

ROLUL CELULELOR LANGERHANS ÎN CARCINOMUL BAZOCELULAR ȘI ÎN MALIGNITATEA TEGUMENTULUI

C. ENĂCHESCU¹

¹Spitalul Universitar de Urgență „Elias” București

Cuvinte cheie: celule Langerhans, celule dendritice, imunoterapie, imunizare epicutanată

Keywords: Langerhans cells, dermal dendritic cells, immunotherapy, epicutaneous immunization

Rezumat: Celulele Langerhans, celulele dendritice dermale și grupul de celule dendritice din care fac parte, au ca activitate comună prezentarea de antigeni limfocitelor la nivelul ganglionilor limfatici unde acestea migrează. Celulele Langerhans stimulează funcția limfocitelor T citotoxice, iar celulele dendritice dermale ale limfocitelor B. Studii recente susțin ideea implicării celulelor Langerhans și a celulelor dendritice dermale în imunoterapia antitumorală, strategii terapeutice de imunizare epicutanate pentru carcinoamele pielii sunt promițătoare de succes.

Abstract: The Langerhans cells, dermal dendritic cells, and the group of dendritic cells, in which they are included, have as a common activity, the presentation of antigens in the lymph nodes where they are migrating to. The Langerhans cells stimulate the function of cytotoxic T lymphocytes, while the dendritic dermal cells, the function of the B lymphocytes. Recent studies mention the implication of Langerhans cells and of dermal dendritic cells in the antitumor immunotherapy with promising success in the epicutaneous immunization in the carcinoma of the skin

Celulele dendritice reprezintă un grup important de factori în sistemul imun. Alcătuit din subtipuri, dintre care cele mai bine cunoscute sunt celulele Langerhans (descoperite cu peste 140 de ani în urmă, descrise mai târziu de către Steinman și Cohn în 1973) și celulele dendritice propriu-zise menționate și cercetate mai recent. (1)

Celulele dendritice și în special celulele Langerhans au funcția de a procesa proteinele antigenice și de a prezenta peptidele imunogenice la suprafața celulelor prin complexe de histocompatibilitate clasa II, celulelor T, CD4+. (2)

Mai recent, s-a demonstrat că celulele Langerhans cooperează antigeni tegumentari exogeni, îi procesează, îi prezintă peptidelor antigenice și complexelor de histocompatibilitate, clasa I ale celulelor T, CD8+. (3)

Celulele dendritice joacă un rol important în tegument stimulând răspunsurile imune împotriva patogenilor exogeni tegumentari, dar și în menținerea toleranței periferice împotriva self-antigenelor din piele. (4)

Astfel, celulele Langerhans și celulele dendritice dermale sunt principalii activatori ai sistemului imun din piele, prezentând înșiși diferențe funcționale, primele generate de precursorii CD34+ stimulează răspunsul celulelor T, secundele induc secreția anticorpilor de către celulele B. (5)

Celulele Langerhans migrează în zonele ganglionare destinate limfocitelor T, iar celulele dendritice dermale se localizează în foliculii ganglionari cu limfocite B. (6)

Lipton (2000) clasifică celulele dendritice (CD) după localizare și funcții în următoarele tipuri: CD în zonele periferice (migratorii); celulele Langerhans în epiderm, cervix, vagin, esofag, stomac (prezentatoare de antigen); CD timice (în toleranța imună); CD interstițiale în organele parenchimatose, cu excepția creierului (în preluarea și prezentarea antigenelor); CD4 foliculare în centrul germinali ai organelor limfatice (în

prezentarea de antigene către limfocitele B și menținerea memoriei imunologice în aceste celule); dendrocitele din derm (cu funcții necunoscute). (7)

Celulele Langerhans și celulele dendritice iau naștere în maduva osoasă din celulele stem hematopoietice pluripotente, având progenitor comun (CD34) cu macrofagele.

Studii experimentale recente ce au folosit citokine stimulative TNF *alfa* ale progenitorilor din măduva hematogenă, sugerează că celulele dendritice au linie comună de origine cu granulocitele, dar în principal cu macrofagele. Aceasta, în pofida fenotipurilor de membrană distinctive și diferite ale celulelor dendritice, față de macrofage constau în nivele înalte ale factorilor de histocompatibilitate clasa II și a moleculelor de membrană CD1, CD83, p 55, S100.

Precursorii proliferativi ai celulelor dendritice, via celulele Langerhans, trec din măduvă în circulație într-un mod analog cu al monocitului. Din sânge, precursorii ies în țesuturi unde are loc proliferarea și diferențierea funcțională de celulele prezentatoare de antigen. (8)

Structura celulelor Langerhans prezintă un nucleu mare eucromatic (cu nucleoli mici) situat excentric, citoplasma prezintă un număr mare de mitocondrii, dar și frecvente organe citoplasmice ca: reticulul endoplasmic rugos, complex Golgi, rari lizozomi. Caracteristice în citoplasmă sunt granulele Birbeck (structuri pentalaminate în formă de rachetă de tenis) și o reacție enzimatică pentru ATP-ază. Tot caracteristice pentru aceste celule și întreg grupul de celule dendritice sunt prelungirile citoplasmice ce au determinat și denumirea acestora.

Funcțiile celulelor Langerhans și al grupului celular dendritic:

- în procesele imune
- în procesele autoimune
- în procesele inflamatorii

¹Autor Corespondent: C. Enăchescu, Spitalul Universitar de Urgență Elias, Bd. Mărăști nr.17, Sector 1 București, 011461, România, e-mail: catalin_enachescu@yahoo.com, tel +40723034834

Articol intrat în redacție în 28.10.2011 și acceptat spre publicare în 31.01.2012

ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2012; 2(1)84-86

d) în procesele maligne.

În procesele imune rolul celulelor Langerhans este cel mai bine precizat și cunoscut. Ele procesează antigeni și prezintă peptidele imunogenice complexelor majore de histocompatibilitate clasa II de pe suprafața celulară, moleculelor native CD4+ ale celulelor T și complexelor de histocompatibilitate clasa I către CD8+ ale limfocitelor T, care activate produc IFN-gamma având acțiune citotoxică. (9)

Printre ultimele și în prezent cea mai cercetată funcție a celulelor Langerhans - celule dendritice este cea legată de participarea lor antitumorală în tumori premaligne și maligne epidermale, respectiv în keratoza actinică, în carcinomul scuamocelular și bazocelular.

Keratoza actinică sau keratoza senilă, cea mai comună dermatoză precanceroasă, boala ce rezultă din expunerea prelungită la razele ultraviolete, poate să evolueze spre carcinom "in situ" sau carcinom scuamocelular. (10)

Carcinomul scuamocelular, relativ comun la nivelul tegumentului, are în general un mers progresiv, metastazează și adesea este cu sfârșit letal. Masele de keratinocite ce prezintă atipii celulare, ce merg de la celule bine diferențiate până la cele anaplastice trec în derm și apoi în ganglionii limfatici. (11)

Celulele Langerhans sunt izolate, neregulat amplasate în leziunile premaligne ale epidermului, localizate în stratul bazal și suprabazal, în timp ce în carcinomul scuamocelular ele sunt concentrate la periferia tumorii.

În ambele boli (keratoza actinică și carcinomul scuamocelular) numărul celulelor Langerhans-dendritice este mult scăzut, indicând o imunitate deficitară la nivelul tegumentului. (12)

Carcinomul bazocelular este o tumoră malignă comună a pielii, în creștere numerică în ultimele decade, apare în general pe suprafețele corpului expuse la soare și la pacienții cu leucodermie. Deoarece se dezvoltă în straturile bazale ale epidermului, formarea și evoluția tumorii influențează polimorfismul histofiziologic și chimic al carcinomului.

Aspectele histologice au un rol important în prognosticul bolii, în agresivitatea bolii, în posibila metastazare. Astfel, forma nodulară cea mai blândă ca agresivitate se remarcă printr-o creștere a numărului de celule Langerhans în epidermul adiacent tumorii, precum și creșterea numărului de celule dendritice în dermul subiacent al acestuia. În carcinomul bazocelular, multe celule Langerhans apar cu corpuri celulare rotunjite sau deformate. Dendritele lor sunt mai scurte sau complet absente. Apar variații accentuate ale activității ATP-azei. În sensul acestor modificări, unii autori au introdus termenul de "index dendritic", măsurat printr-un analizor de imagine.

Modificările structurale ale celulelor Langerhans în carcinomul bazocelular sugerează ideea că această tumoră poate să se dezvolte în zone în care morfologia și/sau activitatea celulelor imunogene a fost alterată. Aceste alterări histologice ar putea fi și uneori efectul celulelor maligne asupra morfologiei celulelor Langerhans.

Țesutul conjunctiv din apropierea carcinomului bazocelular apare aranjat în benzi paralele în jurul tumorii, discret infiltrat cu limfocite. (13)

Creșterea numărului de celule Langerhans în epidermul pericarcinomului de tip nodular, formă cu nivel scăzut de agresivitate, indică o rezistență imunologică crescută, limitând dezvoltarea tumorii și metastazarea ei.

Comportamentul celulelor Langerhans și a dendritelor dermale în carcinomul bazocelular, dar și în cel spinocelular, reflectă participarea acestor celule alături de citokine, interferon, factorul de necroză celulară (eliberate de aceste tipuri de celule) la răspunsul imun din piele în a stimula

funcția imunologică a limfocitelor T (CD4+) și a limfocitelor B(CD8+). (14)

Sistemul imunologic al pielii este compus pe lângă celulele Langerhans (principalii factori imunologici) și din alte celule (keratinocite, limfocite, macrofage), cărora unii autori le alătură granulocitelor. În compunerea sistemului imun sunt incluse substanțele chimice precum: imunoglobuline, citokine, complexe imune.

Bos și Kapsenberg sugerează denumirea de sistem imun (SIS), complexului imunologic celule+substanțele chimice secretate de acestea, iar McArdle și colaboratorii în același an 1986 susțin că procesul de oncogeneză tegumentară este mai specific în cazul carcinomului bazocelular în ceea ce privește densitatea, morfologia și răspunsul patologic față de alte tumori premaligne sau maligne epidermice precum carcinomul spinocelular, keratoza actinică, boala Bowen. (15)

Datelor acumulate, asupra rolului celulelor Langerhans și a celulelor dendritice dermale, li s-au alăturat și observații recente care menționează existența și a unui alt subset celular din acest grup dendritic, respectiv o populație celulară mai mică, localizată în dermul superior, cel al celulelor dendritice dermale langerin. În acest subset, celulele dendritice dermale exprimă markerul celular al celulelor Langerhans langerin CD207, un C-tip lecitin-receptor, prin care respectivele celule participă și ele la răspunsurile imune ale pielii, având însă o independență funcțională. (16)

Studiile "in vitro", în mai mare măsură, dar și cele "in vivo", menționează precis că celulele Langerhans sunt echipate cu mecanismele stimulatorii ale limfocitelor T citotoxice. Eficiența acestora în distrugerea celulelor maligne, amplifică investigațiile ce au în vedere strategiile de imunizare și de imunoterapie în cancer.

Celulele Langerhans și subsetul de celule dendritice induc răspunsuri antitumorale, care sunt cu atât mai puternice, cu cât capacitatea lor de migrare de la epiderm/derm către organele limfoide periferice este mai rapidă. Viteza cea mai mare de deplasare o au celulele Langerhans și mult mai redusă celulele dendritice dermale cu excepția celulelor langerin situate în dermul profund. Datorită prezenței markerului langerin aflat pe aceste celule, marker caracteristic celulelor Langerhans, cele două tipuri de celule dendritice au o intervenție mai accentuată în inducerea răspunsului imun antitumoral.

Strategiile de imunizare prin piele-noduli limfatici s-au dezvoltat foarte mult pe baza noilor cunoștințe experimentale și practice ale ultimelor cercetări, ce urmăresc implicarea celulelor dendritice în tratamentul tumorilor maligne.

Tratamentul, sub denumirea de imunizare epicutanată, urmărește activarea limfocitelor T și înarmarea lor cu putere de atac antitumoral. În mod normal, antigenii tumoralii sunt self-antigeni față de care sistemul imun are toleranță. Procedeele imunoterapeutice au drept scop să blocheze această toleranță și să atace celulele tumorale.

Creșterea densității numerice a celulelor Langerhans, la nivelul tumorii arată că celulele maligne produc un factor sau factori ce stimulează migrarea precursorilor celulelor Langerhans în epiderm, creșterea mitozelor celulelor imunogenice, reducerea migrării lor în ganglionii limfatici. (17)

Imunizarea epicutanată are ca alternativă fie folosirea de proteine-antigen sau antigeni conjugați cu anticorpi țintă. Ideea este de a ținti antigenul tumoral către celulele dendritice ale pacientului, de a-l depozita direct pe celulele Langerhans spre a induce răspunsurile limfocitelor T, CD4+ și CD8+ la nivelul ganglionilor limfatici. (18)

Peptidele sau protein antigenii sunt introduși fie direct pe pielea cu bariera ruptă, indusă prin aplicări repetate de benzi adezive pe tegument, fie pe pielea intactă. (19) Dar în

ASPECTE CLINICE

combinație cu adjuvanți precum toxina holerică sau cu liganzi ce conțin imiquimod (Aldara) sub formă de creme. (20)

Observațiile de până acum, prin aceste procedee, au menționat eficacitatea terapeutică în oprirea creșterii tumorilor maligne a carcinoamelor epidermice, în special.

Răspunsul stimulator mai puternic se obține prin conjugarea antigenului cu anticorpii atașat-specific pe suprafețele celulelor dendritice, conjugați țintă ce fac parte din familia receptorilor lectinei C.

Conjugații antigen-anticorp sunt de obicei administrați prin injecții intradermice.

Aceste strategii reprezintă însă, primii pași, promițători, în imunizarea epicutanată în care sunt chemate să activeze antitumoral celulele dendritice și în mod particular celulele Langerhans. Se sugerează că la nivelul tegumentului, acestea pot fi folosite cu succes pentru abordări terapeutice eficiente în tratamentul tumorilor maligne ale pielii.

novel population of langerin cell. *J Exp Med.* 2007;204:3147-3156.

17. Lucas AD, Holliday GM. Progressor but not regressor skin tumours inhibit Langerhans cell migration from epidermis to local lymphnodes. *Immunol.* 1999;97:130-137.
18. Tacke JP, de Vries JJ, Torensma R et al., Dendritic cell immunotherapy: From ex vivo loading to in vivo targeting. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:790-802.
19. Holzmann S, Tripp CH, Schmuth M. et al. A model system using trape stripping for characterization of Langerhans cells precursors in vivo. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1165-1174.
20. Rechtsteiner g, Wargen T, Osterloch P, et al, Cutting edge: priming of CTL by transcutaneous peptide immunization with imiquimod. *J Immunol.* 2005, 174,2476-2480.

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. Steinman R. M., Cohn Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. *J.Morphology, quantitation, tissue distribution. J Exp Med.* 1973;137:1142-1162.
2. Bennett CL, van Rijne, Jung S. et al. Inducible ablation of mouse Langerhans cells. diminished but fails to abrogate contact by hypersensitivity. *J Cell Biol.* 2005;169:569-576.
3. Stoitzner P, Tripp CH, Eberhardt A, et al. Langerhans cells cross-present antigens derived from skin. 2006, *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:7783-7788.
4. Waithman J, Allan RS, Kosaka H, et al. Skin-derived dendritic cells care mediate deletional tolerance of class I-restricted self-reactive T cells. *J Immunol.* 2007;179:4535-4541.
5. Flocher V, Sparber F, Tripp CH et al. Targeting of epidermal Langerhans cells with antigening proteins: Attempts to harness their properties for immunotherapy. *Cancer. Immunol. Immunother.* 2008;262:563-569.
6. Kibsen Pfennig A, Henri S, Dubois B. et al. Dynamics and function of Langerhans cell in vivo: Dermal dendritic cells colonize lymphnodes areas distinct from slower migrating Langerhans cells. *Immunity.* 2005;22:643-654.
7. Lipton J.M., Histiocytic disorders In *Ads Hoffmann et al. Hematology, Churchill- Livingosne.* 2000:783-795.
8. Romani N, Holzmann S, Tripp CH, et al, Langerhans cells-dendritic cells of the epidermis *APMIS* 2003;111:725-740.
9. Stroitzner P, Green LK, Yung JY et al. Tumor immunotherapy by epicutaneous immunization requires Langerhans cells. *J Immunol.* 2008;180:1991-1998.
10. Strathon SP, Dorr RT, Alberts DS. The state of the art in chemoprevention of Skin cancer. *Eur J Cancer.* 2000;36:1292-1296.
11. Kwa RE, Campana K, Moy RL, Biology of cutaneous squamous cell carcinoma *J Am Acad Dermatol.* 1992;26,1-5.
12. Shevchuk Z, Korobowicz E, Langerhans cells în premalignant and malignant skin Diseases. *Anales Universitatis Marie-Curie-Skladowska Lublin-Polonia* 2008, LXIII, 2/25;148-150.
13. Sexton M., Jones D.B., Maloney M.E. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of series of 1039 consecutive neoplasms. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990;23:118-126.
14. Frenca E, *Dermatologia Recife Bagacao.* 1999;19-23.
15. Bos JD, Kapsenberg ML, The immune System, *Immunol.Today.* 1986;7:235-240.
16. Bursch LS, Wang L, Igyarto B et al, Identification of an