

Queratinización: Fisiología cutánea.

María Pires Rodríguez, Ada Brizuela, Ayezel Muñoz, Alexis Lara, Ana María Sáenz

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. maria_pires22@yahoo.com

Resumen:

En esta revisión se describen las características del queratinocito, las complejas modificaciones morfológicas que presenta para convertirse finalmente en un corneocito, así como la clasificación de las queratinas de acuerdo a su estructura molecular, localización y funciones, resultando de vital importancia conocer el tipo de queratina alterada y su relación con las diversas genodermatosis.

Palabras clave: piel, queratinización, genodermatosis.

Abstract:

In this revision we describe the characteristics of the keratinocyte, the complex morphological modifications it undergoes until it finally becomes a corneocyte, as well as the classification of keratins according to their molecular structure, location, and functions, concluding that the knowledge of the type of keratine altered and its relationship with the various genodermatoses was of vital importance.

Key words: skin, keratinization, genodermatosis.

Introducción

La piel funciona como un órgano complejo de defensa primaria que protege al huésped contra el medio ambiente, además de ser un órgano sensorial, excretor y regulador de la temperatura corporal. Sus propiedades de defensa son amplias y permiten la protección contra la radiación ultravioleta (UV), oxidantes, microorganismos y agentes tóxicos. Estas diferentes funciones de la piel están mediadas por unas o varias de sus tres principales regiones: la epidermis, la dermis y la hipodermis.⁽¹⁾

Durante el primer mes de la gestación, la primitiva epidermis monolaminar (capa germinativa ectodérmica) da lugar a una estructura embrionaria especializada: la *peridermis*, que cubre a la epidermis hasta que se produzca su queratinización, y después degenera. Las células peridérmicas están unidas entre sí por zonas de intenso contacto y sus caras apicales se encuentran sembradas en microvellosidades que más tarde, se transforman en grandes ampollas aisladas. Durante la queratinización epidérmica del segundo trimestre, las células peridérmicas se desprenden de la epidermis subyacente y son arrojadas al líquido amniótico pasando a formar parte del vermis caseoso.⁽²⁾

La estratificación de la epidermis comienza a las 8 semanas de gestación, con la formación de una capa intermedia situada entre la basal y la peridérmica; esta nueva capa es muy proliferativa y se le suman otras nuevas capas a lo largo de las siguientes semanas, de modo que a una edad gestacional de 22 a 24 semanas, la epidermis está integrada por 4 a 5 capas además de la peridermis en degeneración.^(2,3)

El proceso de queratinización epidérmica comienza entre la 22 a 24 semanas, se inicia por la cabeza, la cara, las palmas y las plantas. A las 24 semanas, el estrato córneo está compuesto por unas pocas capas de células queratinizadas. A medida que avanza su desarrollo, los contenidos de los queratinocitos superficiales se modifican y el número de capas aumentan. Al principio, solo se ve una pequeña cantidad de gránulos de queratohialina y cuerpos laminares en la capa de las células de la granulosa; la disolución de las organelas es incompleta en las escasas capas queratinizadas unidas transversalmente a la epidermis fetal. Este proceso madura a lo largo de las siguientes semanas con aumento del número de queratinocitos desprovistos de organelas, lo que lleva a la diferenciación final de las capas epidérmicas, que a la mitad del tercer trimestre son similares en su morfología a la piel del adulto.⁽²⁾

Una de las características fundamentales de la piel, es la epidermis estratificada y queratinizada. Como todos los epitelios, la epidermis se encuentra en un proceso constante de renovación; la proliferación se inicia con una célula madre y se produce principalmente en la capa basal. La diferenciación terminal comienza con los queratinocitos que salen de las capas suprabasales y termina con las células queratinizadas localizadas superficialmente, que están formadas en gran parte por fibras de queratina unidas a puentes de disulfuro, agregadas y enrolladas en una impermeable envoltura queratinizada. Las células madres epidérmicas interfoliculares residen en la base de columnas de células hexagonales organizadas designadas como *Unidades Proliferativas Epidérmicas* (UPE). La capa basal de cada UPE funcional está formada por una 10 células. Una única célula madre epidérmica se encuentra en el centro con *Células Amplificadoras del Tránsito* (AT) a su alrededor. En condiciones normales, la proliferación epidérmica se produce en la capa basal, y la salida de cada célula AT hacia la capa suprabasal está acompañada por su compromiso hacia la diferenciación terminal. Dentro del esquema "célula madre-célula AT-célula terminalmente diferenciada", la proliferación epidérmica se inicia con la división de una célula madre y luego se expande por divisiones subsiguientes de las células AT. La división de la célula madre puede ser *asimétrica* generando una célula madre inicial y una célula AT o *simétrica* produciendo dos células madres o una progenie de dos células AT.^(4,5,6,7) (Figura 1)

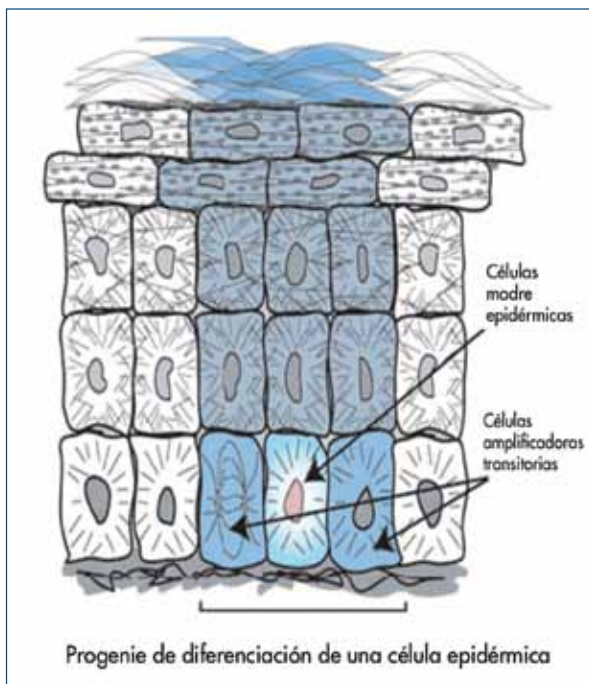


Figura 1. Unidad proliferativa epidérmica. Tomado de: Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. PNAS 2003; 100 (1): 11830-35.

La epidermis es una estructura que se renueva continuamente cada 40-56 días, tiene un espesor de 0.4 a 1.5mm, la mayor parte de las células que la constituyen son queratinocitos que están organizados en cuatro capas, denominadas según su posición o alguna propiedad estructural de sus células. Estas células se diferencian progresivamente a partir de las células basales proliferativas, adheridas a la membrana basal epidérmica, hasta las células terminalmente diferenciadas del estrato córneo queratinizado.^(5,6,8)

En esta revisión se describen las características del queratinocito, las complejas modificaciones morfológicas que presenta para convertirse finalmente en un corneocito, así como la clasificación de las queratinas de acuerdo a su estructura molecular, localización y funciones, resultando de vital importancia conocer el tipo de queratina alterada y su relación con las diversas genodermatosis.

QUERATINOCITO

El queratinocito es una célula derivada del ectodermo y es el principal tipo celular de la epidermis. El destino de estas células es contribuir a los componentes que forman la barrera epidérmica, como el estrato córneo. Por lo tanto, muchas de las funciones de la epidermis pueden derivarse del estudio de la estructura y desarrollo del queratinocito⁽⁹⁾. Está formado por 72 a 80% de agua y el resto son aminoácidos, principalmente cisteína.⁽⁵⁾

QUERATINIZACIÓN

La diferenciación del queratinocito (*queratinización*) consta de una serie compleja de modificaciones morfológicas y eventos metabólicos programados genéticamente y cuidadosamente regulados, cuyo punto final es un queratinocito muerto terminalmente diferenciado (corneocito) que contiene filamentos de queratina, proteínas de la matriz y una membrana plasmática reforzada por proteínas con lípidos asociados a su superficie.^(4,9,10) (Figura 2).

Durante el proceso de diferenciación, cada queratinocito basal, tras su proliferación, libera una célula hija que se sitúa en una posición suprabasal en la que generalmente presenta los aspectos morfológicos propios de las células del estrato espinoso. Este primer paso representa el inicio del proceso de diferenciación de los queratinocitos y supone un importante cambio morfológico. La célula espinosa recién formada no solo ha perdido el contorno casi cúbico de las células basales y su distribución en forma de una ordenada empalizada sino que presenta una forma globulosa. Su nueva denominación obedece a que posee numerosos desmosomas glucoproteicos situados en su membrana plasmática que actúan como eficaces puntos de anclaje con los queratinocitos contiguos situados a su nivel y en posición superior.^(4,11,12,13)

El recambio celular epidérmico requiere que las células espinosas se desplacen hacia la superficie cutánea, lo que supone que los desmosomas pierden momentáneamente su capacidad de conexión intercelular. Las células de estos tres estratos epidérmicos (capa basal, espinosa y granulosa), tienen su correspondiente núcleo además de todos los orgánulos citoplasmáticos que permiten una importante actividad metabólica. El final del proceso de diferenciación de los queratinocitos corresponde a su transformación en células corneas (corneocitos) con aspecto de láminas, generalmente hexagonales, en las que la membrana plasmática ha sido sustituida por una envoltura proteica densa, unida covalentemente (en su parte externa) a una empalizada de moléculas lipídicas. El citoplasma se ha convertido en una masa hidrófoba, formada por la conexión de una trama de fibras de queratinas con una importante proteína no queratínica denominada filagrina, que une los filamentos intermedios de la queratina y promueve la formación de puentes disulfuro entre los filamentos intermedios durante la diferenciación terminal de la epidermis. Ya en el estrato córneo superior, la filagrina es degradada hacia aminoácidos libres los cuales mantienen la hidratación epidérmica. ^(4,11,12,13) (Figura 2)

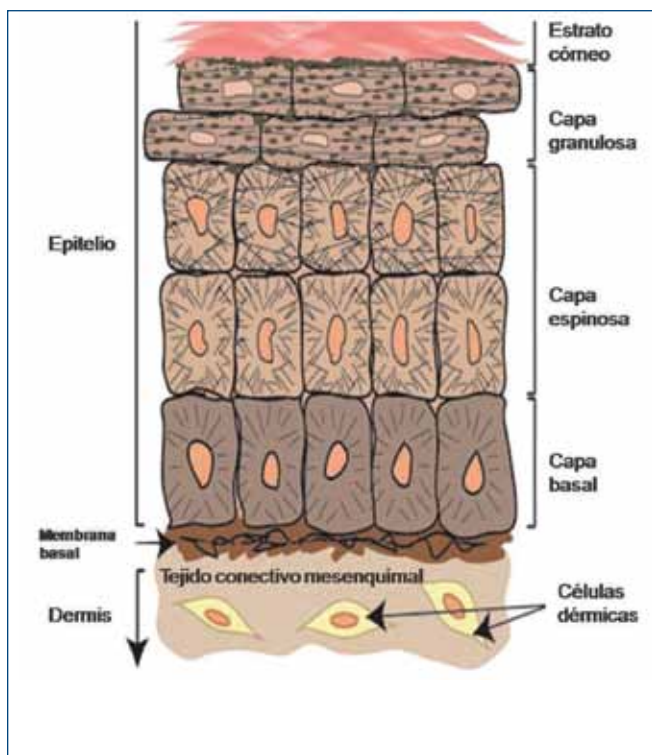


Figura 2. Unidad proliferativa epidérmica. Modificado por: Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. PNAS 2003; 100 (1): 11830-35.

El citoesqueleto de los queratinocitos basales está formado por diversas estructuras proteicas fibrilares entre las que se han identificado las siguientes estructuras: los microtúbulos, formados por protofilamentos de tubulina; los miofilamentos que favorecen la movilidad celular y los filamentos intermedios de queratina. Los microtúbulos son a su vez consecuencia de la agregación de diversas subunidades de tubulina α y tubulina β ; la ordenada condensación de 27 subunidades tubulares (que incorporan dineína como proteína asociada) formando un cilindro denominado centriolo. En las proximidades del núcleo celular se encuentran 2 centriolos, a partir de los que se generan los microtúbulos periféricos que forman el huso mitótico durante el proceso de proliferación de la célula. ⁽¹²⁾

QUERATINAS

Las queratinas (también conocidas como citoqueratinas) son proteínas estructurales que pertenecen a la superfamilia de los **filamentos intermedios** (FI). Tienen varios tamaños (40 a 70 Kd), son resistentes a la digestión por las pepsinas y tripsina proteasas e insolubles en álcalis, agua y solventes orgánicos, pero son solubles en soluciones que contienen agentes desnaturizantes tales como la urea. La secuencia del genoma humano reveló la presencia de 54 genes funcionales de las queratinas que codifican 34 queratinas epiteliales y 17 queratinas de pelo. Recientemente se propuso una revisión de la nomenclatura que incluye a las queratinas descubiertas por el comité de nomenclaturas de la organización de genes en humanos y ratones (*Human and Mouse Gene Organization Gene Nomenclature Committee*) y conserva la designación de las queratinas originalmente propuesta por Moll y col. ^(8,12,13,14)

Son clasificadas de acuerdo a su estructura molecular, características fisicoquímicas, células epiteliales donde se producen y el tipo de epitelio que las contiene. La homología de la secuencia y la subestructura génica revelan dos grupos diferentes de queratina de aproximadamente igual tamaño, designadas como genes de FI tipo I y tipo II, estando agrupados en los brazos largos de los cromosomas 17 y 12, respectivamente. ^(8,13,14) Esta designación se realiza de acuerdo al Punto Isoeléctrico (PI) y son: Tipo I (ácidas o subfamilia A) con rango de numeración 9-28 y Tipo II (básicas o subfamilia B) donde se encuentran de la 1-8 y 71-80; las tipo I tienen un PI de 4.9-5.4 y las tipo II tienen un PI de 6.5-8.5. ^(8,13)

Todas las queratinas presentan la estructura de dominio tripartito característica de las proteínas formadoras de FI. El dominio central es una hélice α extendida y caracterizada por repeticiones en heptadas de largo rango; este dominio central "rod" tiene 310 aminoácidos, flanqueados por secuencias muy variables en los dominios N-terminal y en la cola C-terminal. Dada su heterogeneidad en tamaño y estructura primaria, es de esperar que los dominios de la cabeza y la cola sean claves en la función diferencial y en la regulación de las proteínas de queratinas. ^(11,13)

DOMINIO DE LA CABEZA EN LA MOLÉCULA DE QUERATINA

Es una estructura globular no helicoidal que consiste en un número altamente variable de aminoácidos (50-100) todos con carga positiva que interactúan con otras moléculas (desmosomas). En las queratinas tipo II esta se subdivide en los subdominio E1, V1 y H1; en las tipo I contienen únicamente los subdominios V1 y E1. ^(11,13)

DOMINIO CENTRAL O ROD EN LA MOLÉCULA DE QUERATINA

Compuesto por 310 aminoácidos y consiste en cuatro subdominios 1A, 1B, 2A y 2B, los cuales están separados por las llamadas regiones de unión (L1, L12 y L2). En las tipo I (ácidas) todos los subdominios están cargados negativamente y en las tipo II (básicas) el subdominio 1B y 2A son negativos, el 2B neutro y el 1A positivo. ^(11,13)

DOMINIO DE LA COLA EN LA MOLÉCULA DE QUERATINA:

El dominio de la cola es globular y no helicoidal. En las tipos II se subdivide en 3 subdominios H2, V2 y E2. En los tipos I tales subdominios consisten en únicamente el V2 y E2. ^(11,13) La función de estos dominios y subdominios no es más que la unión de las moléculas de queratina en la formación de subunidades, tales como heterodímeros, tetrámeros y finalmente los filamentos de queratinas. El dominio central α helicoidal es suficiente para la formación del heterodímero o tetrámeros, pero el ensamblaje de los filamentos de queratina requiere de los dominios no helicoidales cabeza y cola. ^(11,13,15) (Figura 3)

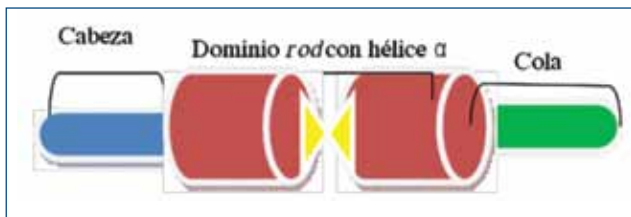


Figura 3. Representación esquemática de la estructura de dominio tripartita de las Queratinas. Tomado de: Miller S, Tien T, Coulombe P. Epidermal growth and differentiation. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. Textbook Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill Companies. Seventh Edition. 2008:375-383

En la capa basal, las células mitóticamente activas actúan como progenitoras y expresan K5 y K14 como su par principal de queratina, juntos con niveles más bajos de K15. El comienzo de la diferenciación coincide con la aparición del par K1/K10 por una sólida inducción transcripcional que se produce a expensas de los genes K5/K14. Por esto las queratinas K1/K10 se detectan fácilmente en la capa suprabasal más profunda de la epidermis⁽¹⁰⁾.

Estas queratinas son características de un patrón de diferenciación epidérmica y por consiguiente se denominan *queratinas específicas de la diferenciación o específicas de la queratinización*. ⁽¹³⁾

Junto con la sustancial incorporación de la queratina de los FI dentro de los queratinocitos, existe una especialización que permite a la epidermis construir una barrera muy efectiva y mecánicamente elástica: la Envoltura Queratinizada (EQ), el cual es un ensamblaje complejo de proteínas con uniones cruzadas covalentes que se forman por debajo de la membrana plasmática. Esta cubierta gruesa de 20nm es insoluble y estable, rodea la célula y contribuye a las propiedades fisicoquímicas del estrato corneo. Los principales constituyentes de las proteínas de la EQ son: la loricrina, la involucrina, la filagrina, la elafina, la cistatina A, la cornifelina, proteínas pequeñas ricas en prolina, proteínas S-100, las de envoltura tardía, proteínas desmosómicas y varias queratinas tipo II (K1, K2, K5). ^(8,11)

De acuerdo al tipo de queratina alterada podemos observar las diversas genodermatosis asociadas a dicha alteración, como las que se mencionan en la Tabla 1.

Tipo I	Tipo II	Expresión Tisular	Enfermedad Asociada
1	10	Queratinocitos Suprabasales	Eritrodermia Ictiosiforme Ampollar Congénita
1	9	Queratinocitos Suprabasales	Queratodermia palmoplantar Epidermolítica
2	10	Capas granulosa y espinosa	Ictiosis Ampollar de Siemens
5	14	Queratinocitos basales	Epidermólisis ampollar simple
6a	16	Queratinocitos palmoplantares	Queratodermia palmoplantar no epidermolítica focal

Tabla 1. Patrones de expresión de los genes de queratina y enfermedades asociadas con la queratina. Tomado de: Miller S, Tien T, Coulombe P. Epidermal growth and differentiation. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. Textbook Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill Companies. Seventh Edition. 2008:375-383

CONCLUSIONES:

- La piel funciona como un órgano de defensa que nos protege de las agresiones provenientes del medio externo e interno.
- El proceso de queratinización epidérmica tiene sus inicios entre la 22 a 24 semanas, comenzando por la cabeza, cara, palmas y plantas.

- El queratinocito es una célula derivada del ectodermo y es el principal tipo celular de la epidermis, los cuales contribuyen con los componentes que forman la barrera epidérmica.
- La diferenciación del queratinocito (queratinización) consta de una serie de modificaciones morfológicas y eventos metabólicos programados genéticamente, cuyo objetivo final es un queratinocito muerto (corneocito), el cual contiene filamentos de queratina, proteínas de la matriz y una membrana plasmática reforzada por proteínas y lípidos.
- Las queratinas son proteínas estructurales que pertenecen a la familia de los filamentos intermedios, las cuales se clasifican de acuerdo a su estructura molecular, características fisicoquímicas, células epiteliales donde se producen y el tipo de epitelio que las contiene. De acuerdo al tipo de queratina alterada podemos observar las diversas genodermatosis asociadas a dicha alteración.

Referencias Bibliográficas

1. Marcano M, González F. Barrera Cutánea. *Dermatol Venez* 2006;4:5-12.
2. Zurita E, Gallardo A, Cohen R, Ferreiro M. Embriología Cutánea. *Dermatol Venez* 2008;46:5-11.
3. Loomis C, Birge M. Fetal skin development. In: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, eds. *Textbook of Neonatal Dermatology*. Philadelphia: WB Saunders. 2001:1-17.
4. Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. *PNAS* 2003; 100 (1): 11830-11835.
5. Koster M. Making an Epidermis. *Ann N.Y. Acad. Sci* 2009;1170:7-10.
6. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. *Ann Rev Cell Dev Biol* 2006;22:339.
7. Webb A, Kaur P. Epidermal stem cells. *Front Bio* 2006;11:1031-1041.
8. Bloor B, Tidman N, Leigh I, Odell E, et al. Expression of keratin K2e in cutaneous and oral lesions. Association with keratinocyte activation, proliferation, and keratinization. *Am J Pathol* 2003;162:963-975.
9. Balasubramanian S, Eckert R. Keratinocyte proliferation, differentiation, and apoptosis-Differential mechanisms of regulation by curcumin, EGCG and apigenin. *Toxicol App Pharmacol* 2007;224:214-219.
10. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-Fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol* 2007; 127:998-1008.
11. Uitto J, Richard G, Mc Grath J. Diseases of epidermal keratins and their linker proteins. *Exp Cell Res* 2007;313:1995-2009.
12. Warskulat U, Reinen A, Grether-Beck S, Krutmann J, et al. The osmolyte strategy of normal human keratinocytes in maintaining cell homeostasis. *J Invest Dermatol* 2004;123:516-21.
13. Bragulla H, Homberger D. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J. Anat* 2009;214:516-559.
14. Schweize J. et al. New Consensus nomenclature for mammalian keratins. *J Cell Biol* 2006;174:169.
15. Miller S, Tien T, Coulombe P. Epidermal growth and differentiation. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Textbook Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill Companies. Seventh Edition. 2008:375-383.

SVDCD, ¿Cómo ser miembro?

Requisitos

1. Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad nacional o extranjera.
2. Llenar planilla respectiva.
3. Carta de Solicitud por escrito para el ingreso.
4. Carta de Presentación por tres Miembros Titulares.
5. Copia de Título de Médico.
6. Copia de Título de Dermatólogo.
7. Currículum.
8. Soporte de los documentos referidos en el currículum. (Anexar Artículo 8)

Para ascensos de Miembro Activo a Miembro Titular

1. Carta solicitando ascenso e indicando la fecha de ingreso como Miembro Activo.
2. Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)
 - Haber publicado dos trabajos sobre la especialidad como autor principal, o
 - Haber publicado tres trabajos como coautor, o
 - Haber presentado cuatro trabajos como autor principal en diferentes Reuniones Anuales.
 - Haber cumplido 100 horas crédito – dermatológicas en 3

años consecutivos.

- Presentar un trabajo de ascenso – Anexar el trabajo científico que será presentado en una Reunión Mensual.

Para ingresar como miembro Titular

- Llenar planilla respectiva.
- Solicitud por escrito para el ingreso como Miembro Titular, especificando que ingresa presentando un trabajo científico y el título del mismo.
- Presentación por tres Miembros Titulares.
- Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad Nacional o Extranjera.
- Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)
- Copia del título de médico.
- Copia del título de Dermatólogo.
- Soporte de los documentos referidos en el currículum.
- Anexar trabajo científico de ingreso que será presentado en una Reunión Mensual de la Sociedad Venezolana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Podrá descargar la planilla de inscripción entrando a www.svdvd.org.ve