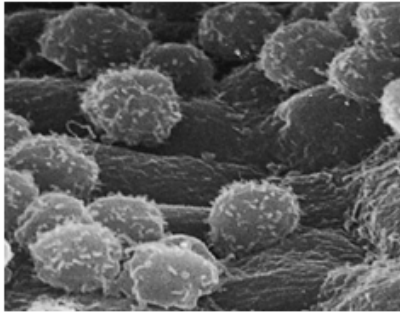


08 Moléculas de adherencia

F. Sánchez Madrid y R. González-Amaro

La adhesión intercelular y la de células con componentes de la matriz extracelular son fenómenos que tienen un papel clave en la organización general de los seres vivos multicelulares. La embriogénesis, la remodelación de tejidos, la cicatrización y la migración de células dependen de moléculas que se expresan en la membrana celular y que permiten la adhesión reversible y selectiva de los diversos elementos celulares entre sí y de éstos con los componentes de la matriz extracelular. Así, la integridad y organización general de los diversos tejidos y órganos de un individuo dependen de la adecuada interacción entre los elementos que los componen. A las moléculas que participan en estas funciones de interacción se les conoce como moléculas de adhesión celular. En la [figura 8.1](#) se muestra una imagen de linfocitos adheridos a endotelio vascular.

Fig.:8.1



Linfocitos adheridos a endotelio vascular.

Las moléculas de adhesión celular tienen un papel muy importante en la fisiología de las células inmunes: linfocitos, monocitos/macrófagos y granulocitos. Asimismo, estas moléculas son las responsables de la interacción que se establece entre las células del torrente sanguíneo y las células endoteliales y por lo tanto ejercen un papel clave tanto en fenómenos normales (por ejemplo el tráfico de

células linfoides y la hemostasia), como patológicos (por ejemplo inflamación, trombosis, metástasis de células tumorales). Una función de las moléculas de adhesión celular que es de gran importancia en el sistema inmune es la de permitir la interacción entre leucocitos, fenómeno indispensable en la generación de la respuesta inmune; asimismo, los fenómenos de citotoxicidad y de migración de leucocitos hacia sitios de inflamación dependen de interacciones celulares mediadas por moléculas de adhesión celular.

Las moléculas de adhesión celular son múltiples y se han clasificado en diversos grupos de acuerdo a semejanzas estructurales y funcionales. Estos grupos son denominados familias o superfamilias, dependiendo de cuán estrecha sea la similitud entre los diversos miembros de un grupo en particular. La mayor parte de las moléculas de adhesión celular se han incluido en las siguientes familias y superfamilias:

- Familia de las *selectinas*
- Familia de las *integrinas*
- Superfamilia de las *immunoglobulinas*
- *Mucinas*
- *Cadherinas*
- Otros receptores de adhesión.

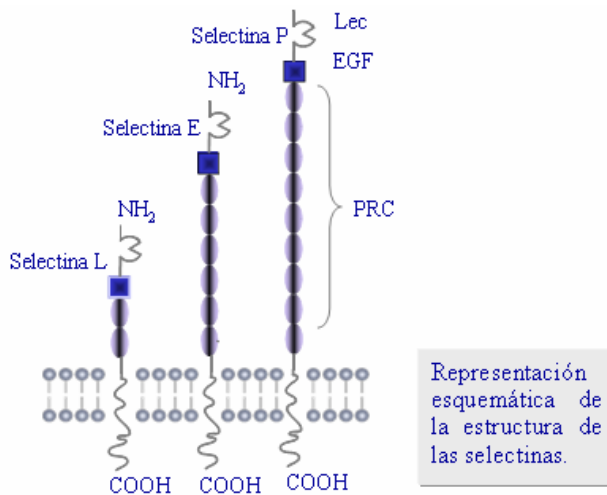
En el presente capítulo se expondrán las principales características de los receptores de adhesión que están involucrados en el fenómeno de migración leucocitaria. Las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas o de otras familias que no participan en fenómenos de migración leucocitaria son descritas en otros capítulos.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR.

Selectinas

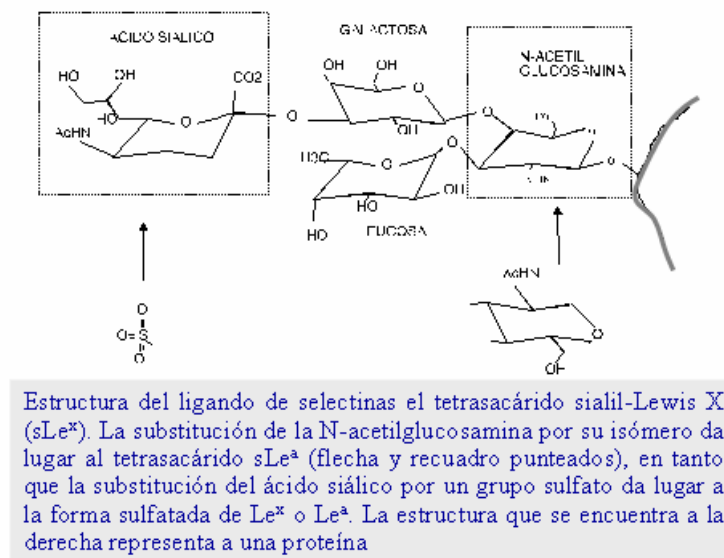
Las *selectinas* son receptores de adhesión que se caracterizan por poseer una estructura muy conservada, la cual incluye a un dominio tipo lectina, un dominio tipo factor de crecimiento epidérmico, dos o más dominios tipo proteína reguladora del complemento, una región transmembranal y una región intracitoplásmica corta en el extremo carboxilo terminal (Figura 8.2).

Fig.:8.2



Se han identificado a tres miembros de esta familia, los cuales corresponden a los antígenos de diferenciación leucocitaria CD62L (L-selectina), CD62P (P-selectina) y CD62E (E-selectina); estas tres moléculas reconocen y se unen, a través de su dominio tipo lectina, a diversos oligosacáridos, los cuales están usualmente conjugados con proteínas transmembranales. Los carbohidratos que parecen interactuar más fuertemente con las selectinas corresponden a las formas sializadas y fucosiladas del tetrasacárido Lewis x (sLe^x) y su isómero, Lewis a (sLe^a) (Figura 8.3).

Fig.:8.3



Según se describe posteriormente, las moléculas que interactúan con las selectinas poseen, en mayor o menor grado, este tipo de carbohidratos (Tabla 8.1).

TABLA 8.1
Tipos de selectinas y sus ligandos

CD	Nombre	Ligandos	Distribución celular
CD62L	Selectina L	sLe ^x , sLe ^a , GlyCAM-1	L, G
CD62E	Selectina E	Le ^x , sLe ^a	Ce
CD62P	Selectina P	sLe ^x , sLe ^a , PSGL-1	P

La *selectina L* (CD62L) se expresa constitutivamente en la membrana de granulocitos, monocitos y la mayoría de los linfocitos de sangre venosa periférica; al activarse estas células, la mayor parte de la selectina L es eliminada de la membrana mediante un mecanismo enzimático, el cual genera una forma soluble de la molécula, que es liberada al medio extracelular. La *selectina P* (CD62P) se expresa constitutivamente pero es almacenada en gránulos intracitoplásmicos de plaquetas y células endoteliales; al activarse estas células la selectina P es trasladada a la membrana plasmática, permitiendo la interacción con sus ligandos. Por último, la *selectina E* (CD62E) no se expresa *de novo* en células endoteliales, como consecuencia de la inducción de la expresión del gen correspondiente durante la activación celular; esta inducción es generalmente consecuencia del efecto de lipopolisacáridos bacterianos o de citocinas tales como interleucina-1 o factor de necrosis tumoral-alfa.

Mucinas como ligandos de las selectinas

Hasta el momento se han identificado con precisión a cuatro moléculas que interaccionan de forma específica con las diferentes selectinas, GlyCAM-1 (*Glycosylated-dependent Cell Adhesion Molecule-1*), CD34, MadCAM-1 (*Mucosal addressin Cell Adhesion molecule-1*) y PSGL-1 (*P Selectin Glycoprotein Ligand-1*). Estas moléculas pueden ser incluidas dentro de la familia de las mucinas ya que poseen una estructura extendida y están ricamente glicosiladas en residuos de serina y treonina (sitios de O-glicosilación). GlyCAM-1 se expresa preferencialmente en las células endoteliales cuboidales de las vénulas (*HEV o High Endothelial Venules*) de los ganglios linfáticos; esta molécula no posee una región transmembranal propiamente dicha y es posible que una proporción significativa de la misma sea secretada al medio extracelular. La molécula CD34 es un antígeno de diferenciación leucocitaria que se detecta en células hematopoyéticas inmaduras y células endoteliales; a diferencia de GlyCAM-1, la expresión de CD34 en endotelios no es restringida y se detecta tanto en células endoteliales planas como en cuboidales de diversos órganos y tejidos. Sin embargo, la función de CD34 como ligando de la selectina L depende de su adecuada glicosilación y sulfatación.

La molécula MadCAM-1 posee una región tipo mucina y tres dominios tipo inmunoglobulina, por lo que puede ser incluida también en la superfamilia de las Ig. MadCAM-1 se expresa en el endotelio cuboidal de los vasos sanguíneos de las placas de Peyer del intestino delgado y una variante de la misma (la cual es detectada con un anticuerpo denominado MECA 70) se detecta en las células endoteliales de los ganglios linfáticos mesentéricos. GlyCAM-1, CD34 y MadCAM-1 interaccionan en forma específica con la selectina L; como se expondrá posteriormente, MadCAM-1 interacciona también con la integrina alfa-4/beta-7. La molécula PSGL-1 se detecta principalmente en granulocitos y otras células mieloides; este receptor de adhesión corresponde a una molécula transmembranal homodimérica que parece interaccionar con gran afinidad con la selectina P.

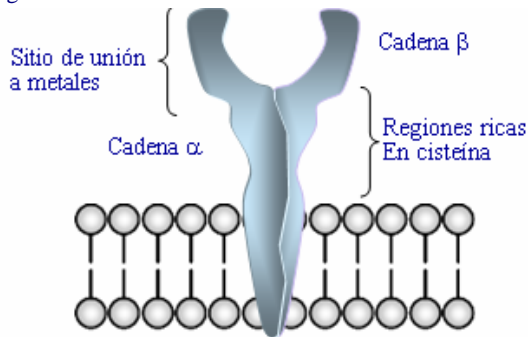
Se han identificado otros ligandos de selectinas. La molécula CLA (*Cutaneous Lymphocyte Antigen*) se expresa en una subpoblación de linfocitos y posee carbohidratos semejantes a la forma sializada de Le^x, los cuales conforman un determinante antigénico que es detectado con el anticuerpo denominado HECA-452; esta molécula interacciona con la selectina E y se detecta en forma preferencial en algunos linfocitos T de memoria. Además, recientemente se ha identificado una proteína (*ESL-1, E-selectin ligand*) en células mieloides con homología al factor de crecimiento de fibroblastos que actúa como un ligando adicional

para la selectina-E. El posible papel de otras moléculas que parecen interactuar con selectinas (por ejemplo, fragmentos de heparina o algunos glicoesfingolípidos) en la migración de leucocitos, deberá de dilucidarse a través de estudios futuros.

Integrinas.

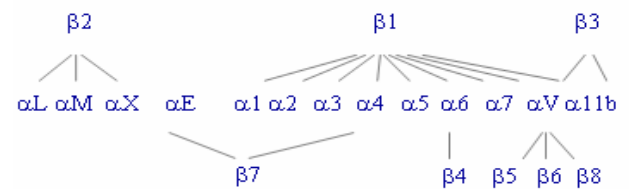
La familia de las integrinas comprende a un grupo amplio de moléculas heterodiméricas constituidas por dos subunidades polipeptídicas transmembranales denominadas cadenas alfa y beta (Figura 8.4). Las diferentes subfamilias de integrinas se forman de acuerdo a la cadena beta que poseen, la cual puede asociarse en una forma restringida con diferentes cadenas alfa. Hasta el momento se han identificado a 16 cadenas alfa y 8 cadenas beta, las cuales dan lugar a 21 integrinas diferentes (Figura 8.5).

Fig.:8.4



Representación esquemática de la estructura de las integrinas.

Fig.:8.5



Tipos de asociaciones entre las cadenas α y β de las integrinas más importantes

Las subfamilias que tienen un papel importante en los fenómenos de migración leucocitaria corresponden a las integrinas beta-1 (Tabla 8.2), beta-2 (Tabla 8.3), beta-3 (Tabla 8.4) y beta-7 (Tabla 8.5). Una proporción importante de las cadenas alfa y beta de integrinas corresponden a antígenos de diferenciación leucocitaria, pero usualmente solo las integrinas beta-2 son con frecuencia designadas con la nomenclatura correspondiente a esos antígenos (beta₂=CD18, alfa_L=CD11a, alfa_M=CD11b y alfa_X=CD11c).

Las integrinas beta-1 se expresan en la mayor parte de las células del organismo, con la notable excepción de los granulocitos; de éstos, solamente los eosinófilos expresan el heterodímero alfa-4/beta-1, en tanto que en los basófilos y los neutrófilos es indetectable la presencia de estas integrinas. Por otra parte, los linfocitos expresan diversas integrinas beta-1 y algunas de éstas incrementan significativamente su expresión días después de que estas células se han activado; por esta razón, estas moléculas se han denominado también como antígenos de activación tardía de linfocitos o moléculas VLA (*Very Late Activation antigens*)

TABLA 8.2			
Principales miembros de las integrinas β_1 y sus ligandos			
CD	Nombre	Ligandos	Distribución celular
CD49a/CD29	VLA-1 α_1/β_1	Lm, Col	Leu act., Fib.
CD49b/CD29	VLA-2 α_2/β_1	Lm, Col	Leu act., Pla
CD49c/CD29	VLA-3 α_3/β_1	Lm, Col, Fn	Leu act., C. epider
CD49d/CD29	VLA-4 α_4/β_1	Fn, VCAM-1, α_4	Lin, Mo, Eo, Cm
CD49e/CD29	VLA-5 α_5/β_1	Fn	Pla, Lin, Mo
CD49f/CD29	VLA-6 α_6/β_1	Lm	Pla, Mo
- /CD29	α_7/β_1	Lm	Cm
- /CD29	α_8/β_1	ND	C. epi, Neuronas, Cm
- /CD29	α_9/β_1	Vn	ND
- /CD29		Vn, Fn	C. epi, Neuronas

Las integrinas beta-2 se denominan también integrinas leucocitarias debido a que se expresan preferencialmente en células mieloides (granulocitos y monocitos); sin embargo, la molécula LFA-1 (α_L/β_2) se expresa tanto en células mieloides como linfoides.

TABLA 8.3			
Principales miembros de las integrinas β_2 y sus ligandos			
CD	Nombre	Ligandos	Distribución celular
CD11a/CD18	LFA-1 α_L/β_2	ICAM-1, 2, 3	Leu
CD11b/CD18	Mac-1 α_M/β_2	ICAM-1, Fb, iC3b	PMN, Mo, Cél NK
CD11c/CD18	gp150,95 α_X/β_2	Fb, iC3b	Mo, Cél NK, PMN
CD11d/CD18	α_D/β_2	ICAM-3	Macrófagos

Por último, los 2 miembros de la subfamilia de las integrinas beta-7, los heterodímeros α_4/β_7 y α_E/β_7 se expresan principalmente en linfocitos que se localizan preferencialmente en las placas de Peyer, lámina propia y el epitelio intestinal.

TABLA 8.5			
Principales miembros de las integrinas β_7 y sus ligandos			
CD	Nombre	Ligandos	Distribución celular
CD49d/ -	α_4/β_7	MadCAM-1, Fn, VCAM-1	Lin, Lie
- / -	α_E/β_7	Cadherina E	Lie

Las cadenas α de las integrinas corresponden a glicoproteínas cuyo peso molecular (120-180 kD) es mayor que el de las cadenas β (90-110 kD), a las cuales están asociadas en forma no covalente. En su extremo amino terminal, estas cadenas α poseen 7 u 8 regiones homólogas (*dominios* tipo integrina), de las cuales 3 ó 4 pueden unir cationes divalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+}). Como se expondrá posteriormente, la presencia de estos cationes ejerce un papel clave en la función adherente de las integrinas. Las cadenas β son glicoproteínas transmembranales que poseen regiones muy conservadas en la porción extracelular, las cuales parecen formar parte del sitio de interacción con el ligando. Estas cadenas también poseen regiones ricas en cisteína, a partir de las cuales se forman puentes disulfuro intracatenarios, uno de ellos con la región amino terminal de la cadena polipeptídica. El sitio de combinación con el ligando está formado por regiones de las dos cadenas polipeptídicas, aunque es

conveniente mencionar, que la especificidad de la interacción con el ligando está determinada principalmente por la cadena alfa.

TABLA 8.4
Principales miembros de las integrinas β_3 y sus ligandos

CD	Nombre	Ligandos	Distribución celular
CD51/CD61	α_V/β_3	Vn, Fn	CE, Pla
CD41/CD61	gpIIb/IIIa, α_{IIb}/β_3	Fn, Vn, FvW, Fb	Pla
- /CD61	α_9/β_3	Vn, Fb, FvW	ND

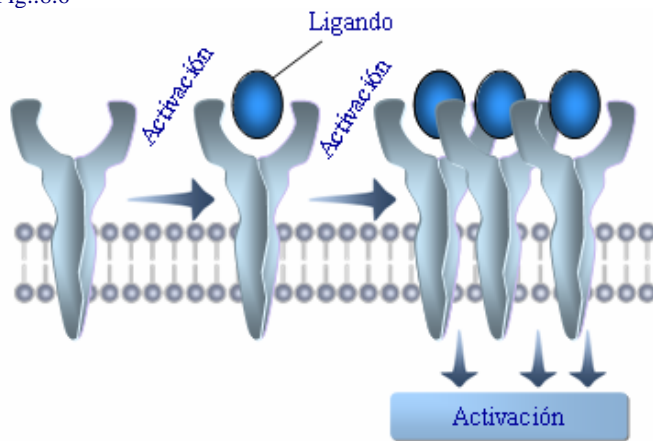
Ligandos de las integrinas

Las integrinas β_1 interactúan principalmente con componentes de la matriz extracelular (colágeno, laminina, fibronectina) (Tabla 8.1); estas diferentes integrinas pueden interactuar con el mismo ligando (por ejemplo, colágeno ó fibronectina), reconociendo el mismo sitio (por ejemplo., la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp o RGD es reconocida tanto por α_3/β_1 como por α_5/β_1) o con sitios diferentes (el heterodímero α_2/β_1 reconoce la secuencia Asp-Gly-Glu-Ala o DGEA en el colágeno tipo I). La integrina α_4/β_1 o VLA-4 interactúa también con un receptor de adhesión de la familia de las Ig, la molécula VCAM-1, que es expresada principalmente por células endoteliales activadas. Por otra parte, las integrinas leucocitarias o β_2 interactúan principalmente con las moléculas de adhesión intercelular (ICAMs), factores de complemento y fibrinógeno; en particular, el heterodímero α_L/β_2 (LFA-1) interactúa con ICAM-1, -2 y -3, en tanto que α_M/β_2 (Mac-1, CR3), lo hace solo con ICAM-1. La recién identificada integrina α_D/β_2 interactúa preferentemente con ICAM-3. Hasta el momento no se ha encontrado que α_X/β_2 (CR4) interactúe con alguna de las moléculas de adhesión intercelular. Por otra parte, la integrina α_4/β_7 interactúa con baja afinidad con VCAM-1 y también con MadCAM-1. En estudios recientes, se ha descrito que tanto α_4/β_7 , como α_4/β_1 son capaces de interactuar con cadenas α_4 aisladas, sugiriendo que estas moléculas pueden interactuar entre sí mismas.

Las integrinas tienen la capacidad de modificar en forma rápida y reversible su avidéz por su o sus ligandos. Esta capacidad está relacionada con dos fenómenos, cambio en la conformación de la integrina que incrementa su afinidad por el ligando y agrupamiento de las integrinas en un sitio determinado de la membrana celular, lo que permite interacciones ligando-receptor múltiples y estables. Esta transición reversible en la avidéz permite que una célula pueda interactuar de forma dinámica con otras células o con componentes de la matriz extracelular, lo cual es importante en los fenómenos de migración celular. Esta característica funcional de las integrinas contrasta con la de otras moléculas de adhesión celular; por ejemplo., las cadherinas en condiciones fisiológicas poseen una avidéz alta y constante por su ligando, lo cual tiene como consecuencia que las interacciones celulares mediadas por éstas sean en general estáticas y no relacionadas con motilidad celular.

Integrinas y afinidad celular

Fig.:8.6



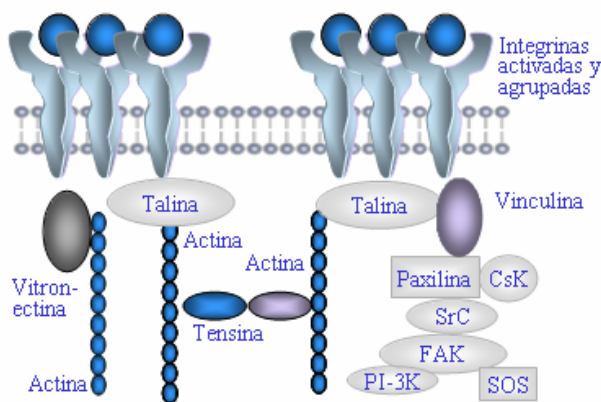
Proceso de incremento en la afinidad de una integrina por su ligando tras la activación, así como su reagrupamiento en la membrana.

membrana celular, que influye en forma importante en la fuerza de interacción de estas moléculas con su ligando, parece ser consecuencia principalmente de modificaciones en el citoesqueleto, lo cual ocurre también como resultado de señales intracelulares generadas durante la activación celular. Así, la fuerza de interacción de las integrinas con sus ligandos depende principalmente de dos factores, el estado conformacional del heterodímero y su densidad y localización topográfica en la membrana celular; a su vez, estos dos factores están en íntima relación con el fenómeno de activación celular (Figura 8. 6).

La afinidad de las integrinas puede ser regulada por factores fisiológicos y no fisiológicos. Entre los primeros, el fenómeno principal que se ha relacionado con el incremento en la afinidad de las integrinas es la activación celular; así, los diversos factores que intervienen en la activación leucocitaria (antígenos, productos bacterianos, citocinas, etc.) inducen indirectamente el cambio en la conformación de integrinas y el incremento en su afinidad por el ligando. El mecanismo molecular íntimo que induce la activación de las integrinas está aún por dilucidarse. Por otra parte, el cambio en la localización topográfica de las integrinas en la

Como se mencionó anteriormente, la presencia de cationes divalentes influye notablemente sobre el estado conformacional de las integrinas. Se ha encontrado que la presencia de Ca^{2+} inhibe la activación de estas moléculas, en tanto que el Mg^{2+} y el Mn^{2+} la favorecen. De hecho, el Mn^{2+} a concentraciones altas (que no es hasta el momento claro que se consigan normalmente *in vivo*) es capaz por sí mismo de inducir la activación de integrinas beta-1.

Integrinas y transmisión de señales



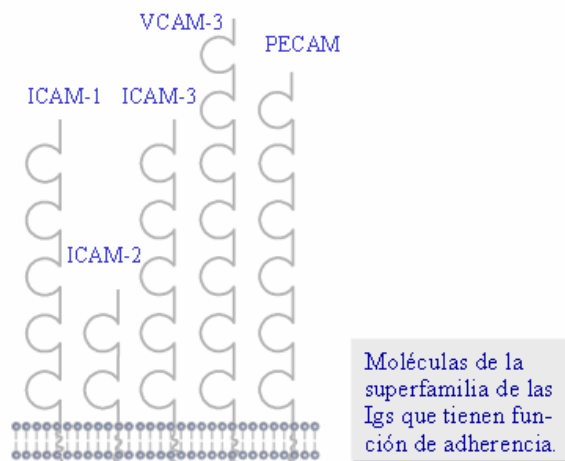
Interacciones entre las cadenas beta de las integrinas y proteínas del citoesqueleto y otras moléculas.

Las integrinas poseen una región intracitoplásmica relativamente corta que por sí misma no genera señales de activación. Sin embargo, es evidente que la interacción de las integrinas con sus ligandos resulta en la generación de señales que son de importancia en la activación, diferenciación y proliferación celular. Lo anterior se explica por el hecho de que la porción intracelular de las integrinas está asociada con diversos componentes del citoesqueleto. Las integrinas muestran una localización preferencial en ciertas regiones de la membrana denominadas complejos de adhesión focal; en estos sitios, la porción intracelular de las integrinas se asocian con las proteínas talina y

actinina-alfa, las cuales a su vez interaccionan con otros componentes del citoesqueleto tales como vinculina, paxilina, tensina y actina (Figura 8.7). A estos complejos de adhesión focal se asocian también diversas proteínas intracelulares involucradas en la generación de señales de activación tales como la cinasa de adhesiones focales o FAK (*Focal Adhesion Kinase*), proteína-tirosina cinasas (Src, Csk), cinasas de serina/treonina (PKC o proteína cinasas C), cinasas de fosfolípidos (PI-3K, PIP-5 cinasa) y posiblemente GTPasas de bajo peso molecular (Ras, Rho). La activación de estas enzimas induce a su vez la activación de otras enzimas (fosfolipasa C, MAP cinasa), lo que finalmente resulta en fenómenos tales como la reorganización del citoesqueleto o la inducción de la expresión de diversos genes. Es necesario mencionar aquí que las señales intracelulares generadas a través de las integrinas pueden tener un efecto sinérgico con las inducidas a través de otros receptores celulares y que en conjunto resultan finalmente en activación, proliferación y diferenciación celular. Por tanto, las integrinas participan activamente no solo en fenómenos de adhesión celular sino que también están involucradas en otra serie de fenómenos clave en la fisiología celular. De lo anterior, se puede concluir que las integrinas efectivamente sirven como una vía de integración (de ahí su nombre) entre el medio intra y extracelular.

Superfamilia de las inmunoglobulinas.

Fig.:8.8



Algunos miembros de la superfamilia de las Ig (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 y PECAM) están implicados en fenómenos de adhesión de leucocitos a células endoteliales y su subsiguiente migración. El receptor de adhesión ICAM-1 interviene además en fenómenos de co-estimulación de células inmunes y de adhesión entre leucocitos y entre éstos y células diana (fenómenos de citotoxicidad). Otros miembros de la superfamilia de las Ig tienen también un papel importante en la adhesión inter-leucocitaria, generación de señales de co-estimulación (por ej. ICAM-3, CD2, etc.) en la interrelación de las células presentadoras de antígenos y los linfocitos, pero no participan de forma importante en

la migración leucocitaria (Figura 8.8 y Tabla 8.6).

TABLA 8.6 Miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas con función de adherencia			
CD	Nombre	Ligando	Distribución
CD2	LFA-2	LFA-3	Linfocitos
CD54	ICAM-1	LFA-1	Leu y CE
DC102	ICAM-2	LFA-1	CE y P
CD50	ICAM-3	LFA-1	Linfocitos
CD106	VCAM-1	VLA-4	CE
CD31	PECAM-1	CD31	P, Leu, CE,

Moléculas de adhesión intercelular (ICAMs)

Las moléculas de adhesión intercelular (ICAMs) involucradas en la interacción leucocito-endotelio corresponden a glicoproteínas que poseen dos (ICAM-2) o cinco (ICAM-1) dominios tipo inmunoglobulina, una región transmembranar y una porción intracitoplásmica corta. Los dos dominios más extracelulares son lo que determinan la interacción de ICAM-1 y -2 con la integrina leucocitaria LFA-1 (α_L/β_2), en tanto que la interacción de ICAM-1 con el heterodímero α_M/β_2 parece estar mediada por el tercer dominio de esta molécula. La porción intracelular de las moléculas de adhesión intercelular posee residuos de serina, treonina y tirosina, los cuales son fosforilados durante la activación celular. Al igual que en el

caso de las integrinas, los ICAMs están asociadas al citoesqueleto y participan, al interactuar con su ligando, en la generación de señales intracelulares de activación.

Receptor de adhesión ICAM-1 (CD54). Este receptor se puede detectar en diversas células del organismo (leucocitos, queratinocitos, células endoteliales, etc.). En condiciones basales, la mayor parte de estas células muestran una expresión débil o nula de ICAM-1, pero bajo condiciones de activación celular, tanto células leucocitarias como endoteliales presentan una fuerte expresión de esta molécula.

Receptor de adhesión ICAM-2 (CD102). En contraste con lo anterior, ICAM-2 (CD102) muestra un patrón de expresión más restringido (células endoteliales, algunos leucocitos, plaquetas) y su nivel de expresión no se modifica con la activación celular. Se ha encontrado que LFA-1 interactúa con mayor afinidad con ICAM-1 que con ICAM-2, por lo que aún bajo condiciones de baja expresión, ICAM-1 podría tener un papel relevante en determinados procesos fisiológicos.

Molécula VCAM-1 (CD106). Esta molécula se expresa en la membrana de células endoteliales activadas. Se han detectado diversas formas de la molécula, con 6, 7 y 8 dominios tipo Ig, e incluso una con solo 3 y asociada a la membrana a través de una unión tipo glicosilfosfatidilinositol (GPI). Todas estas formas interactúan con la integrina $\alpha_4\beta_1$, aunque no con la misma afinidad. Como ya se ha mencionado, VCAM-1 interactúa también con el heterodímero $\alpha_4\beta_7$, pero esta interacción parece ser de menor afinidad y no es claro que ocurra con todas las diferentes isoformas de VCAM-1.

Receptor de adhesión PECAM-1 (CD31). Este receptor posee seis dominios tipo Ig y se expresa en leucocitos, plaquetas y células endoteliales. Las moléculas de CD31 de una célula interactúan con las expresadas por otras células (interacción CD31:CD31 o interacción homofílica) y al parecer también con la integrina $\alpha_v\beta_3$, atribuyéndose a dicha interacción un posible papel en procesos de angiogénesis. En las células endoteliales CD31 tiende a localizarse en los sitios de contacto célula-célula y se piensa que puede intervenir en el control de la permeabilidad vascular y la migración transendotelial de leucocitos. La interacción de CD31 con sus ligandos parece dar lugar a la generación de señales intracelulares importantes en la activación de integrinas β_1 y β_2 .

Otras moléculas de adhesión.

Molécula CD44. Esta molécula corresponde a un proteoglicano que se expresa en diversas células del organismo. Se han detectado múltiples isoformas de CD44 y al menos 5 de éstas se expresan en leucocitos. CD44 interactúa con ácido hialurónico, así como con colágeno, laminina y fibronectina. Existen datos que indican que la avidéz de CD44 por sus ligandos es también variable y que esta molécula pudiese tener un papel importante en la migración de leucocitos del torrente sanguíneo hacia sitios de inflamación; también es posible que CD44 participe en la recirculación de células linfoides en condiciones fisiológicas. Por último existe información que sugiere que las moléculas de CD44 expresadas por células endoteliales poseen la capacidad de captar factores quimiotácticos (principalmente quimiocinas) los cuales activarían a los leucocitos que estuviesen interactuando con células endoteliales.

Receptor de adhesión VAP-1 (Vascular Adhesion Protein-1). Esta molécula se expresa preferencialmente en el endotelio cuboidal de las vénulas de órganos linfoides, con la excepción del tejido linfoide asociado al intestino. En los sitios con infiltrado inflamatorio crónico (por ejemplo, en la membrana sinovial de la artritis reumatoide), se forman también vasos sanguíneos con endotelio cuboidal, los cuales igualmente expresan VAP-1. Aunque el ligando de VAP-1 no se conoce, la distribución anatómica de esta molécula sugiere que está involucrada en la recirculación de linfocitos a tejidos linfoides y sitios con inflamación crónica.

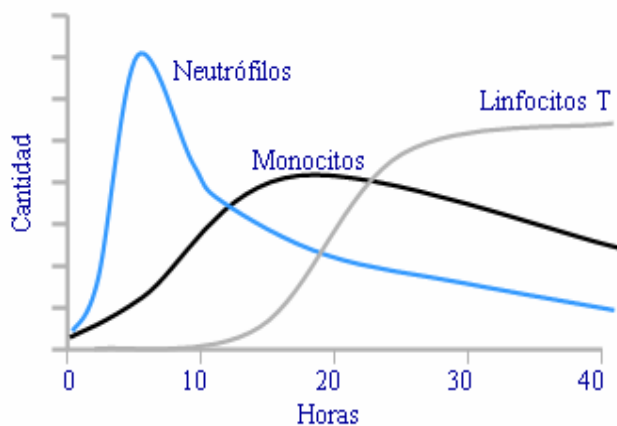
Molécula denominada L-VAP-2 (Lymphocyte-Vascular Adhesion Protein-2). Esta molécula ha sido solo parcialmente caracterizada y corresponde a una proteína de 70 kDa que se expresa en algunas vénulas de diversos tejidos, linfoides y no linfoides. L-VAP-2 se expresa también en algunos linfocitos B y T CD8+ y parece mediar la adhesión entre éstas células y endotelio.

INTERACCIÓN LEUCOCITO-ENDOTELIO EN LA INFLAMACIÓN.

El fenómeno inflamatorio es un mecanismo importante de defensa que es desencadenado por diversos factores endógenos y exógenos tales como productos bacterianos (antígenos, lipopolisacáridos, exotoxinas, péptidos formilados, etc.), venenos, traumatismos, etc. A pesar de su papel primario como un fenómeno de protección, en algunas circunstancias la magnitud del fenómeno inflamatorio es desproporcionado en relación con el agente inductor y resulta en daño significativo e irreversible al tejido afectado.

El proceso inflamatorio consiste esencialmente en la extravasación de líquido y células (polimorfonucleares, linfocitos y monocitos) hacia un sitio definido, en donde ocurre, en mayor o menor grado, lisis de células y destrucción de componentes de la matriz extracelular (Figura 8.9). De acuerdo a su comportamiento temporal, la inflamación puede ser aguda o crónica; en la primera, el infiltrado inflamatorio es a base principalmente de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, en tanto que en la segunda las células del infiltrado son principalmente linfocitos y monocitos/macrófagos; cuando este tipo de inflamación es de muy larga duración, el tejido afectado puede adquirir algunas características del tejido linfoide, principalmente la presencia de nódulos linfáticos y vasos sanguíneos con endotelio cuboidal ("órganos linfoides terciarios").

Fig.:8.9

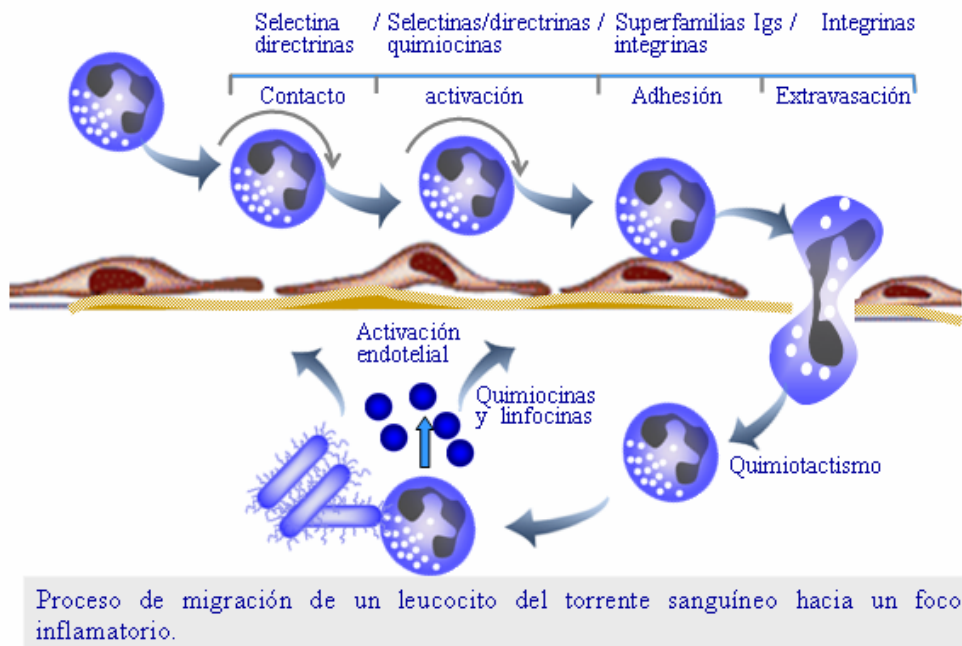


Secuencia de aparición celular en el lugar de la inflamación.

La extravasación de leucocitos hacia sitios de inflamación es un proceso en el que participan en forma concertada y secuencial diversas moléculas de adhesión. De hecho, se menciona que este proceso es un fenómeno en cascada, en donde es necesario que los eventos iniciales ocurran para que los que les siguen puedan suceder. En la actualidad se ha determinado que el

proceso de extravasación de leucocitos incluye a las siguientes etapas: 1) interacción inicial leucocito-endotelio; 2) rodamiento de leucocitos sobre el endotelio; 3) activación leucocitaria; 4) adhesión firme al endotelio, y; 5) migración transendotelial. A continuación se exponen con cierto detalle estas etapas (Figura 8.10).

Fig.:8.10



Adhesión celular inicial.

En condiciones fisiológicas los leucocitos del torrente sanguíneo pueden tener contacto con las células endoteliales, pero estos contactos son aleatorios, fugaces y no son consecuencia de la interacción entre moléculas de adhesión. En una condición no fisiológica, cuando se genera un foco inflamatorio en el intersticio, se producen diversas sustancias (C5a, factor de necrosis tumoral- α , IL-1) en ese sitio que inducen activación de las células endoteliales de los vasos sanguíneos regionales. Esta activación endotelial resulta en la producción de sustancias quimiotácticas (por ej, IL-8), así como en la inducción de la expresión de moléculas de adhesión, tales como las selectinas P y E, la molécula de adhesión intercelular-1 y el receptor de integrinas VCAM-1; la primera de éstas se expresa muy rápidamente ya que como se expuso anteriormente, es translocada de sus almacenes intracelulares (los cuerpos de Weibel-Palade), en tanto que las restantes lo hacen en cuestión de horas, por inducción de la expresión de los genes correspondientes. La expresión de estas moléculas y probablemente de otras (por ej. ligandos de selectina L aún no caracterizados), tiene como consecuencia que se incrementa la adherencia de las células endoteliales hacia los leucocitos; de este modo, el contacto inicial entre ambas células no es ya aleatorio ni transitorio y resulta, por virtud de la energía cinética del leucocito circulante, en la segunda fase de la interacción leucocito-endotelio, el rodamiento del leucocito sobre la célula endotelial. Diversas evidencias indican que la interacción inicial leucocito-endotelio está mediada principalmente por selectinas y sus ligandos, aunque en algunas células, principalmente linfocitos, pueden ser de mayor importancia las integrinas α_4/β_7 y α_4/β_1 .

Rodamiento de leucocitos.

El rodamiento de leucocitos sobre el endotelio activado es consecuencia de interacciones entre moléculas de adhesión celular que son fácilmente reversibles y de una avidéz tal que permiten que los leucocitos se desplacen sobre la superficie endotelial permaneciendo adheridos a la misma (Figura 8.10). Las moléculas que permiten este tipo de interacciones son las mismas que intervienen en la interacción inicial leucocito-endotelio, principalmente las selectinas y sus ligandos. También se ha encontrado que las integrinas α_4/β_7 y α_4/β_1 son capaces de mediar el rodamiento de leucocitos sobre endotelio, como consecuencia de su interacción con las moléculas VCAM-1 (α_4/β_7 y α_4/β_1) y MadCAM-1 (solo α_4/β_7). Dada la expresión diferencial de estas moléculas en las diversas poblaciones leucocitarias, las selectinas serían indispensables para el rodamiento de los neutrófilos (estas células no expresan integrinas α_4/β_7 ó α_4/β_1), en tanto que los

linfocitos y monocitos podrían utilizar tanto selectinas como integrinas en su fenómeno de interacción inicial y rodamiento sobre el endotelio. El fenómeno de rodamiento ocurre principalmente en sitios donde normalmente la presión hidrostática es baja (vénulas postcapilares) y se ve favorecido por la vasodilatación. Aquí vale la pena mencionar que diversas sustancias que se generan o liberan en focos inflamatorios (por ej. C5a, factor activador de plaquetas, prostaglandinas, histamina, etc.) poseen actividad vasodilatadora.

Activación leucocitaria.

En el foco inflamatorio se generan diversas sustancias que poseen la capacidad de activar a leucocitos; estas sustancias pueden ser exógenas (por ej. péptidos bacterianos formilados) o endógenos (por ejemplo. C5a, factor activador de plaquetas o leucotrieno B₄). En los últimos años, se ha puesto de manifiesto la importancia de ciertas citocinas como sustancias quimiotácticas e inductoras de activación leucocitaria.

Adhesión firme.

El fenómeno de activación leucocitaria es aparentemente muy rápido y resulta en la generación de señales que inducen la activación de las integrinas de la membrana (integrinas beta-2 en el caso de los neutrófilos e integrinas beta-1, beta-2 y beta-7 en el caso de los linfocitos); como ya se ha expuesto, la activación de integrinas en la membrana resulta en un incremento significativo en su afinidad por sus ligandos, VCAM-1 para las integrinas alfa₄/beta₇ y alfa₄/beta₁ e ICAM-1 y -2 para las integrinas leucocitarias beta-2. El mismo proceso de activación leucocitaria resulta en una redistribución de las integrinas en la membrana celular y este fenómeno, aunado a la activación de las mismas, incrementa la avidéz de las integrinas del leucocito y permite la adhesión firme al endotelio. Como se ha mencionado anteriormente, la redistribución de integrinas y su activación son fenómenos esenciales en la formación de las adhesiones y contactos focales y por lo tanto en la generación de señales de activación celular a través de integrinas.

Extravasación y migración en tejidos.

La extravasación de leucocitos y posterior migración a través del tejido implican que ocurran fenómenos de adhesión dinámicos que permitan simultáneamente el movimiento de la célula y su adherencia. No se conoce con precisión el mecanismo de la extravasación y migración de leucocitos, pero las integrinas alfa₄/beta₁, alfa₅/beta₁ y LFA-1, así como las moléculas CD44 y CD31 parecen estar involucradas. Se ha propuesto que estas moléculas interaccionan con ligandos localizados en los sitios de unión de las células endoteliales (por ejemplo. moléculas de CD31), así como con proteínas de la membrana basal y matriz extracelular (por ejemplo. laminina y colágeno), haciendo posible la migración a través del endotelio. A este respecto, resulta fácil comprender que la migración de leucocitos implica que el polo de la célula que avanza establezca nuevos contactos de adhesión, en tanto que el polo opuesto los pierda; lo que no es hasta el momento evidente es como el leucocito coordina estos fenómenos de adhesión y desunión y qué moléculas exactamente están involucradas. Sin embargo, la capacidad que tienen las integrinas para modificar en forma rápida y reversible su avidéz, así como su íntima asociación con el citoesqueleto, sugieren que estas moléculas tienen un papel fundamental en la migración de leucocitos a través del endotelio y la matriz extracelular.

La migración de los leucocitos en el intersticio de los tejidos está dirigida por la presencia de sustancias quimiotácticas y la densidad de los ligandos de receptores de adhesión en el mismo; la dirección de migración de los leucocitos está así determinada tanto por el gradiente de concentración de la sustancia que induce atracción de las células (quimiotaxis) como por la región del tejido que sea más adhesiva para el leucocito (haptotaxis). Lo anterior resulta en la eficiente y rápida migración de los leucocitos hacia el foco inflamatorio.

De lo anteriormente expuesto, se hace evidente que la migración de células del torrente sanguíneo hacia focos de inflamación es un fenómeno en el que participan múltiples moléculas, de adhesión, de atracción y de activación celular, las cuales participan en forma secuencial y

concertada. En apariencia el sistema es redundante ya que, por ejemplo, existen varias selectinas o múltiples quimiocinas involucradas, pero es posible que sea necesaria la participación de muchas moléculas para que un organismo pueda regular tanto la calidad como la magnitud de un fenómeno inflamatorio, de tal modo que éste sea lo más ventajoso posible desde el punto de vista biológico.

TRÁFICO DE CÉLULAS LINFOIDES.

En condiciones fisiológicas, los linfocitos que se encuentran en el torrente sanguíneo, el tejido linfoide secundario y otros tejidos no permanecen en esos sitios indefinidamente sino que en forma constante migran hacia otros tejidos y órganos. El patrón de migración de las células linfoides no es aleatorio y diversas evidencias indican que puede ser diferente para algunas subpoblaciones de linfocitos. En forma característica, los linfocitos abandonan el torrente sanguíneo y retornan a él en forma repetida y a través del mismo tejido (por ej. ganglios linfáticos, piel o placas de Peyer); este fenómeno se conoce como la autodirección, o recirculación (*homing*) de linfocitos y es consecuencia, principalmente, de la expresión diferencial de moléculas de adhesión en los linfocitos y el endotelio de los vasos sanguíneos de los diferentes órganos en donde ocurre este fenómeno. En la recirculación de células linfoides parecen también participar en forma importante algunos factores quimiotácticos aún no bien caracterizados. Es conveniente mencionar aquí que los leucocitos polimorfonucleares no presentan el fenómeno de recirculación, sino que una vez que son liberados de la médula ósea emigran hacia focos inflamatorios en donde finalmente mueren; en condiciones de no inflamación, es muy probable que los leucocitos polimorfonucleares tengan como destino final el bazo, órgano en que la circulación sanguínea es abierta y donde los macrófagos pueden eliminar sin consecuencias los restos celulares. No es claro hasta el momento si los monocitos recirculan, pero en condiciones de inflamación, éstas células siguen un patrón de migración similar al de los linfocitos.

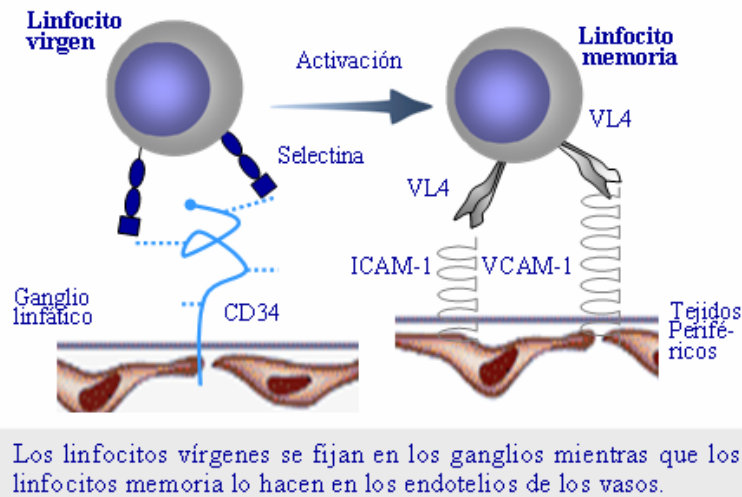
Los linfocitos de memoria y los que no han sido estimulados previamente por el correspondiente antígeno (linfocitos vírgenes o *naive*) presentan un patrón de recirculación diferente, así como una distinta expresión de moléculas de adhesión; los linfocitos de memoria muestran una expresión dos a tres veces mayor de LFA-1, integrinas beta₁ (alfa₄/beta₁, alfa₅/beta₁ y alfa₆/beta₁) y CD44 en comparación con los linfocitos vírgenes. Asimismo, algunas moléculas de adhesión son expresadas exclusivamente por algunos linfocitos de memoria; tal es el caso del carbohidrato CLA que se expresa en una subpoblación de linfocitos de memoria que recircula en la piel, o el de la integrina alfa_E/beta₇ que lo hace en linfocitos que muestran una autodirección hacia la lámina propia y el epitelio intestinal. Como se expone a continuación, los linfocitos vírgenes recirculan principalmente a los órganos linfoides secundarios, en tanto que los de memoria lo hacen tanto a estos órganos como a tejidos específicos no linfoides (por ejemplo piel).

Recirculación de linfocitos vírgenes.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el endotelio que recubre las vénulas de los órganos linfoides secundarios es más alto (cuboidal) que el correspondiente a otros tejidos; la diferencia no solo es morfológica, ya que el endotelio cuboidal expresa algunas moléculas de adhesión propias, que participan de forma importante en el fenómeno de autodirección de linfocitos y que por esta razón se han denominado *directinas* o *adresinas* (*addressins*). Las principales directinas corresponden a ligandos de la selectina E (por ej. CLA) y a mucinas (CD34, GlyCAM-1 y MadCAM-1) que interactúan con la selectina L y con la integrina alfa₄/beta₇. La recirculación de linfocitos vírgenes a los ganglios linfáticos procede con una mecánica similar a la de la migración de neutrófilos hacia focos inflamatorios, siguiendo las mismas etapas que ya se han expuesto previamente para este fenómeno (Figura 8.11). La interacción inicial entre linfocitos y células endoteliales cuboidales parece depender principalmente de la interacción de la selectina L con sus ligandos, la cual resulta en el rodamiento de las células linfoides sobre el endotelio. La rica expresión de ligandos de selectina L en el endotelio cuboidal es un elemento necesario pero no suficiente para la recirculación de linfocitos a ganglios linfáticos; lo anterior se hace evidente cuando se observa

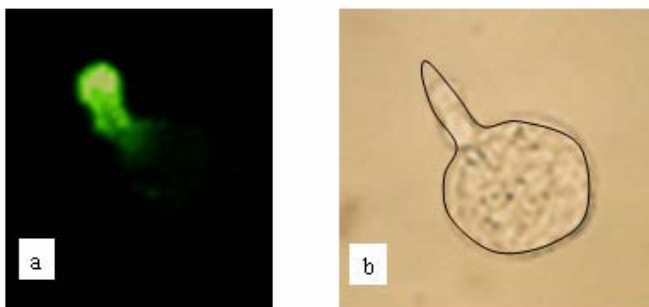
que los neutrófilos expresan esta selectina pero no recirculan, ni se extravasan en los ganglios linfáticos normales. Por lo anterior, se ha propuesto que algunos factores quimiotácticos deben de determinar que los linfocitos, preferencialmente los *virgenes*, migren hacia los ganglios linfáticos; a este respecto, vale la pena mencionar que la quimiocina MIP-1beta atrae selectivamente a linfocitos *virgenes* en tanto que otras quimiocinas no lo hacen y que las proteínas G heterotriméricas acopladas a receptores son necesarias para la recirculación de estas células linfoides. Como se ha expuesto anteriormente, las quimiocinas se producen principalmente bajo condiciones de inflamación, por lo que se ha propuesto que sustancias quimiotácticas diferentes de las quimiocinas determinan el patrón de la recirculación de las diferentes poblaciones de linfocitos. Estas sustancias deberán de ser caracterizadas en los próximos años.

Fig.:8.11



Una vez que han ocurrido las primeras fases de la interacción linfocito-endothelio, la adhesión firme de estas células y extravasación sigue una mecánica similar a la observada en condiciones de inflamación, con la participación preponderante de integrinas (LFA-1, $\alpha_4\beta_7$) y sus ligandos (ICAM-1, ICAM-2, MadCAM-1) (Figura 8.12).

Fig.:8.12



Visualización de moléculas ICAM-1 en urópodo de una célula (a) y visualización de la misma célula en microscopio normal (b)(tomado Sánchez-Madrid et al, 1999).

Recirculación de linfocitos memoria.

Los linfocitos de memoria recirculan también en los órganos linfoides secundarios, pero adicionalmente poseen la capacidad de autodirigirse a tejidos no linfoides tales como la piel o la lámina propia intestinal. Los linfocitos que recirculan preferencialmente hacia la piel corresponden a células de memoria ($CD45RO^{brillante}$,

$CD45RA^{negativo}$) que expresan el carbohidrato CLA, y muestran una densidad grande de la integrina $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4). La capacidad que tienen estas células de recircular a la piel se hace evidente en condiciones no fisiológicas, principalmente en reacciones de hipersensibilidad retardada, en donde el endotelio regional expresa selectina E y VCAM-1. Por otra parte, el tropismo que se observa en algunas células de linfoma hacia la piel (linfomas cutáneos) parece estar mediado por la expresión de la molécula CLA por las células linfomatosas.

Una vez que se ha producido la adhesión firme de los linfocitos de memoria al endotelio de los vasos sanguíneos cutáneos, ocurre la migración transendotelial, en la cual parece estar involucrada la integrina α_3/β_1 , que interacciona con la epiligrina de la matriz extracelular; asimismo, se ha propuesto que en la interacción de estos linfocitos con queratinocitos participa la cadherina E. Las células que migran en forma preferencial a la piel no permanecen ahí, sino que, a través de los vasos linfáticos, migran hacia los ganglios linfáticos regionales y de ahí, a través del conducto torácico, alcanzan nuevamente el torrente sanguíneo, completándose así un ciclo que se puede repetir en múltiples ocasiones.

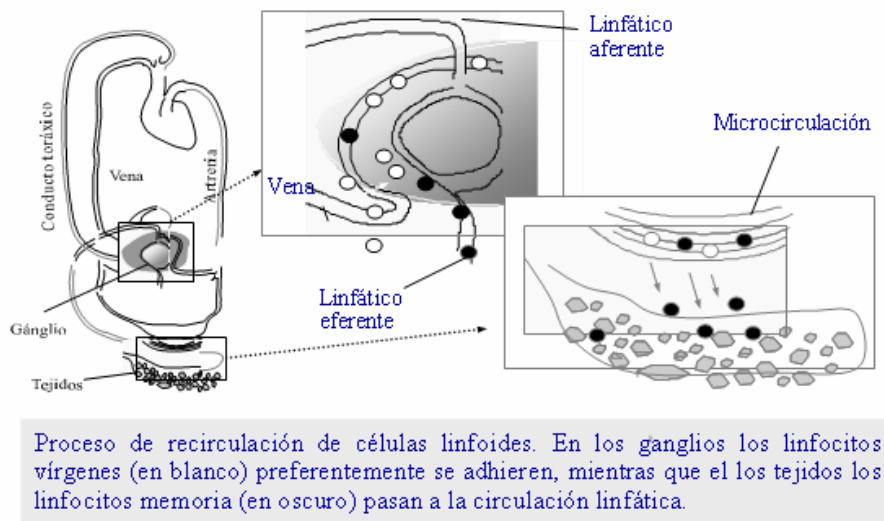
Existe otra subpoblación de linfocitos de memoria que no expresa el carbohidrato CLA pero que expresa en forma importante la integrina α_4/β_7 . Estos linfocitos son capaces de interactuar y rodar sobre el endotelio de las vénulas de la lámina propia intestinal, sitio a donde normalmente recirculan; este fenómeno de adhesión está mediado principalmente por la interacción de la integrina $\alpha_4\beta_7$ con la mucina MadCAM-1, la cual se expresa en el endotelio de la lámina propia. Se ha propuesto que en la lámina propia intestinal algunos linfocitos se ven sometidos a la acción del factor de transformación y crecimiento-beta (TGF-beta), el cual induce la expresión de la integrina α_E/β_7 ; esta integrina interacciona con la cadherina E y parece determinar el que éstas células migren hacia el epitelio intestinal, sitio donde preferencialmente se localizan (linfocitos intraepiteliales).

Al igual que los linfocitos que recirculan a la piel, los linfocitos de memoria que migran selectivamente al intestino no permanecen en ese sitio indefinidamente sino que una proporción importante de éstos migran a los ganglios linfáticos regionales y de ahí el torrente sanguíneo.

Por todo lo anteriormente expuesto, se puede decir que la migración de leucocitos del torrente sanguíneo hacia diversos tejidos es un fenómeno que está finamente regulado por tres factores fundamentales: las moléculas de adhesión expresadas por el leucocito, las expresadas por las células endoteliales y el tipo de factor activador/quimiotáctico que se está produciendo en ese tejido. La conjunción de estos tres factores determina el tipo de leucocito que hace la interacción inicial y posteriormente el rodamiento, la activación, la adhesión firme y la migración transendotelial. La ausencia de uno de estos factores, por ej. la sustancia quimiotáctica, conduciría a que fuese posible la interacción inicial y el rodamiento, pero no la adhesión firme, con la consecuente desunión del leucocito del endotelio. Asimismo, la ausencia de moléculas que median la migración transendotelial conduciría a que fuesen posibles las cuatro primeras fases de la interacción leucocito-endotelio, pero el resultado final de lo anterior sería también el desprendimiento del leucocito, aún cuando hubiese ocurrido su firme adhesión al endotelio. Por último, la ausencia de las moléculas que median la interacción inicial tendría como consecuencia que no ocurriera ninguna de las fases de la interacción leucocito-endotelio. De esta forma, se ha propuesto que la migración de cada una de las subpoblaciones de leucocitos del torrente sanguíneo sigue un código definido cuyos elementos son determinados factores quimiotácticos y moléculas de adhesión. En algunos casos se conoce con precisión el código completo de migración (por ejemplo, en la migración de neutrófilos hacia un foco inflamatorio agudo), en tanto que en otros no se ha dilucidado aún alguno de los elementos clave del código (por ejemplo, el caso del factor quimiotáctico en la recirculación de linfocitos vírgenes hacia ganglios linfáticos). En el futuro cercano deberán de definirse con precisión todos los elementos que constituyen cada uno de los códigos de migración leucocitaria, así como los códigos que en particular determinan la migración de una determinada subpoblación leucocitaria.

En la [figura 8.13](#) se muestra un esquema general donde se representa la circulación general linfoide y se hace especial mención a la circulación a través de un ganglio y también a la microcirculación.

Fig.:8.13



RECEPTORES DE ADHESIÓN EN CONDICIONES PATOLÓGICAS.

Como se ha expuesto anteriormente, las moléculas de adhesión celular tienen un papel clave en la génesis del fenómeno inflamatorio. De esta forma, los receptores de adhesión están involucrados en el daño que ocurre en los tejidos en las muy diversas enfermedades que se caracterizan por presentar inflamación en algún tejido u órgano. Asimismo, las moléculas de adhesión participan en forma importante en aquellas condiciones patológicas en las que ocurre una respuesta inmune aberrante (autoinmunidad) o fenómenos de citotoxicidad mediada por células; lo anterior es debido al hecho de que tanto la generación de la respuesta inmune como los procesos de citotoxicidad celular implican a fenómenos de adhesión intercelular. Se puede mencionar entonces que en el daño a tejidos que es mediado inmunológicamente (reacciones de hipersensibilidad inmediata, enfermedades por depósito de complejos inmunes circulantes, fenómenos de hipersensibilidad retardada, etc.) están involucradas en forma importante las diversas moléculas de adhesión leucocitaria.

La ausencia de determinadas moléculas de adhesión puede tener también consecuencias patológicas importantes. Se ha descrito que algunos individuos carecen de la fucosil-transferasa necesaria para la expresión de los carbohidratos que son ligandos de selectinas; estos pacientes son incapaces de generar fenómenos inflamatorios agudos debido a que sus neutrófilos son incapaces de extravasarse por no poder realizar el contacto inicial y rodamiento sobre el endotelio activado. Este cuadro clínico se conoce como el síndrome de deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 2 (LAD tipo 2) y se caracteriza por leucocitosis y predisposición hacia infecciones por microorganismos extracelulares, principalmente cocos grampositivos. Por otra parte, los pacientes con LAD tipo 1 tienen una deficiencia congénita en la expresión de integrinas leucocitarias, lo que tiene consecuencias similares a la deficiencia de ligandos de selectinas, incapacidad de los neutrófilos para emigrar al torrente sanguíneo, pero en este caso por no ocurrir el fenómeno de adhesión firme al endotelio.

Las moléculas de adhesión intercelular también están involucradas en la patogenia de condiciones patológicas diferentes de la inflamación. A este respecto, se ha encontrado que el heterodímero $\alpha_v\beta_3$ participa en forma importante en el fenómeno de neovascularización de tumores malignos. En condiciones normales esta integrina se expresa preferencialmente en epitelios y tiene como ligandos a diversos componentes de la matriz extracelular. Sin embargo, los vasos sanguíneos de tumores malignos diversos, principalmente los de reciente formación, muestran una expresión prominente de esta integrina. Lo anterior sugirió el posible papel de este receptor de adhesión en la formación de vasos sanguíneos en lesiones tumorales malignas. Esta hipótesis ha sido apoyada por diversos modelos experimentales en que la función de este receptor se ha bloqueado con anticuerpos o análogos sintéticos del péptido que reconoce la integrina (Arg-Gly-Asp o RGD); en estos casos, no solo se ha prevenido la formación de nuevos vasos dentro del tumor, sino que se ha inducido regresión del mismo,

aparentemente como consecuencia de la desaparición de los vasos sanguíneos ya existentes. Esta desaparición de vasos sanguíneos parece deberse a la inducción de apoptosis de las células de los vasos, lo cual es consecuencia del bloqueo de la integrina. Estos datos indican que fenómenos de neovascularización anormales pueden estar fuertemente influidos por la expresión de moléculas de adhesión. Las plaquetas expresan diversas moléculas de adhesión tales como selectina P, o integrinas α_2/β_1 , α_6/β_1 y α_{IIb}/β_3 ; estas moléculas están involucradas en fenómenos de adhesión, agregación y activación plaquetaria. De esta forma, resulta comprensible que la deficiente expresión del heterodímero α_{IIb}/β_3 resulte en una pobre función plaquetaria (trombastenia de Glanzmann). Asimismo, es muy probable que los estados patológicos que se caracterizan por una predisposición para la formación de trombos en los vasos sanguíneos (trombofilia) sean debidos a una función anormal de las moléculas de adhesión plaquetaria.

La metástasis a distancia de células tumorales implica el paso de células neoplásicas a la circulación y su posterior extravasación en un sitio diferente. Diversas observaciones indican que la migración y extravasación de células malignas está también determinada por moléculas de adhesión intercelular. En este sentido, la migración preferencial de células neoplásicas (distintos tumores muestran preferencialmente metástasis a ciertos órganos y tejidos) pudiese seguir una mecánica similar al de la migración selectiva de leucocitos; Así, las células tumorales podrían seguir determinados códigos de migración que las indujeran a extravasarse a ciertos tejidos. Hasta el momento, se ha encontrado que VLA-4 confiere la capacidad de metastatizar a células de melanoma y que la expresión de ciertas isoformas de CD44 se correlaciona con la capacidad de ciertas células de carcinoma de migrar a distancia. Es muy probable que en un futuro cercano se dilucide el papel real de las moléculas de adhesión en los fenómenos de metástasis y que se determinen los posibles códigos de migración selectiva de células tumorales.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Butcher EC y Picker LJ. (1996). *Lymphocyte homing and homeostasis*. Science, 272:60-66.
2. Clark EA y Brügge JS. (1995). *Integrins and signal transduction pathways: The road taken* Science, 268:233-238.
3. Frenette PS y Wagner DD (1996). *Adhesion molecules*. New Engl. J. Med., 334:1526-1529.
4. Frenette PS y Wagner DD. (1996). *Adhesion molecules - part II: Blood vessels and blood cells*. New Engl. J. Med., 335:43-45.
5. Imhof BA y Dunon D. (1995). *Leukocyte migration and adhesion*. Adv. Immunol., 58:345-416.
6. Rosen SD y Bertozzi CR (1994). *The selectins and their ligands*. Curr. Opinion Cell Biol., 6:663-673.
7. Sánchez-Mateos P, Cabañas C y Sánchez-Madrid P. (1996). *Regulation of integrin function*. Sem. Cancer Biol., 7:99-109.
8. Sánchez-Madrid F y Corbí AL. (1992). *Leukocyte integrins: structure, function and regulation of their activity*. Sem. Cell Biol., 3:199-210.
9. Springer TA (1994). *Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm*. Cell, 76:301-314.