

# Las células guardianes residentes de la piel y su papel en la respuesta inmune. Parte 2

*The resident guardians cells of the skin and their role in the immune response. Part 2*

**Julio E. Valdivia-Silva<sup>1,2</sup>, Mónica Maya-Pastén<sup>1</sup>**

## RESUMEN

*La piel constituye la primera barrera del Sistema Inmune contra potenciales patógenos y agentes nocivos externos. Evidencia importante sugiere que las células inmunológicas requieren de funciones conjuntas con los queratinocitos para alertar y ensamblar una respuesta inmune adecuada que incluye la formación del sistema de alerta denominado “inflammasoma”. Adicionalmente, nuevos fenotipos funcionales de células presentadoras de antígenos (APCs) en la piel como las células dendríticas han demostrado tener gran importancia en ensamblar la respuesta inmune incluso mayor que las células T circulantes.*

*Esta segunda parte se centra en describir la funcionalidad de los diferentes tipos de linfocitos T en la piel y las fallas de su regulación en algunas enfermedades cutáneas como la psoriasis.*

**PALABRAS CLAVE:** *inmunidad de la piel, linfocitos T cutáneos, psoriasis.*

DERMATOL PERU 2015; 25 (1): 29-34

## ABSTRACT

*Human skin is the first shield which provides essential protection of the human body from injury and infection. Important evidence reinforces the importance of keratinocytes as sensors of danger through alert systems such as the inflammasome and key components in the appropriate immune response. In addition, newly identified antigen-presenting cells (APCs), as dendritic cells, have demonstrated to have a key role of assembling the immune response even major than circulating T cells in skin. This part focuses on dissecting the functional role of T lymphocytes in skin in order to analyze their roles and interactions during health and disease such as psoriasis.*

**KEY WORDS:** *skin immunity, T lymphocytes, psoriasis.*

En la primera parte de esta revisión<sup>1</sup>, se mostró la importancia de la piel como el primer escudo y barrera inmunológica entre el cuerpo y el ambiente, así como el rol de algunos de los “guardianes residentes” que deben mantener mecanismos e interacciones adecuados para mantener la homeóstasis y una respuesta inmune efectiva en caso sea necesaria. De manera importante, nos enfocamos a evaluar las funciones inmunológicas descritas para células dendríticas (DCs) y queratinocitos, dando énfasis en el inicio de la respuesta inmune y roles durante la formación del inflammasoma. El inflammasoma, descrito también anteriormente, es un complejo multiproteico formado por moléculas intracelulares como pro-caspasa 1, PY-CARD o ASC (Proteína similar a partículas asociadas a apoptosis con dominio de reclutamiento para caspasas), un NLRP (NOD-like receptor) y en ocasiones pro-caspasas 5 u 11, que promueve la expresión de citocinas inflamatorias como interleucina -1 y -18 que llevan a la activación de procesos inflamatorios en respuesta a patógenos u otros agentes inflamatorios, además de que puede inducir procesos de

1. Chemokines Biology Research Laboratory, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México DF
2. Life Sciences Division, NASA Ames Research Center, Moffett Field, 94035, CA, USA.

muerte celular programada diferentes a la apoptosis, un proceso denominado piroptosis.

En esta segunda parte mostraremos el rol de las células T (LTs) y las interacciones entre estos guardianes residentes que podrían estar fallando para la aparición de estados patológicos como la psoriasis.

## LAS CÉLULAS T RESIDENTES DE LA PIEL

Una piel saludable contiene más de  $2 \times 10^{10}$  células T residentes que es aproximadamente el doble comparado a los linfocitos presentes en la sangre<sup>2,3</sup>. A pesar de ello, aunque es conocida su existencia desde hace más de 60 años, la importancia que tienen en la inmunología ha tomado mayor atención desde la década de los 80's. En esos años se demostró que existían una gran heterogeneidad de linfocitos T donde predominaba el  $\alpha\beta$  CD8+ memoria<sup>4,5</sup>. Los linfocitos T epidérmicos están distribuidos en la capa basal y suprabasal de los queratinocitos y frecuentemente muy cerca de las células de Langerhans<sup>5</sup>; mientras que en la dermis estas células se encuentran en grupos alrededor de las vénulas postcapilares y situadas generalmente en la zona dermo-epidérmica o adyacente a los apéndices cutáneos.

Tanto los linfocitos T CD4+ y CD8+ se encuentran en igual número y la mayoría de ellos son del tipo "memoria" que expresan el antígeno cutáneo asociado a linfocitos (CLA)<sup>6</sup>, el cual confiere cierta especificidad para residir en la piel (homing específico para la piel) y que fue adquirido gracias a un proceso conocido como "impresión" que involucra el contacto con DCs derivadas de tejidos y posiblemente células mesenquimales<sup>7</sup>. De manera interesante la vitamina D parece tener un rol clave en la guía de los LTs memoria a la piel al estimular la expresión del receptor de quimiocinas CCR10 cuyos ligandos, el CCL27 y CCL28, están expresados constitutivamente en la piel.<sup>8</sup>

Los tres tipos principales de LTs colaboradores ( $T_H$ ) -  $T_H$ 1,  $T_H$ 2 y  $T_H$ 17 - han sido encontrados en la piel en diferentes procesos fisiopatológicos. Por ejemplo, en infecciones cutáneas con microorganismos intracelulares los LTs  $T_H$ 1 producen IFN- $\gamma$  y linfotóxina que activan macrófagos con alta actividad contra esos organismos. En otros casos como la infestación por ectoparásitos, los LTs  $T_H$ 2 incrementan la expresión de histamina e IL-4 que activa vías de respuesta contra moléculas del parásito ocasionando una potente reacción inflamatoria. Aunque tradicionalmente el tipo de respuesta  $T_H$ 1 ha sido asociada a procesos autoinmunes mientras que la  $T_H$ 2 a procesos alérgicos, recientemente se ha demostrado que ambas respuestas pueden estar presentes en ambos procesos, además de que los LTs  $T_H$ 17 también se encuentran en ambos tipos de patologías<sup>9</sup> y juegan un

rol de primera línea de defensa contra varias infecciones bacterianas y fúngicas. De hecho, cuando la respuesta  $T_H$ 17 está suprimida debido a defectos genéticos como en el síndrome autosómico dominante Hiper-IgE hay mayor susceptibilidad a infecciones por micobacterias<sup>10</sup> y podría ser responsable de la candidiasis mucocutánea crónica<sup>11</sup>. En ambos casos las infecciones de la piel y mucosas son recurrentes y persistentes.

Como ya describimos anteriormente, un mecanismo importante y putativo de los queratinocitos contra microorganismos es la producción de IL-17, IL-22 y la sobre-regulación de la producción de AMP (péptidos antimicrobianos como catelicidinas y defensinas). De esta manera, las citocinas derivadas de los LTs  $T_H$ 17 pueden ser el vínculo entre las células inmunes y las epiteliales que optimiza la respuesta inmunológica contra patógenos en la piel. Recientemente, un subgrupo de LTs circulantes con un potencial especificidad hacia la piel que producen IL-22 pero no IL-17 ni IFN- $\gamma$  (llamados  $T_H$ 22) ha sido identificado<sup>12</sup>. Estas células fueron generadas eficazmente en la presencia de pDCs de manera dependiente a TNF- $\alpha$  e IL-6<sup>13</sup> y al parecer tienen un rol importante en la patogénesis de pacientes con dermatitis atópica donde fueron encontradas. El rol de estos LTs  $T_H$ 22 y su función en homeostasis y enfermedad continua siendo investigado.

## LOS LTs COMO GUARDIANES DE LA PIEL

Inicialmente enfatizamos la importancia de la circulación de las células inmunológicas entre la piel, tejidos periféricos y ganglios linfáticos para una reacción rápida ante cualquier desafío antigénico<sup>14</sup>. Sin embargo, recientemente se ha visto que los LTs residentes de la piel tienen roles más importantes que aquellos que podrían ser reclutados hacia la piel<sup>1</sup> (ver también Figura 1 de parte 1). Las células T memoria residentes en la piel están estratégicamente localizadas de manera que se convierten en la primera línea de defensa frente a un desafío antigénico secundario<sup>15</sup>. Ciertamente, cuando uno considera que más del doble de LTs se encuentran en la piel comparado al número de LTs de la sangre, además que el 98% de los LTs CLA+ residen en la piel<sup>3</sup>, es fácil entender que su importancia en la respuesta inmune cutánea bajo condiciones de salud y enfermedad tiene un rol preponderante<sup>3</sup>. Por ejemplo, las lesiones típicas de psoriasis se desarrollan espontáneamente en muestras sanas de pacientes con la enfermedad que fueron injertadas en ratones inmunodeficientes conocidos como ratones AGR (deficientes para los receptores de IFN tipo I y II y para el gen Rag2 que sirve para la recombinación genética de los receptores de células T)<sup>15</sup>. El desarrollo de estas lesiones psoriásicas en estos ratones sugiere que los LTs memoria

residentes presentes en el injerto son suficientes para el desarrollo de la enfermedad ya que el ratón carece de LTs maduros (por ausencia de Rag2). En un estudio posterior mostro que una proliferación exagerada o un mayor número de LTs dérmicos precedió el desarrollo de cambios similares a la psoriasis en la epidermis<sup>16</sup>. Esto sucedió solamente cuando los LTs entraron al compartimiento epidérmico, sugiriendo que la activación de células T y su expansión, además que su interacción con queratinocitos era requerida para el desarrollo de la enfermedad. La entrada de LTs en la epidermis requiere de la interacción entre la integrina  $\alpha 1\beta 1$  (VLA-1) expresada en los linfocitos T y el colágeno IV presente en la membrana del basamento, lo que constituye un punto crítico para la migración de los residentes *in situ*. Mayor evidencia de estos procesos se ha dado gracias a los estudios con infecciones por virus de Herpes Simple (HSV). Los LTs memoria residentes junto con los CD4+ mostraron ser activados directamente por las DCs resultando en la proliferación local antígeno-específica de LTs CD8+ memoria, sin necesidad de una migración al ganglio linfático<sup>17</sup>. Curiosamente, las células T memoria expresan CD103 y VLA-1 que les permite tener un control homeostático de proliferación y migración frente a un desafío patogénico.<sup>18</sup>

De esta manera la respuesta frente a un segundo desafío antigénico consistiría en tres fases: la primera dominada por los LTs memoria residentes, una segunda fase que involucra reclutamiento no específico de LTs memoria circulantes y una tercera fase que consiste en la migración de DCs antígeno específicas a ganglios linfáticos 24 a 48h después de la infección e involucra el homing específico a la piel por parte de LTs efectores previamente expandidos en los ganglios linfáticos de drenaje<sup>19</sup>. Definitivamente, el rol funcional de los LTs memoria residentes de tejidos en controlar la infección localizada y su rol en la patología de tejidos dan un nuevo enfoque en la búsqueda de blancos terapéuticos, los cuales actualmente están guiados en su mayoría a los LTs circulantes.

### GUARDIANES NO CONVENCIONALES EN LA PIEL: LTs $\gamma\delta$ Y LAS CÉLULAS NKT

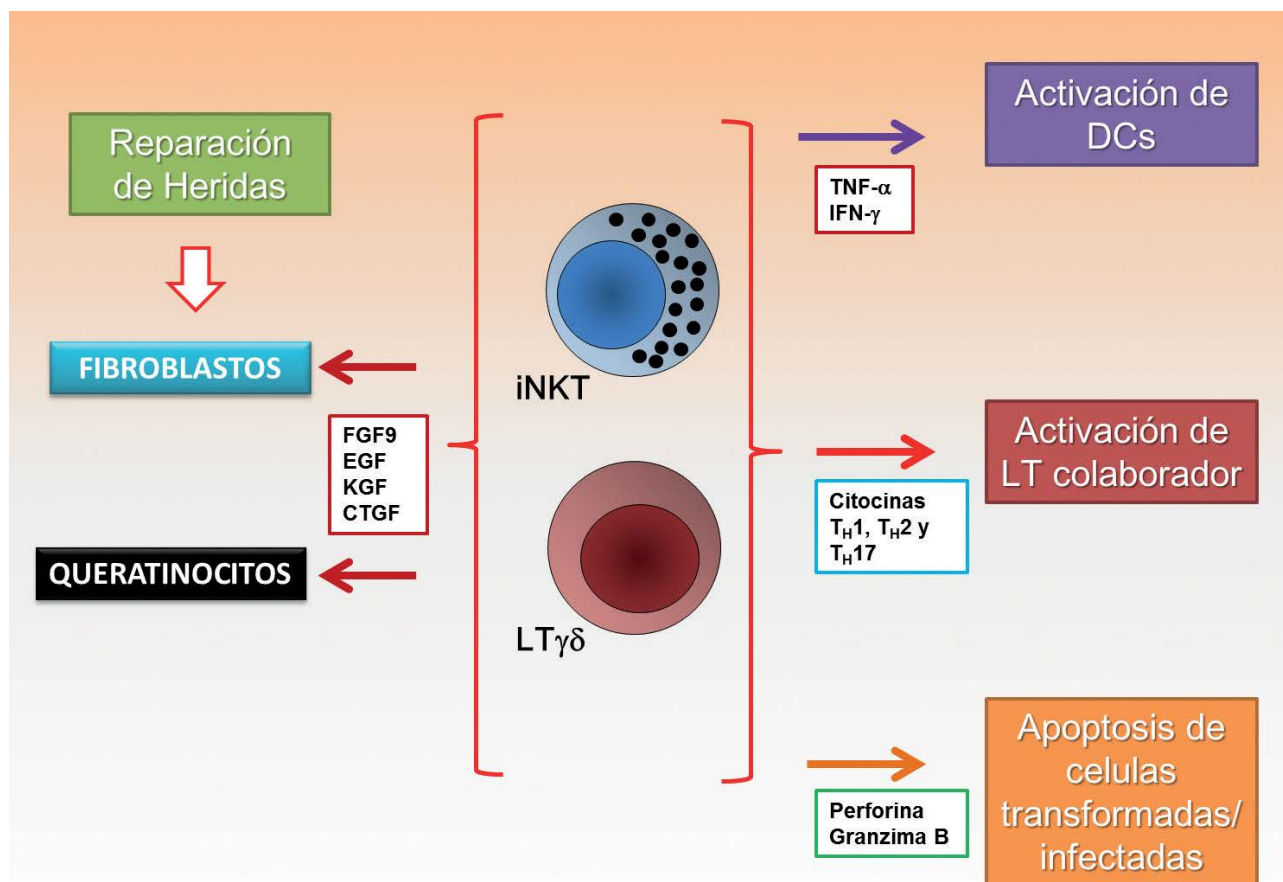
Los linfocitos T  $\gamma\delta$ <sup>20</sup> y las células NKT<sup>21</sup> constituyen tipos no convencionales de linfocitos T “innatos” (Figura 1). En la piel, los LT  $\gamma\delta$  humanos constituyen del 2 al 9% del total de LTs en la dermis y del 1-10% en la epidermis. En el ratón los LT dendrítico-epidérmicos V $\gamma$ 5+ (DETCs) constituyen el 90% de los LTs en la epidermis. Estas células reconocen antígenos restringidos a la epidermis (y timo) y regulan la inflamación de los LT  $\alpha\beta$  (convencionales).<sup>22</sup>

Las células T  $\gamma\delta$  residentes en la piel expresan el receptor NKG2D que reconoce una serie de ligandos como las secuencias polipeptídicas A y B relacionadas al MHC de tipo I (MICA y MICB en humanos o RAE1 en ratones) y que da señales co-estimuladoras que resultan en la muerte celular de la célula blanco<sup>23</sup>. De manera importante, estos ligandos están sobre-expresados durante estrés celular y en varios tumores incluyendo melanoma<sup>24</sup>. Adicionalmente los LT  $\gamma\delta$  de ratones han mostrado que no solamente tienen una función promotora de inflamación sino regulatoria a diferencia de las  $\alpha\beta$ , lo cual no ha sido completamente demostrado en humanos<sup>25</sup>. Lo que sí está demostrado es el incremento en su número en pacientes con melanoma, psoriasis, histiocitosis de células de Langerhans, lupus eritematoso cutáneo crónico, lepra y leishmaniasis cutánea, sugiriendo su rol en diversas patologías.

Se ha sugerido que los LT $\gamma\delta$  intraepiteliales V $\delta$ 1 altamente restringidos pueden responder rápidamente ante algún tipo de estrés de las células epiteliales controlando su integridad. Estos LT $\gamma\delta$  así como el resto de células de este grupo producen factores de crecimiento importantes en la reparación de heridas, como son el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), el factor 9 de crecimiento de fibroblastos (FGF9 o GAF), el factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF) y el factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF1)<sup>26</sup> (Figura 1).

La presencia de las células iNKT en la piel también ha sido de mucho interés en la inmunología. Estas células son un vínculo perfecto entre la inmunidad innata y la adquirida ya que poseen un receptor de célula T (TCR) pero de cadena invariante, y no tienen funciones como las NK (natural killer) con quienes mucha gente confunde. De manera interesante estas células reconocen glucolípidos bacterianos asociados al complejo tetramérico CD1d<sup>21, 27</sup> y parecen tener un rol en la psoriasis donde también se les ha encontrado incrementado en número. Aunque en la piel sana los queratinocitos expresan bajos niveles de CD1d, durante la psoriasis hay una inducción de la expresión de esta molécula en los queratinocitos yuxtapuestos al estrato corneo rico en glucolípidos<sup>28</sup>. Esto sugiere que los glucolípidos autoderivados presentados a los iNKT restringidos a CD1d podrían activar a los queratinocitos. De manera similar se ha visto una mayor expresión de CD1d en las iNKT presentes en dermatitis alérgica de contacto comparado con iNKTs de piel sana, y una alta expresión de IFN- $\gamma$  e IL-4 que son moléculas clave en la patología de esta reacción.<sup>29</sup>

Un estudio ha mostrado que las iNKT activadas con  $\alpha$ -galactoceramida pueden modular el tráfico de la piel a



**Figura 1.** Guardianes poco comunes en la piel.

Las células T y iNKT están involucradas en la inmunovigilancia de la piel. Ambas células son citolíticas liberando granzima B y perforina, ocasionando apoptosis de células infectadas o transformadas. Ellas activan a las DCs dérmicas para producir TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Además los LT producen factores de crecimiento esenciales para la reparación de heridas. Finalmente, ambos tipos celulares producen citocinas que son usualmente asociadas con los T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2 y T<sub>H</sub>17. CTGF= factor de crecimiento de tejido conectivo, FGF9= factor de crecimiento fibroblástico, KGF= factor de crecimiento del queratinocito.

ganglios linfáticos al inducir niveles altos sistémicos de TNF en un modelo animal de hipersensibilidad.<sup>30</sup>

Todos estos datos sugieren que estas células no convencionales juegan un rol preponderante en salud y enfermedad y conducen a nuevas interrogantes que tienen que ver con su regulación y el momento en que ellas entran en escena durante el proceso fisiopatológico.

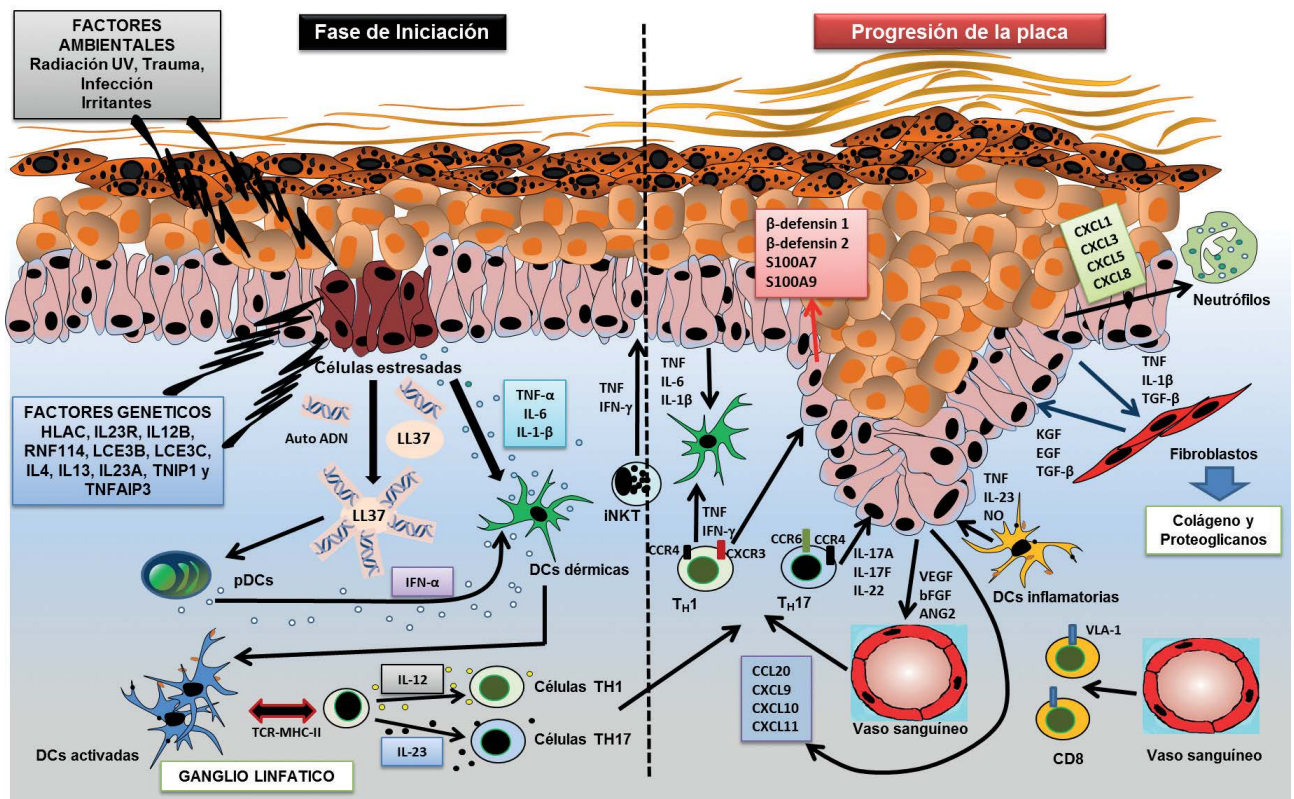
### GUARDIANES INMUNES DESREGULADOS: LA LECCIÓN DE LA PSORIASIS

Numerosos desordenes de la piel como psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis de contacto se han visto asociados con una desregulación de la respuesta inmune cutánea. Gracias a diversos modelos animales se ha podido dilucidar el rol de las diferentes células inmunes tratadas en esta revisión. De

esta manera enfocándonos en la psoriasis como un modelo de patología inflamatoria de la piel<sup>31</sup>, podemos extrapolar otros desordenes inflamatorios no solo cutáneos que como veremos comparten vías y mecanismos.

La psoriasis es una enfermedad de la piel que dura toda la vida y es caracterizada por placas bien delimitadas, escamosas y eritematosas. Estas lesiones son producidas por una respuesta inflamatoria crónica donde células efectoras del sistema inmune innato, como queratinocitos, pDCs y iNKTs, además de mediadores inflamatorios como LL37 e interferones tipo I han demostrado tener un rol importante en su generación<sup>32</sup>. Concomitantemente, evidencia clínica y experimental soportan el rol esencial de los LTs en la patogénesis de esta enfermedad, asociándola de manera tradicional como a otros desordenes autoinmunes, a una patología debida a una exacerbada respuesta tipo T<sub>H</sub>1<sup>33</sup>. Sin





**Figura 2.** Modelo de desregulación inmunológica en la psoriasis. Factores ambientales disparan la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos. En la fase de iniciación, queratinocitos estresados liberan su propio ADN que forma complejos con los AMPs (especialmente con la catelicidina LL37), lo cual activa pDCs para producir interferón-α (IFN-α). Los queratinocitos derivados de la Interleucina-1β (IL-1β), IL-6 y el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) y las pDCs derivadas de IFN-α activan DCs dérmicas. Las DCs dérmicas activadas migran a los ganglios linfáticos a presentar el antígeno desconocido a las células T nativas lo que promueve su diferenciación hacia células T colaboradoras 1 (TH1) y/o TH17. Las células TH1 que expresan el CLA y los receptores de quimiocina CXCR3 y CCR4, y las TH17 que expresan CLA y los receptores de quimiocina CCR6 y CCR4 migran por vía linfática y sanguínea hacia la dermis atraídos por las quimiocinas CCL20, CXCL9, CXCL10 y CXCL11, secretadas por el queratinocito, las cuales lideran la formación de la placa psoriática. Las células TH17 secretan IL-17A, IL-17F y IL-22, las cuales estimulan la proliferación del queratinocito y la liberación de β-defensina 1 y 2, S100A7 y S100A9, además de las quimiocinas atractoras de neutrófilos CXCL1, CXCL3, CXCL5 y CXCL8. Las DCs inflamatorias producen IL-23, óxido nítrico (NO) y TNF-α. En la unión dermo-epidérmica las células T memoria expresan el VLA-1 (integrina α1β1) unido a colágeno IV, permitiéndola entrada a la epidermis e incrementando la patogénesis. Una comunicación cruzada entre los queratinocitos produciendo TNF-α, IL-1β y el factor de crecimiento transformante-β (TGF-β), y los fibroblastos que producen el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento epidermoide (EGF) y TGF-β, contribuye a la reorganización tisular y al depósito de la matriz extracelular (como el colágeno y los proteoglicanos).

embargo, actualmente su patogénesis es una combinación de factores ambientales y genéticos que confieren una susceptibilidad a la enfermedad donde una desregulada respuesta inmune lidera los cambios celulares en la piel.<sup>34</sup>

Un componente genético importante para susceptibilidad a la enfermedad es el locus PSORS1 que está localizado en la región del MHC del cromosoma 6p21.<sup>35</sup> Adicionalmente un grupo de genes asociados a psoriasis se encuentran en diversas vías biológicas que incluyen la diferenciación de células epidermicas<sup>36</sup>, la señalización de NF-κB<sup>37</sup>, y respuestas tipo T<sub>H</sub><sup>37</sup>. De manera interesante, variantes en los genes asociados a la respuesta TH17 como IL-23A, IL-12B y IL-23R<sup>38</sup> han sido asociados con susceptibilidad a la

enfermedad, lo cual da soporte a la importancia del TH17 observado en la clínica y en la investigación.<sup>39</sup>

Algunos modelos actuales de la inmunopatogenia de la enfermedad (Figura 2) se enfocan en el escenario en el que las pDCs son activadas por autocomplejos de ADN y LL37 con interacción de células T<sub>H</sub>1 y T<sub>H</sub>17 con las DCs dérmicas residentes. En la dermis, la IL-12 y la IL-23 secretadas por las DCs dérmicas inducen la activación de LTs que liberan citocinas proinflamatorias T<sub>H</sub>1 y T<sub>H</sub>17. En la epidermis, LTs CD8+ VLA1+ contribuirían a la patogénesis al producir IFN-γ. El resultado del ambiente con IFN-γ, TNF-α, IL-17A e IL-22 afecta a los queratinocitos, incrementando su proliferación y estimulando la producción de mediadores

pro-inflamatorios como los AMPs, los cuales a su vez sostienen y amplifican el proceso inflamatorio crónico de la enfermedad y activan el inflamósoma.

## ALGUNAS CONSIDERACIONES

Los estudios de los guardianes residentes de la piel han incrementado el conocimiento del rol inmunológico de la piel y ha permitido entender procesos y mecanismos no esperados incluso por los queratinocitos.

Los roles importantes de las DCs y la presentación cruzada de antígenos derivados de patógenos así como los nuevos roles de los LTs residentes de tejidos para el mantenimiento de la homeostasis están ganando mayor soporte.

Aunque mucho del conocimiento que se tiene en este campo es hecho en modelos animales, la extrapolación de los roles de estos guardianes inmunológicos de la piel a la fisiopatología humana va a dar una visión más clara para el diseño de nuevos blancos terapéuticos que anteriormente no eran considerados en toda su magnitud real.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

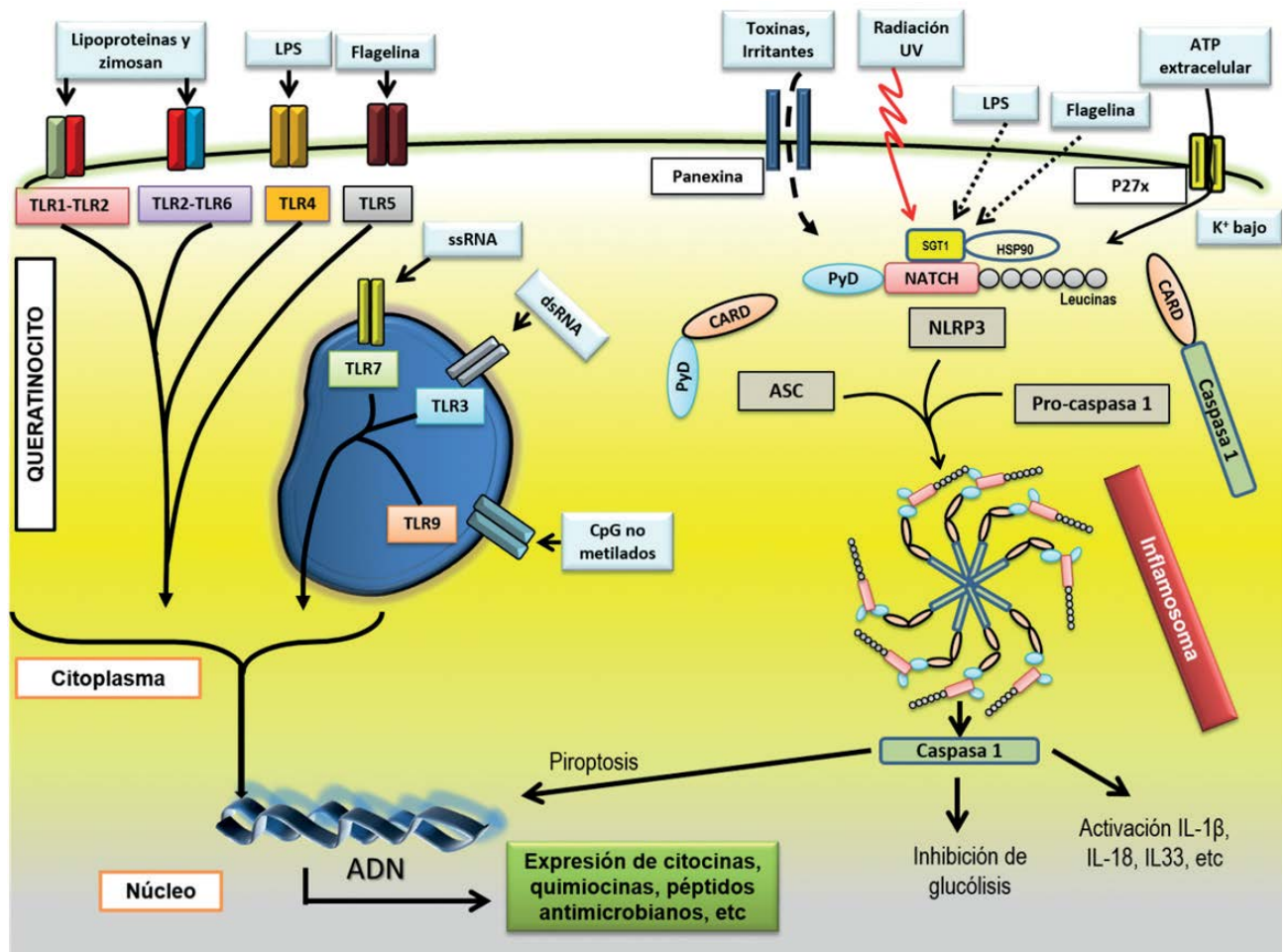
- Valdivia-Silva, J.E., Maya-Pastén, M. & Peña-Fernandez, J. Las células guardianes residentes de la piel y su papel en la respuesta inmune. Parte I. *Revista Dermatología Peruana* (in press) (2013).
- Schaerli, P., Ebert, L.M. & Moser, B. Comment on "The Vast Majority of CLA+ T Cells Are Resident in Normal Skin". *The Journal of Immunology* 177, 1375-1376 (2006).
- Clark, R.A. et al. The Vast Majority of CLA+ T Cells Are Resident in Normal Skin. *The Journal of Immunology* 176, 4431-4439 (2006).
- Bos, J.D. & Kapsenberg, M.L. The skin immune system Its cellular constituents and their interactions. *Immunology Today* 7, 235-240 (1986).
- Foster, C.A. et al. Human epidermal T cells predominantly belong to the lineage expressing alpha/beta T cell receptor. *The Journal of Experimental Medicine* 171, 997-1013 (1990).
- Bos, J.D. & Kapsenberg, M.L. The skin immune system: progress in cutaneous biology. *Immunology Today* 14, 75-78.
- Edele, F. et al. Cutting Edge: Instructive Role of Peripheral Tissue Cells in the Imprinting of T Cell Homing Receptor Patterns. *The Journal of Immunology* 181, 3745-3749 (2008).
- Sigmundsdottir, H. & Butcher, E.C. Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking. *Nat Immunol* 9, 981-987 (2008).
- Di Cesare, A., Di Meglio, P. & Nestle, F.O. The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis. *J Invest Dermatol* 129, 1339-1350 (2009).
- Milner, J.D. et al. Impaired TH17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 452, 773-776 (2008).
- Eyerich, K. et al. Patients with Chronic Mucocutaneous Candidiasis Exhibit Reduced Production of Th17-Associated Cytokines IL-17 and IL-22. *J Invest Dermatol* 128, 2640-2645 (2008).
- Trifari, S., Kaplan, C.D., Tran, E.H., Crellin, N.K. & Spits, H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from TH-17, TH1 and TH2 cells. *Nat Immunol* 10, 864-871 (2009).
- Duhen, T., Geiger, R., Jarrossay, D., Lanzavecchia, A. & Sallusto, F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 10, 857-863 (2009).
- Luster, A.D., Alon, R. & von Andrian, U.H. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol* 6, 1182-1190 (2005).
- Boyman, O. et al. Spontaneous Development of Psoriasis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ . *The Journal of Experimental Medicine* 199, 731-736 (2004).
- Conrad, C. et al.  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 13, 836-842 (2007).
- Wakim, L.M., Waithman, J., van Rooijen, N., Heath, W.R. & Carbone, F.R. Dendritic Cell-Induced Memory T Cell Activation in Nonlymphoid Tissues. *Science* 319, 198-202 (2008).
- Gebhardt, T. et al. Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus. *Nat Immunol* 10, 524-530 (2009).
- Woodland, D.L. & Kohlmeier, J.E. Migration, maintenance and recall of memory T cells in peripheral tissues. *Nat Rev Immunol* 9, 153-161 (2009).
- Hayday, A. & Tigelaar, R. Immunoregulation in the tissues by  $\gamma$ [delta] T cells. *Nat Rev Immunol* 3, 233-242 (2003).
- Kronenberg, M. TOWARD AN UNDERSTANDING OF NKT CELL BIOLOGY: Progress and Paradoxes. *Annual Review of Immunology* 23, 877-900 (2005).
- Boyden, L.M. et al. Skint1, the prototype of a newly identified immunoglobulin superfamily gene cluster, positively selects epidermal  $\gamma$ [delta] T cells. *Nat Genet* 40, 656-662 (2008).
- Colonna, M. Skin function for human CD1a-reactive T cells. *Nat Immunol* 11, 1079-1080 (2010).
- Girardi, M. et al. Regulation of Cutaneous Malignancy by  $\gamma\delta$  T Cells. *Science* 294, 605-609 (2001).
- Roberts, S.J. et al. Characterizing tumor-promoting T cells in chemically induced cutaneous carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 6770-6775 (2007).
- Toulon, A. et al. A role for human skin-resident T cells in wound healing. *The Journal of Experimental Medicine* 206, 743-750 (2009).
- Suzuki, Y. et al. Genetic Polymorphisms of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors Are Associated with Susceptibility to Psoriasis Vulgaris. *J Invest Dermatol* 122, 1133-1136 (2004).
- Bonish, B. et al. Overexpression of CD1d by Keratinocytes in Psoriasis and CD1d-Dependent IFN- $\gamma$  Production by NK-T Cells. *The Journal of Immunology* 165, 4076-4085 (2000).
- Gober, M.D., Fischelevich, R., Zhao, Y., Unutmaz, D. & Gaspari, A.A. Human Natural Killer T Cells Infiltrate into the Skin at Elicitation Sites of Allergic Contact Dermatitis. *J Invest Dermatol* 128, 1460-1469 (2007).
- Gorbachev, A.V. & Fairchild, R.L. Activated NKT cells increase dendritic cell migration and enhance CD8+ T cell responses in the skin. *European Journal of Immunology* 36, 2494-2503 (2006).
- Nestle, F.O., Kaplan, D.H. & Barker, J. Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 361, 496-509 (2009).
- Lande, R. et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 449, 564-569 (2007).
- Austin, L.M., Ozawa, M., Kikuchi, T., Walters, I.B. & Krueger, J.G. The Majority of Epidermal T Cells in Psoriasis Vulgaris Lesions can Produce Type 1 Cytokines, Interferon- $\gamma$ , Interleukin-2, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Defining TC1 (Cytotoxic T Lymphocyte) and TH1 Effector Populations: A Type 1 Differentiation Bias is also Measured in Circulating Blood T Cells in Psoriatic Patients. 113, 752-759 (1999).
- Lowe, M.A., Bowcock, A.M. & Krueger, J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445, 866-873 (2007).
- Capon, F., Munro, M., Barker, J. & Trembath, R. Searching for the Major Histocompatibility Complex Psoriasis Susceptibility Gene. 118, 745-751 (2002).
- de Cid, R. et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet* 41, 211-215 (2009).
- Nair, R.P. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- $\kappa$ B pathways. *Nat Genet* 41, 199-204 (2009).
- Zell, D., Hu, S. & Kirsner, R. Genetic Alterations in Psoriasis. *J Invest Dermatol* 128, 1614-1614 (2008).
- van der Fits, L. et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis. *The Journal of Immunology* 182, 5836-5845 (2009).

Autor correspondiente: Dr. Julio E. Valdivia-Silva MD, PhD.  
jvaldivias@iibiomedicas.unam.mx

Recibido: 15-12-14  
Aceptado: 10-01-15

**FE DE ERRATA**

En el artículo Las células guardianes residentes de la piel y su papel en la respuesta inmune. Parte 1 del Dr. Julio E. Valdivia-Silva, publicado en Dermatol Perú 2014, vol 24 (1). Página 21, no se aprecia bien el cuadro 2.



**Figura 2.** Los queratinocitos y la activación del inflamosoma.

Los guardianes centrales de la piel, los queratinocitos, pueden reconocer patrones asociados a patógenos (PAMPs) o patrones moleculares asociados a peligro (DAMPs) a través de diversos receptores como los Toll (TLRs); además de sensores de la maquinaria del inflamosoma. Los receptores NLR codificados por la familia de genes con dominios de unión a nucleótidos y con dominios ricos en leucina, también pueden detectar moléculas de daño y activar el inflamosoma.

El reclutamiento de un NLRP, ASC y pro-caspasa 1 lleva a la formación del complejo multiprotéico denominado inflamosoma. Muchos activadores inflamatorios generan hemicanales de panexina que permiten el contacto de agentes externos con los receptores NLR activándolos. El ATP extracelular también puede activar este receptor vía el canal iónico unido a ATP P2X7. La activación de NLR (NLRP3) consiste en la separación de su chaperona SGT1-HSP90. PYD= dominio de unión a pirina; NATCH= dominio de unión a nucleótidos; CARD= dominio asociado a apoptosis; ROS= radicales libres de oxígeno; HSP90= proteína de shock térmico 90; SGT1= proteína asociada a la ligasa de ubiquitina.