEC, es un requisito indispensable que se asocien físicamente tres macromoléculas: 1) proteínas estructurales fibrosas **colágeno y elastina**, 2) **glucoproteínas de adhesión: fibronectina y laminina** 3) **gel de proteoglucanos y hialuronato**.

Todas estas estructuras se unen y conforman la matriz intersticial o MEC y la membrana basal.

Colágeno: es la proteína más abundante del reino animal y está conformado por una triple espiral de cadenas alfa. Existen 14 subtipos de colágeno, de los cuales el tipo VII es el que se encuentra en la unión dermoepidérmica, y el IV en la MB. Es secretado por fibroblastos, y otras células mesenquimáticas. Su síntesis comienza en los ribosomas donde se hidroxilan los residuos de prolina e hidroxiprolina, requiriéndose vitamina C para este proceso. Las cadenas de procógeno se alinean y forman la triple espiral,

manteniendo su estado soluble. Las peptidasas presentes, cortan y separan al propéptido terminal, formándose fibrillas entrecruzadas que otorgan resistencia a la tensión.

Elastina: es una proteína de 70 kD, es rica en prolina, alanina y glicina, pero a diferencia del colágeno, prácticamente no posee hidroxiprolina y prolina. A nivel morfológico la elastina posee un núcleo central de miofibrillas constituidas por un glucoproteína (gp) la fibrilina, la cual sirve de armazón a la elastina

Glucoproteínas de adhesión e integrinas: Estas moléculas se unen por una parte a la superficie celular y por otra a componentes de la MEC, siendo la integrina. Alfa 5 Beta 4, la más abundante.

Laminina: es la gp que más abunda en la MB. Su tamaño de 829 kD. Conforman entrecruzamientos heterotriméricos que abarcan todo el espesor de la membrana basal, uniéndose a receptores(Rc) específicos de la superficie celular, a Rc de colágeno IV y a heparán sulfato. Se postula que esta glucoproteína (gp) actuaría como un mediador uniendo la célula a sustratos de tejido, modificando el crecimiento, diferenciación y motilidad de las células. A su vez la laminina se une a Rc de fibronectina. (1, 6, 7, 14, 15).

Fibronectina: es una glicoproteína de adhesión, fija las células a la MEC. Tiene un peso molecular de 45 kD y está formada por dos cadenas con entrecruzamientos de puentes disulfuro. Se encuentra en la superficie de las células y en la MB. Se une a colágeno IV y heparán sulfato, por medio de varias uniones de tipo específico.

Integrinas: son una familia de Rc de la superficie celular que actúan mediando la unión de las células a la MEC. Existe más de una integrina en cada célula. Estas moléculas, poseen una cadena alfa y una beta, una porción extracelular, la cual se une a distintos componentes de la MEC (fibronectina, laminina), y un fragmento intracitoplásmático, el cual mediante distintos Rc, podrían transmitir la información de organizar el citoesqueleto y elaborar señales desde el interior celular hacia la MEC.

Existen proteínas que se fijan con integrinas en esas adhesiones locales: **talina, vinculina a actinina, tensina y paxilina.** Una vez unidos todos estos componentes, los mismos interactúan tanto con la MB como con MEC, epidermis y dermis (1, 5,7,8,12).

Existe una hipótesis de **Tensigridad** la cual sugiere que las tensiones aplicadas a la MEC se transmitirían siguiendo la vía de los Rc de integrinas a un citoesqueleto tenso, llegando incluso al interior del núcleo donde ocurrirían los cambios en la expresión genética. Asimismo, existirían proteínas que si bien no pertenecen a la MEC, tienen propiedades adaptadoras, reaccionando con moléculas de la matriz.(1,6,7,9-15).

Esta familia de proteínas comprenden **la proteína ácida secretada (PAS)**, rica en cisteína, **osteonectina, trompospondina**, ambas inhiben la diferenciación y las **tenascinas**, que intervienen en la diferenciación y modulación de la misma.

Proteoglicanos: Están formados por una proteína central unida a glucosaminglicanos. Entre estos los más frecuentes son: heparán sulfato y dermatán sulfato. Forman una gran variedad de estructuras distintas, en parte coordinadas por los fibroblastos de la MEC. La matriz intersticial a su vez será un factor determinante sobre la polaridad de las células contenidas en ella, por lo que este orden se propagará de célula a célula. Estas sustancias también pueden formar parte de proteínas de membrana y podrían intervenir en la modulación del crecimiento y la diferenciación celular (1,6,13,14).

CONCLUSION

La Unión Dermoepidérmica no sólo es una separación física de distintos tejidos: es una estructura vital para la compartimentalización morfológica y molecular. Sin esto, no podría existir la inmunovigilancia, la migración y los procesos de diferenciación celular, la información ajustada de los distintos requerimientos moleculares para el

correcto desarrollo de un tejido vital para el ser humano como es la piel.

A pesar de que aún existen muchos enigmas moleculares, el conocimiento acabado de cada molécula y la función de los distintos sistemas de la Unión Dermoepidérmica, permitirá ampliar los conocimientos fisiopatogénicos de diversas entidades dermatológicas, frecuentes en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Keith R., Watson J. *Biología Molecular de la Célula* Editorial Omega Barcelona. 1983 Capítulos N°6,10,12.
2. Briggaman R., Oalldor F., Wheler C. Formation and origin fo basal lamina and anchoring fibrils in adult human skin. *J Cell Biol* 51 1971, 384-390.
3. Bourlond A., Vandooren R., Deflorenne R :la membrane basale sous-épidermique:sa esturcture and ultraesturcture. *Arch Belg Dermatol Syphiligr* 1968. 24: 119-123.
4. Brody L. The modified plasma membranes of the transition and horny cells in normal human epidermis as revealed by electron microscopy. *Acta Dermatove.* 49 1969.128-13
5. Brody L An electron microscopic study of the fibrillar density in the normal stratum corneum. *J Ultraestruc Res.* 1970 30: 209-212.
6. Sornstein P., Kuskin D., Balian G., Davidson J. Crouch E. Organization fo extracellular proteins on the connective tissue cell surface:relevance to cell-matrix interactions in vitro and in vivo. Hynes R. Structural relations between fibronectin and cytoplasmic cytoskeletal. *Ann. NY Acad Sci.* 1998 312:93-105.
7. Eady RAJ., Babes, Blisters and basament membrane. From sticky molecules . *Cli Exp Derrnatol* .1988,12. 161-165.
8. Gilula N. Junctions between cells. In cell communication. R.P Cox ed. N. York wiley 1974, 1-29
9. Hynes R Structural relationships between fibroenctin and cytoplasmic cytoskeletal networks. In cytoskeletal Elements and plasma membrane organization G. Poste, Nicolson Eds. Vol 7, 1981, 100-137.
10. Hooper M., Subak J, Metabolic cooperation between cells. *Int Rev Cytol* 1981, 69: 45
11. Kobayasi T., Dermoepidermal Junction of normal skin. *J. Dermatol* 1978. 5:157-161.
12. Murphy G.: Histology of the skin: Lever's Histopathology of the skin. Editor: David Elder. First Edition 1997-5-51
13. Rouslahti E., Engvall E., Hayman E: Fibronectin and its relation to celtular structure and behavior. In *Cell Biology of Extracellular Matrix.* N. York Plenum 1982 ED Hay, Ed 295- 334
14. Susi F., Belt W. Kelly J: Fine structure of fibrillar complex associated with the basamente membrane in human oral mucosa. *J. Cell Biol.* 1997, 34:686-690
15. Yancey KB: Adhesion molecules: II Interaction of keratinocytes with epidermal basament membrane. *Pros. Dermatol* 1995,104:1008-1012.