



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Moléculas de adhesión en el proceso inflamatorio:
Superfamilia de Inmunoglobulinas

T E S I N A

Que para obtener el título de:

CIRUJANA DENTISTA

Presenta:

GABRIELA FLORES VILLA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Manuel Garcia Luna y Gonzalez Rubio'.

DIRECTOR: C.D. MANUEL GARCÍA LUNA Y GONZALEZ RUBIO

ASESORA: MTRA. ALBA HORTENSIA HERRERA SPEZIALE

MÉXICO, D. F.

2005

m342961

**A mis papás Ale y Jorge
Por la paciencia
Y el apoyo incondicional
Que me han dado.**

**Agradezco de manera muy especial
al Doctor Felipe de Jesús García León
por su valiosa ayuda
en la elaboración de mi tesina.**

**Gracias también
A mi asesora
la Doctora Alba Herrera Speziale**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO I	
INFLAMACIÓN.....	7
1. Conceptos básicos	7
1.1 Elementos del proceso inflamatorio.....	8
1.2 Inflamación aguda.....	9
1.3 Inflamación crónica.....	10
2. Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria.....	11
3. Dinámica de la respuesta inflamatoria.....	21
CAPITULO II.	
MOLÉCULAS DE ADHESIÓN.....	25
1. Características generales.....	25
2. Clasificación.....	28

2.1 SELECTINAS.....	29
2.2 INTEGRINAS.....	32
2.3 SUPERFAMILIA DE INMUNOGLOBULINAS (CAPÍTULO III.....	34
CAPITULO III.	
SUPERFAMILIA DE INMUNOGLOBULINAS.....	34
1. Clasificación y funciones	34
2. Superfamilia de Inmunoglobulinas en el proceso inflamatorio	38
CONCLUSIONES.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

INTRODUCCIÓN

La Inflamación es un medio de defensa de los tejidos vascularizados ante cualquier tipo de agresión, su objetivo es librar al organismo del agente que ocasionó daño celular. Se caracteriza por alteraciones en la microcirculación del tejido afectado, las cuales se manifiestan en una serie de cambios tanto vasculares como celulares. Un evento fundamental en el proceso inflamatorio es el reclutamiento de leucocitos hacia el tejido dañado, normalmente estas células se encuentran dentro de los vasos y el recorrido para llegar al sitio lesionado, se puede diferenciar en las siguientes etapas: marginación, pavimentación, rodamiento, adhesión y transmigración. Dentro de estos acontecimientos es indispensable, entre otros factores, la participación e interacción de las Moléculas de adhesión: Selectinas, Integrinas y La Superfamilia de Inmunoglobulinas, la función que desempeñan éstas últimas, es favorecer la adhesión firme de los leucocitos al endotelio vascular, y actúan también en la transmigración o diapédesis de los leucocitos.

Sin embargo la adhesión de leucocitos a células endoteliales, ha sido implicada en la patogenia de algunas enfermedades de tipo inflamatorio, ya que se sabe, dichas moléculas pueden tener sobreproducción o deficiencia, y de esta forma ocasionar diversas alteraciones en las uniones celulares. El principal objetivo de éste trabajo es dar a conocer la importancia de las moléculas de adhesión específicamente La Superfamilia de Inmunoglobulinas y como participa con otras moléculas para que se efectúe la adherencia leucocitaria durante el proceso inflamatorio.

CAPÍTULO I

INFLAMACIÓN

1. Conceptos Básicos

La inflamación es una respuesta fisiológica de carácter fundamentalmente protector ante un agente lesivo (biológico, físico o químico) que tiene lugar en el tejido conjuntivo vascularizado. Su principal objetivo es destruir o contener localizado al agente nocivo y/o degradar a las células que resultaron dañadas.^(1,2,3) Sus características clínicas cardinales son calor, rubor, edema, dolor y disminución, en grados variables, de la función; estos acontecimientos ocurren como consecuencia de la liberación de una gran variedad de mediadores químicos derivados tanto de células como del plasma.^(5,8,18) La presencia de calor, rubor y edema se deben a que en el área lesionada los vasos sanguíneos se dilatan e incrementan su permeabilidad. El dolor y disminución de la función ocurren debido a la estimulación directa de las terminaciones nerviosas libres (nocioceptores) y a la producción de mediadores químicos (como la bradicinina y los neuropéptidos), además la disminución de las funciones puede verse afectada por el grado de edema o tumefacción en la zona lesionada.

En términos generales, los acontecimientos de la inflamación son incremento del flujo sanguíneo, incremento de la permeabilidad vascular y migración de leucocitos hacia la zona afectada.⁽³⁾

1.1 Elementos del Proceso Inflamatorio.

Componentes del plasma: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas, factores de la coagulación, cininógenos, componentes del complemento.

Células de las paredes vasculares: células endoteliales y células del músculo liso.

Células del tejido conjuntivo: mastocitos, macrófagos, linfocitos y fibroblastos.

Matriz extracelular: proteínas estructurales fibrosas (colágeno y elastina), proteínas plasmáticas (proteoglicanos, glucoproteínas adhesivas).

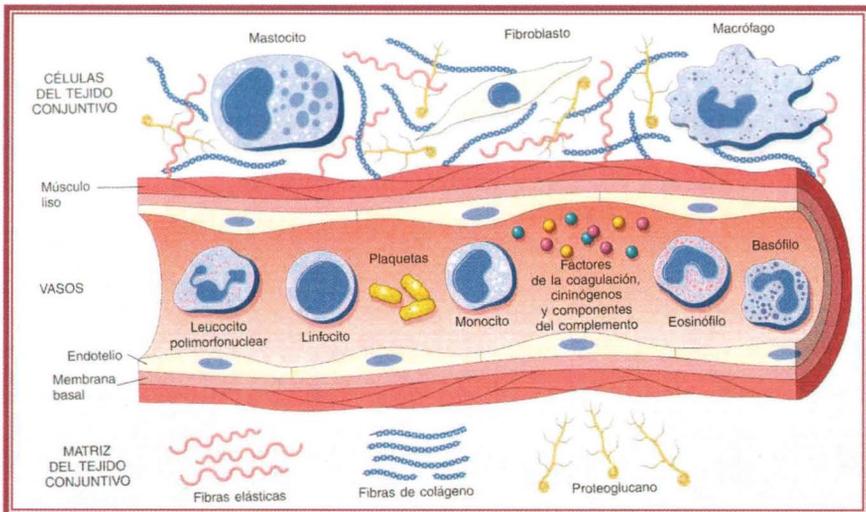


Fig. 1.1 Elementos que intervienen en la inflamación aguda y crónica. Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. Robbins Patología Estructural y Funcional, 7ª ed., editorial Elsevier España S.A., Madrid-España, 2004, p.34.

Clásicamente la inflamación se divide en aguda y crónica de acuerdo al tiempo de evolución y al infiltrado de células inflamatorias existentes. ⁽⁴⁾

1.2 Inflamación Aguda.

El proceso inflamatorio agudo inicia por cualquiera de los agentes agresores ya mencionados que ocasionan la liberación local de mediadores químicos exógenos y/o endógenos que desencadenan una serie de cambios tanto vasculares como celulares: ^(1,2,3)

a) Cambios vasculares.

- Vasoconstricción
- Vasodilatación
- Aumento de la permeabilidad vascular
- Estasis
- Exudado

b) Cambios celulares.

- Marginación y pavimentación
- Rodamiento y adhesión
- Transmigración o diapédesis.
- Migración al sitio de lesión.

Cerca del sitio de lesión, los leucocitos se acumulan en los capilares, cruzan el endotelio y llegan a la zona lesionada con la ayuda de los mediadores químicos; ya en el sitio de la lesión, los neutrófilos y macrófagos fagocitan a las células lesionadas de manera irreversible y/o a los microorganismos. Finalmente, ocurre la etapa de resolución cuyo objetivo es restaurar en medida de lo posible la arquitectura y función de los tejidos afectados, esto puede ocurrir mediante cicatrización o regeneración

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, la magnitud y naturaleza de la lesión, la inflamación aguda puede evolucionar de una de las siguientes tres maneras: ⁽³⁾

- Resolución.
- Cicatrización o regeneración.
- Progresión hacia la inflamación crónica.

1.3 Inflamación crónica.

La inflamación crónica puede considerarse una inflamación de duración prolongada (semanas, meses o años) en que la inflamación activa, la lesión hística y la resolución ocurren simultáneamente. ⁽⁵⁾ Los elementos celulares primarios de la respuesta inflamatoria crónica son macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, siendo el macrófago la célula fundamental de la inflamación crónica. ⁽³⁾

Cuando los monocitos migran desde la sangre hacia los tejidos, se transforman en una célula fagocitaria de mayor tamaño, el macrófago. Los macrófagos se encuentran distribuidos en el tejido conjuntivo, o se

encuentran en algunos órganos como en el hígado, bazo, ganglios linfáticos y en los pulmones. ⁽⁶⁾ Los macrófagos son activados por citocinas secretadas por linfocitos T, endotoxinas bacterianas, diversos mediadores producidos durante la inflamación aguda y proteínas de la matriz extracelular, como la fibronectina; una vez activados los macrófagos aumentan de tamaño, se incrementan sus niveles de enzimas lisosomales y su metabolismo es más activo, de esta forma su capacidad para fagocitar y destruir a los microorganismos que ingiere es mayor, haciendo de los macrófagos poderosos aliados para la defensa del organismo frente a los invasores. Por otra parte, los macrófagos activados, secretan una gran variedad de productos que, si no se contrarrestan, pueden provocar lesión hística y fibrosis, características de la inflamación crónica.

La inflamación crónica muestra las siguientes características: ⁽¹⁾

- Infiltración por células mononucleares.
- Destrucción hística.
- Reparación y fibrosis.

2. Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria

Los mediadores químicos tienen importancia básica para el proceso inflamatorio ya que se encargan de dirigir los acontecimientos vasculares y celulares, pueden provenir de:

- Células presentes en el sitio de lesión.
- Microorganismos.
- Plasma. (sintetizados principalmente en el hígado)

Los mediadores que se encuentran en el plasma deben ser activados para adquirir sus propiedades biológicas, los derivados de células se encuentran dentro de gránulos intracelulares o se sintetizan de novo, y se secretan en respuesta a un estímulo. ⁽⁵⁾ Fig. 1.2 Una gran variedad de células pueden producir mediadores químicos, entre las que destacan macrófagos, linfocitos, neutrófilos, mastocitos, células endoteliales, células musculares lisas y células epiteliales, plaquetas y fibroblastos.

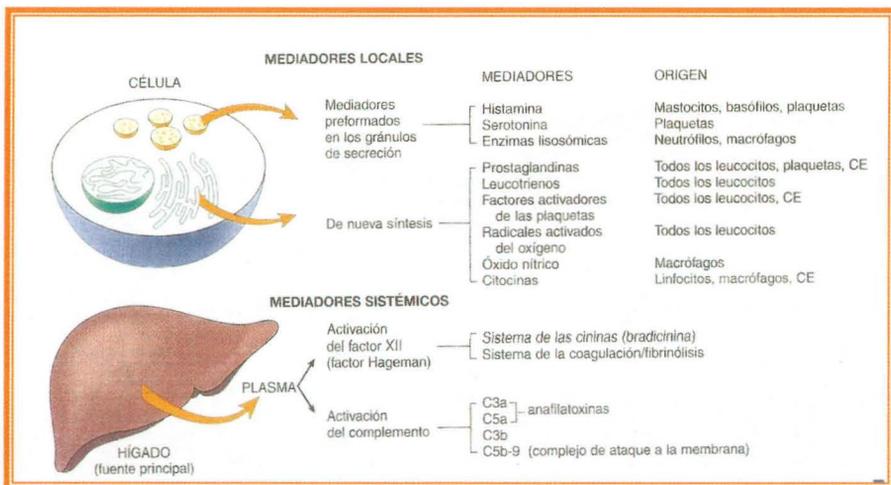


Fig. 1.2 Mediadores Químicos de la Inflamación. Kumar Vinay, Cotran Ramzi S., Robbins Stanley L. Robbins-Patología Humana, 7° ed, Elseiver, Madrid-España, 2004, p.44.

Los mediadores químicos de la inflamación se producen en los sitios lesionados, la mayor parte de ellos realizan su actividad biológica uniéndose inicialmente a receptores específicos, potenciando a células adyacentes o a sí mismos (efecto autócrino y parácrino). Una de las funciones de los factores quimiotácticos es reclutar leucocitos del compartimento vascular y atraerlos al tejido lesionado. Una vez activados y liberados de la célula, los mediadores químicos rápidamente se degradan.

A continuación se describen los principales mediadores químicos que intervienen en los acontecimientos anteriormente descritos.

AMINAS VASOACTIVAS

Histamina y Serotonina

La histamina se encuentra localizada principalmente en los gránulos primarios de las células cebadas y se libera en respuesta a diversos estímulos (físicos, reacciones mediadas por IgE y fragmentos del complemento entre otros).

Dentro de sus funciones se encuentran:

- dilatación de las arteriolas
- mediador del incremento de la permeabilidad vascular, principalmente a nivel de vénulas, dando lugar a contracción endotelial y ensanchamiento de las uniones entre estas células.
-

- La serotonina (5- hidroxitriptamina) es un mediador vasoactivo preformado que se localiza principalmente en el interior de los corpúsculos densos de las plaquetas y es liberada por agregación plaquetaria.

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Constituido por 20 proteínas plasmáticas, desempeña un papel importante en los procesos inmunitarios tanto naturales o adquiridos y colabora en diversos acontecimientos como quimiotaxis, opsonización, lisis celular, entre otros. ⁽³⁾

Como ejemplo de la importancia de éste sistema, se encuentran los elementos C3a y C5a, los cuales inducen a la liberación de histamina provocando vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular.

Otro mecanismo por el cual C5a produce aumento de la permeabilidad vascular es mediante la activación de la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico (ver más adelante) tanto en los neutrófilos como en los monocitos. Además, C5a es un agente quimiotáctico para neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos, por ejemplo, en el área de inflamación, activa a los leucocitos e incrementa la afinidad de las integrinas por las moléculas de adhesión de la superfamilia de inmunoglobulinas y de ésta forma eleva su adherencia al endotelio. El C5a también induce la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina (IL-1).

METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Los productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico (AA), también llamados eicosanoides, están involucrados en algunos procesos biológicos tales como la inflamación y la hemostasia. El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos que deriva del ácido linoleico de la dieta y está presente en el cuerpo como un componente de los fosfolípidos de la membrana celular, se libera a partir de estos fosfolípidos por acción de fosfolipasas celulares activadas por estímulos mecánicos, físicos o químicos o por mediadores inflamatorios. ⁽⁵⁾ Cuando el AA se metaboliza, da origen a compuestos conocidos como prostaglandinas y tromboxanos, leucotrienos y lipoxinas.

Prostaglandinas

La vía de las prostaglandinas se inicia cuando la enzima ciclooxigenasa convierte al ácido araquidónico en endoperóxido cíclico (PGG₂) por introducción de oxígeno molecular. Las prostaglandinas cumplen la acción de agentes vasodilatadores potenciando la formación de edema; también participan en la patogenia del dolor y la fiebre en la inflamación. ⁽⁵⁾

Leucotrienos

Los leucotrienos se forman a partir del AA por acción de la enzima 5-lipooxigenasa, dando origen a diversos productos, por ejemplo: el producto inicial de la vía de la lipooxigenasa es el 5- HETE, cuya función es ser quimiotáctico para los neutrófilos, el LTB₄ es un potente agente quimiotáctico y activador de respuestas funcionales de los neutrófilos como la agregación y la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular, la generación de radicales libres del oxígeno y la liberación de enzimas lisosomales.

Los leucotrienos del grupo 4 producen vasoconstricción intensa, broncoespasmo y aumento de la permeabilidad vascular: el leucotrieno B4 es un mediador natural de la inflamación que es sintetizado por los leucocitos presentes en el exudado que se produce en el proceso inflamatorio en desarrollo, es un potente activador de la función y comportamiento del leucocito; sus actividades biológicas principales residen en la producción de agregación de los leucocitos y estimulación de la función leucocitaria, interactúa con las prostaglandinas causando aumento en la permeabilidad vascular y formación local de edema.

Los leucotrienos C4, D3 y E4 son potentes agentes estimulantes de la contracción de la musculatura lisa y de los vasos sanguíneos.

Lipoxinas

Las lipoxinas son el miembro más reciente de la familia de productos bioactivos generados a partir del AA, y los mecanismos de biosíntesis transcelulares son clave para su producción. Las lipoxinas A4 y B4 (LXA4, LXB4) son generadas por acción de la 12-lipoxigenasa plaquetaria sobre la LTA4 de los neutrófilos.

Las lipoxinas cumplen diversas acciones proinflamatorias y antiinflamatorias:

- Inhiben la quimiotaxis y adhesión de los neutrófilos, pero estimulan la adhesión de los monocitos.
- LXA4 estimula la vasodilatación y atenúa las acciones de vasoconstricción estimulada por LTC4.

Existe una variedad inversa entre la cantidad de lipoxina y la cantidad de leucotrieno que se forma, lo que sugiere que las lipoxinas pueden ser reguladores endógenos negativos de la acción de leucotrienos.

FACTOR ACTIVADOR PLAQUETARIO (PAF).

Es un mediador vasoactivo derivado de los fosfolípidos. Sus funciones son, además de la activación plaquetaria, producir vasoconstricción y, aun en concentraciones extremadamente bajas induce vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular. También induce la adhesión leucocito-endotelio al potenciar la fijación de las integrinas leucocitarias a su ligando ICAM-1 en el endotelio, y la quimiotaxis.

CITOCINAS

Las citocinas son polipéptidos secretados principalmente por macrófagos y linfocitos activados, modulan la función de otros tipos celulares y se producen durante las respuestas inmunitarias tanto naturales como adquiridas. ⁽⁵⁾

Dentro de algunas funciones que desempeñan las citocinas se encuentran: estimular el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos, activar a diferentes células efectoras para eliminar los microorganismos y otros antígenos, son importantes como agentes terapéuticos y como dianas de antagonistas específicos en numerosas enfermedades, entre otras funciones.

Las citocinas se clasifican en función de sus acciones biológicas principales:

Citocinas que regulan las funciones de los linfocitos.

Estas citocinas regulan la activación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos; en esta categoría se incluyen IL-2 y IL-4, que estimulan el crecimiento leucocitario, así como IL-10 y TGF beta, que son reguladores negativos de las respuestas inmunitarias.

Citocinas involucradas en la inmunidad natural.

Incluye dos citocinas inflamatorias importantes, factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina -1 (IL-1), las cuales se explican más adelante.

Citocinas que activan a las células inflamatorias.

Estas citocinas activan a los macrófagos durante las respuestas de inmunidad celular, y son interferon gamma e IL-5, IL-10 e IL-12.

Quimiocinas.

Las quimiocinas son una gran familia de citocinas -proteínas de 8 a 12 KD con una estructura homóloga, que estimulan el movimiento de los leucocitos y regulan su migración desde la sangre a los tejidos, las quimiocinas que participan en las reacciones inflamatorias se producen en los leucocitos en respuesta a estímulos externos. ⁽⁶⁾ Este grupo se caracteriza por inducir actividad quimiotáctica en diversos leucocitos. (ver más adelante)

Citocinas que estimulan la hematopoyesis.

Actúan como mediadores del crecimiento y diferenciación de los leucocitos inmaduros, en éste grupo se incluyen factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-3 e IL-7.

A continuación, se describen las citocinas que resultan esenciales para el reclutamiento y activación de los leucocitos:

El factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina -1 (IL-2) inducen la síntesis y expresión en superficie de las moléculas de adhesión leucocitos - endotelio, ⁽⁵⁾ haciendo que se activen y/o expresen las selectinas L y E, de esta manera los leucocitos se adhieren de una forma laxa al endotelio. ⁽⁷⁾

Fig. 1.3

Las quimioquinas modifican la estructura de las integrinas proporcionándoles afinidad por sus ligandos específicos (que pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas), dando lugar a una adhesión firme de los leucocitos al endotelio. ⁽⁷⁾ Fig. 1.3

Factor de necrosis tumoral (TNF).

El TNF es el principal mediador de la respuesta inflamatoria, ya que actúa sobre los vasos sanguíneos de la zona infectada, provocando un incremento del diámetro y la permeabilidad vascular.

Por otra parte, el TNF también induce la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio de manera semejante a como lo hace la IL-1, facilitando la unión de los leucocitos circulantes al endotelio.

Estimula a las células endoteliales y a los macrófagos para que secreten quimiocinas, las cuales favorecen la afinidad de las integrinas leucocíticas por sus ligandos e inducen la quimiotaxis y la atracción de los leucocitos. ⁽⁶⁾

También actúa sobre los fagocitos mononucleares para estimular la secreción de IL-1.

Sus acciones más importantes en la inflamación son los efectos que producen sobre el endotelio, los leucocitos y los fibroblastos.

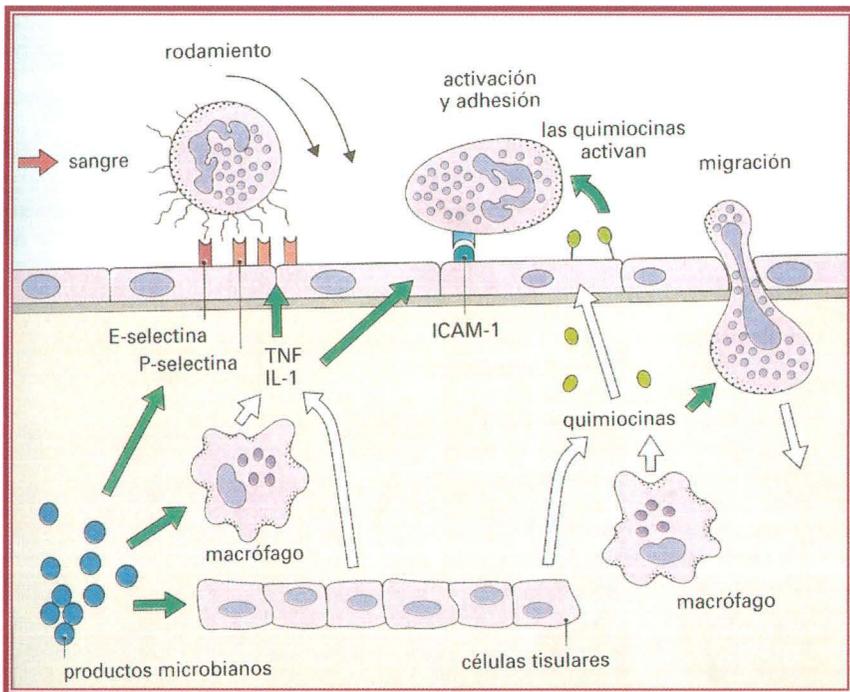


Fig. 1.3 Importancia de las citocinas en el reclutamiento leucocitario. Abbas, Kabul A, Andrew H. Lichtman, Inmunología celular y molecular, 5ª edición, Editorial McGraw Hill, Elsevier Madrid 2003.

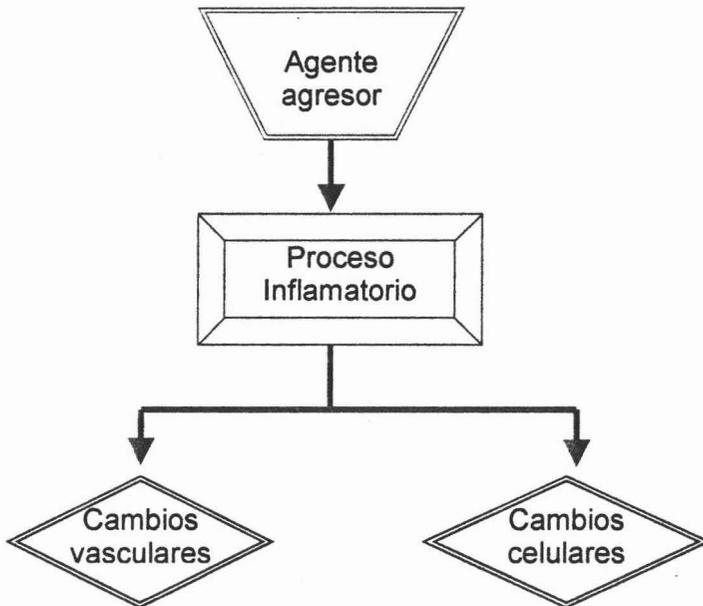
Interleucina1 (IL-1).

La IL-1 es considerada como un importante mediador de la inflamación, su principal fuente son los fagocitos mononucleares activados; la síntesis de IL-1 por los fagocitos mononucleares se induce por productos como LPS, y otras citocinas como TNF. ⁽⁶⁾

La IL-1 en concentraciones bajas, actúa sobre las células endoteliales para aumentar la expresión de moléculas de superficie que median la adhesión de los leucocitos, como los ligandos de las integrinas. Lleva a cabo reacciones inflamatorias inmediatas que están caracterizadas por promover la unión de los neutrófilos a las células endoteliales de la pared de los vasos sanguíneos, seguida de infiltración y edema.

3. Dinámica de la respuesta inflamatoria.

La inflamación es un proceso dinámico, activado por la producción y/o liberación de mediadores químicos los cuales modulan la respuesta inflamatoria y la interacción de células localizadas en el sitio de lesión, este proceso involucra vasos sanguíneos, componentes proteicos de la matriz extracelular, proteínas plasmáticas, y en algunos casos microorganismos; conduciendo a cambios tanto vasculares como celulares. Ver Esquema 1.1



Esquema 1.1 leer texto

Cambios vasculares

La respuesta inicial de los vasos ante una lesión, consiste en vasoconstricción transitoria (3 a 5 segundos) de las arteriolas en el sitio de la lesión. Segundos después ocurre vasodilatación arteriolar originando un incremento del riego sanguíneo y congestión de los lechos capilares distales; dichos cambios originan presión intravascular dando lugar al aumento de la permeabilidad vascular, favoreciendo la salida de líquido rico en proteínas desde la circulación hasta los tejidos extravasculares – exudado. De esta forma, se incrementa la concentración local de eritrocitos y aumenta la viscosidad de la sangre, ocasionando – estasis - que se manifiesta como la lentificación extrema de la circulación. ⁽⁸⁾

Cambios celulares

A medida que se desarrolla "estasis", los neutrófilos comienzan a aproximarse a la superficie endotelial de los vasos sanguíneos, proceso denominado marginación. Más adelante, los leucocitos "ruedan" sobre el endotelio, para después adherirse con intensidad. Posteriormente atraviesan la pared vascular y al cabo de un corto periodo de tiempo salen del vaso. ⁽⁸⁾

Marginación y pavimentación.

En un vaso sanguíneo normal los elementos celulares de la sangre están limitados a una corriente axial central, separada de la superficie endotelial por una zona de plasma. ⁽⁶⁾ Esta separación depende del flujo sanguíneo normal, que crea fuerzas físicas que tienden a mantener las partículas celulares más pesadas en el centro del vaso. Sin embargo, al disminuir la velocidad con que la sangre fluye en los vasos dilatados, en la inflamación aguda, las células circulantes se comprimen por el flujo laminar contra las paredes de los vasos –marginación-. Como resultado, los leucocitos se acumulan en la periferia y hacen contacto con el endotelio –pavimentación⁽¹⁾

Rodamiento y Adhesión

Cuando los leucocitos se marginan, se lleva a cabo la primera interacción de éstos con el endotelio, dicha interacción es transitoria y se denomina rodamiento, el cual es mediado por las selectinas que se encuentran en el endotelio, y carbohidratos sialilados en los leucocitos.

La adhesión, es mediada por La Superfamilia de Inmunoglobulinas, que se encuentran en el endotelio, y por las integrinas localizadas en los leucocitos. (Ver capítulo II Moléculas de adhesión)

Transmigración.

Después de la "adherencia firme" de los leucocitos al endotelio, éstos migran a través de las uniones intercelulares; para que suceda transmigración o marginación transendotelial, es entonces cuando interviene otra de las moléculas que pertenece a La Superfamilia de Inmunoglobulinas, la molécula de adherencia entre plaquetas y células endoteliales-1. (PECAM-1)

CAPÍTULO II

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

1. Características generales

Como su nombre lo dice, las moléculas de adhesión celular (CAMs) median varios procesos adhesivos como las uniones entre las células epiteliales y las uniones entre leucocito y el endotelio en el proceso inflamatorio, en este apartado me enfocaré a éste último tipo de unión. Sin embargo no solamente participan en este tipo de procesos sino que también pueden actuar como moléculas procesadoras de antígenos.

En el proceso inflamatorio las CAMs (proteínas de membrana) se expresan en la superficie de los leucocitos y de las células endoteliales, permitiendo la interacción entre estas células con el fin de permitir que los leucocitos transmigren a través de las uniones intercelulares de lendotelio y emigren hacia el sitio de lesion.

Por lo tanto estas moléculas juegan un rol de ligando y receptor con otras moléculas de adhesión o bien ciertos carbohidratos de las células con las que interaccionan.

Dicho en otras palabras las moléculas de adhesión cumplen con dos funciones principales:

- a) Se unen a ligandos específicos ubicados en otras células o en la matriz extracelular, facilitando las interacciones celulares y la migración de ellas hacia los diferentes tejidos.

- b) Transmiten señales reguladoras luego de la interacción con sus ligandos (transducción).

Las moléculas de adhesión, se redistribuyen, se inducen o aumentan su afinidad de fijación, para poder llevar a cabo sus funciones específicas, como se explica a continuación:

Redistribución de las moléculas de adhesión hacia la superficie celular.

Este proceso consiste en que la célula blanco presenta constitutivamente en su citoplasma a las moléculas de adhesión y mediante un estímulo químico apropiado permite que dichas células se expresen en la superficie de éstas células (célula endotelial). Fig. 2.1

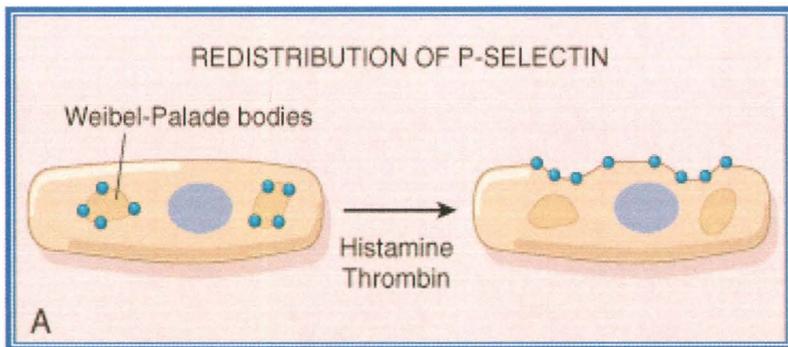


Fig. 2.1 Esquema que representa la redistribución de las selectinas. Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. Robbins, Patología Estructural y Funcional, 7ª ed., editorial Elsevier España S.A., Madrid-España, 2005, p.38.

Inducción de las moléculas de adhesión sobre el endotelio.

En este caso las moléculas de adhesión no existen normalmente en la célula blanco y mediante un estímulo químico apropiado sintetizan de novo y expresan en la superficie celular a la molécula de adhesión (célula endotelial). Fig. 2.2

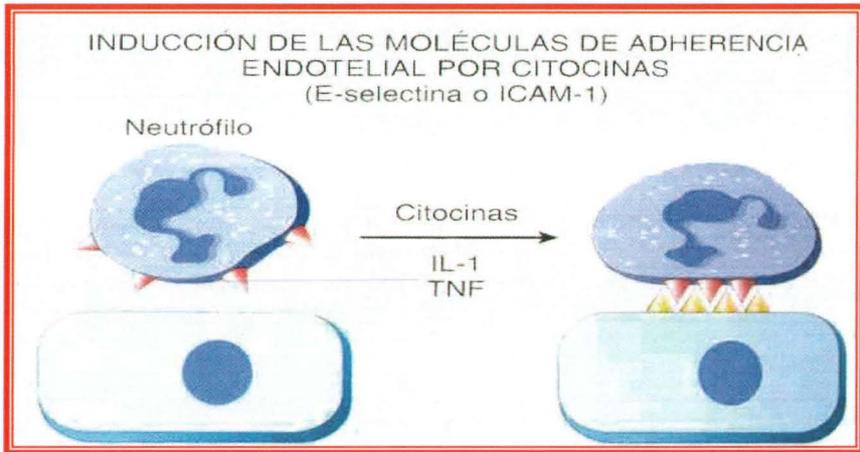


Fig. 2.2 Esquema que representa la inducción de las moléculas de adhesión. Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. Robbins, Patología Estructural y Funcional, 7ª ed., editorial Elsevier España S.A., Madrid-España, 2004, p.38.

Aumento de la intensidad de fijación.

En el aumento de la intensidad de fijación las moléculas se expresan constitutivamente en la superficie de la célula blanco pero en estado de baja afinidad, por lo que no se adhieren a sus ligandos específicos, por esta razón, deben de ser activados mediante mediadores químicos modificando su estructura química a un estado de alta afinidad por sus ligandos. (Fig. 2.3)



Fig. 2.3 Representación del estado de baja afinidad de las moléculas de adhesión (lado izquierdo del esquema) a un estado de alta afinidad de estas moléculas (lado derecho del esquema). Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. Robbins, Patología Estructural y Funcional, 7ª ed., editorial Elseiver España S.A., Madrid-España, 2004, p. 38.

2. Clasificación.

En base a su homología estructural, las moléculas de adhesión se pueden clasificar en tres grandes familias:

- ❖ Familia de selectinas. Desarrollan un papel fundamental en la unión inicial de neutrófilos y linfocitos con el endotelio vascular.
- ❖ Familia de integrinas. Tiene un papel importante en la adhesión y migración de los leucocitos y su interacción con la matriz extracelular.
- ❖ Superfamilia de inmunoglobulinas. Éstas moléculas son importantes en la adhesión firme de leucocitos al endotelio vascular, y en la trans migración (se explican en el siguiente capítulo).

SELECTINAS

Esta familia de moléculas se compone de tres glucoproteínas de la superficie celular presentes en células endoteliales (E-selectina), en plaquetas (P-selectina) y en linfocitos (L-selectina). Estas moléculas, median la adhesión laxa de los leucocitos a las células endoteliales activadas durante los procesos inflamatorios, son necesarias para la migración de los linfocitos a los nódulos linfoides periféricos durante la circulación y recirculación linfocitaria; y aunque las selectinas tienen un corto dominio intracelular, pueden transducir señales reguladoras que afectan la función de las integrinas y la producción de citocinas. Se trata de moléculas transmembrana con una región extracelular que contienen un dominio relacionado con el factor de crecimiento epidérmico (EGF *epidermal growth factor*), y otro dominio en el extremo amino con propiedades parecidas a las que poseen las lectinas (es decir, capacidad para unirse a hidratos de carbono). Fig. 2.4 El término selectina fue propuesto para resaltar el dominio lectina N-terminal y para indicar la función y expresión selectiva de éstas moléculas.

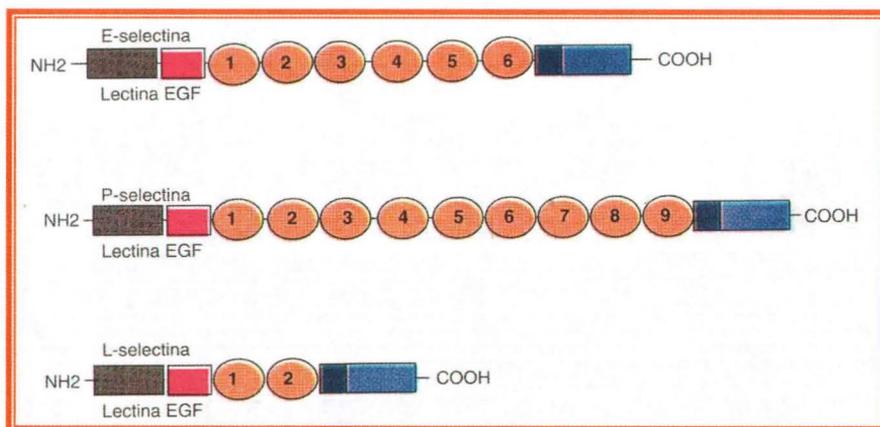


Fig. 2.4 Estructura esquemática de las selectinas E, P y L . Ricardo Aníbal Margnani, *Inmunología e Inmunoquímica*, 5ª edición, editorial Médica- Panamericana, Buenos Aires- Argentina, 1996, p.221

L-Selectina (CD62L).

Se expresa constitutivamente en la mayoría de los leucocitos, aloja a los linfocitos en los ganglios periféricos e interviene en la adhesión de los leucocitos al endotelio por medio de fragmentos glucídicos de gluoproteínas específicas en las células endoteliales. ⁽⁵⁾ Fig. 2.5

E-selectina (CD62E).

No existe normalmente en el endotelio, se expresa de manera transitoria a los endotelios vasculares en respuesta a la IL-1 o TNF en los procesos inflamatorios. Permite la adhesión de macrófagos y neutrófilos al endotelio inflamado interactuando con glucoproteínas sialil-Lewis X que se encuentran en las células leucocíticas del torrente circulatorio. Ver fig.2.5

La inducción de la selectina E en células endoteliales por IL-1 es de corta duración, llega al máximo en 4 horas y luego cae en 8-12 horas, por lo que tiene un papel importante únicamente en la primera fase del reclutamiento leucocitario.

P-Selectina (CD62P).

Presente en plaquetas y células endoteliales, existe normalmente en la membrana de gránulos intracitoplasmáticos endoteliales específicos denominados cuerpos de Weibel-Palade.

Es estimulada por histamina, trombina y PAF, distribuyéndose rápidamente hacia la superficie celular donde puede fijar a los leucocitos.

La selectina-P participa en la adhesión de los leucocitos al endotelio por medio de su unión con con glucoproteínas sialil-Lewis X que se encuentran en las células leucocíticas. Ver fig. 2.5

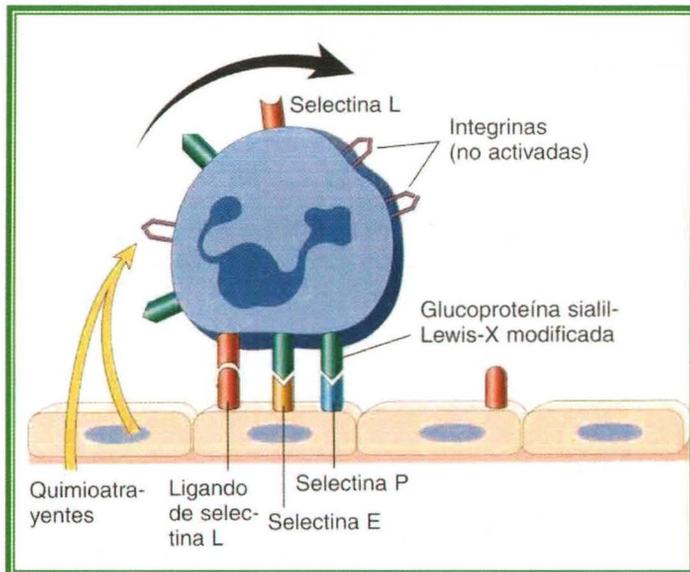


Fig. 2.5 Participación de las selectinas E,P y L en el rodamiento leucocitario. Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. Robbins, Patología Estructural y Funcional, 7ª ed., editorial Elsevier España S.A., Madrid-España, 2004, pp.39.

INTEGRINAS

Son glicoproteínas heterodiméricas de membrana, con una cadena alfa y una beta. Se han caracterizado 16 subunidades alfa y 8 subunidades beta, estas subunidades se unen por medio de enlaces no covalentes, formando más de 20 combinaciones diferentes.

Las integrinas median interacciones heterofílicas tipo célula-célula y célula-matriz extracelular; intervienen en la adhesión de células a proteínas de la matriz extracelular ya que pueden unirse a otras moléculas de adhesión (por ejemplo a la molécula de adhesión intercelular-1 ICAM-1), a algunas proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, laminina), o a moléculas solubles como el fibrinógeno y el factor de Von Willebrand.

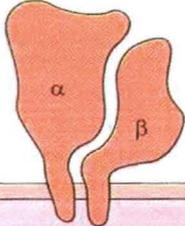
Las integrinas se clasifican de acuerdo a sus cadenas beta: b1 integrinas, b2 integrinas (leucocitarias) y b3 integrinas. (Fig. 2.6)

La integrina beta 1 VLA-4, se expresa en todos los leucocitos excepto en neutrófilos, se encuentra involucrada en la adhesión de los linfocitos a células endoteliales activadas, a través de la interacción con la molécula de adhesión vascular VCAM-1.

Dentro de las integrinas beta 2 se distinguen LFA-1 (factor activador de leucocitos-CD11a/CD18) y Mac-1 (CD11b/CD18), la expresión de éstas integrinas se encuentra restringida a leucocitos, sin embargo la distribución de las cadenas beta difiere en los distintos tipos de leucocitos: LFA-1 (CD11a/CD18) es expresado en todos los leucocitos, mientras que Mac-1 (CD11b/CD18) está expresado en todos los leucocitos excepto linfocitos.

Las integrinas leucocitarias beta 2 unen específicamente a los ligandos endoteliales de la superfamilia de inmunoglobulinas, para ICAM-1, sus ligandos son LFA-1 (CD11a/CD18) y Mac-1 (CD11b/CD18).

FAMILIA DE INTEGRINAS



estructura general de una integrina

integrina	ligandos	expresión
VLA-1 $\alpha_1\beta_1$?	células T, fibroblastos
VLA-2 $\alpha_2\beta_1$	colágeno	células T activadas, plaquetas
VLA-3 $\alpha_3\beta_1$	laminina, colágeno, fibronectina	riñón, tiroides
VLA-4 $\alpha_4\beta_1$	VCAM-1, fibronectina	linfocitos, algunos fagocitos
VLA-5 $\alpha_5\beta_1$	fibronectina	algunos leucocitos, plaquetas
VLA-6 $\alpha_6\beta_1$	laminina	ampliamente distribuida
LPAM-1 $\alpha_4\beta_7$	MAdCAM-1 (VCAM-1)	algunas células T
LFA-1 $\alpha_L\beta_2$	ICAM-1, ICAM-2 (ICAM-3)	la mayoría de los leucocitos
CR3 $\alpha_M\beta_2$	C3b, C4b, ICAM-1	fagocitos mononucleares, neutrófilos
CR4 $\alpha_X\beta_2$	C3b, C4b, ICAM-1 ?	macrófagos

Fig. 2.6 Familia de integrinas y sus ligandos. Ivan M. Roitt, Meter J. Delves, Inmunología-Fundamentos, 5° ed., editorial Médica Panamericana, Argentina, 2003, pp. 423.

CAPÍTULO III

SUPERFAMILIA DE INMUNOGLOBULINAS

1. Clasificación y funciones.

La Superfamilia de Inmunoglobulinas se define como un grupo de proteínas en las que hay una homología parcial en la secuencia de aminoácidos, habitualmente de al menos el 15%, incluye moléculas solubles y de superficie celular que presentan secuencias de aminoácidos parcialmente idénticas y características de su estructura terciaria, que se identificaron originalmente en las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas. ⁽⁹⁾

Fig. 3.1

Las secuencias parciales comunes a los miembros de una superfamilia contribuyen a la formación de estructuras terciarias compactas denominadas dominios. ^(5,6) El criterio para incluir a una proteína dentro del grupo de La Superfamilia de Inmunoglobulinas es la presencia de uno o más dominios de inmunoglobulina, que son regiones de 70 a 110 aminoácidos homólogos a los dominios Ig variables. ^(6,9)

Los estudios estructurales de estas proteínas llevan a suponer un origen común a partir de la duplicación de un gen para un receptor de superficie primordial seguido por la divergencia de los dominios V y C, que al unirse por puentes disulfuro darían lugar a un dominio. ^(5,6,8,9)

SUPERFAMILIA DE INMUNOGLOBULINAS

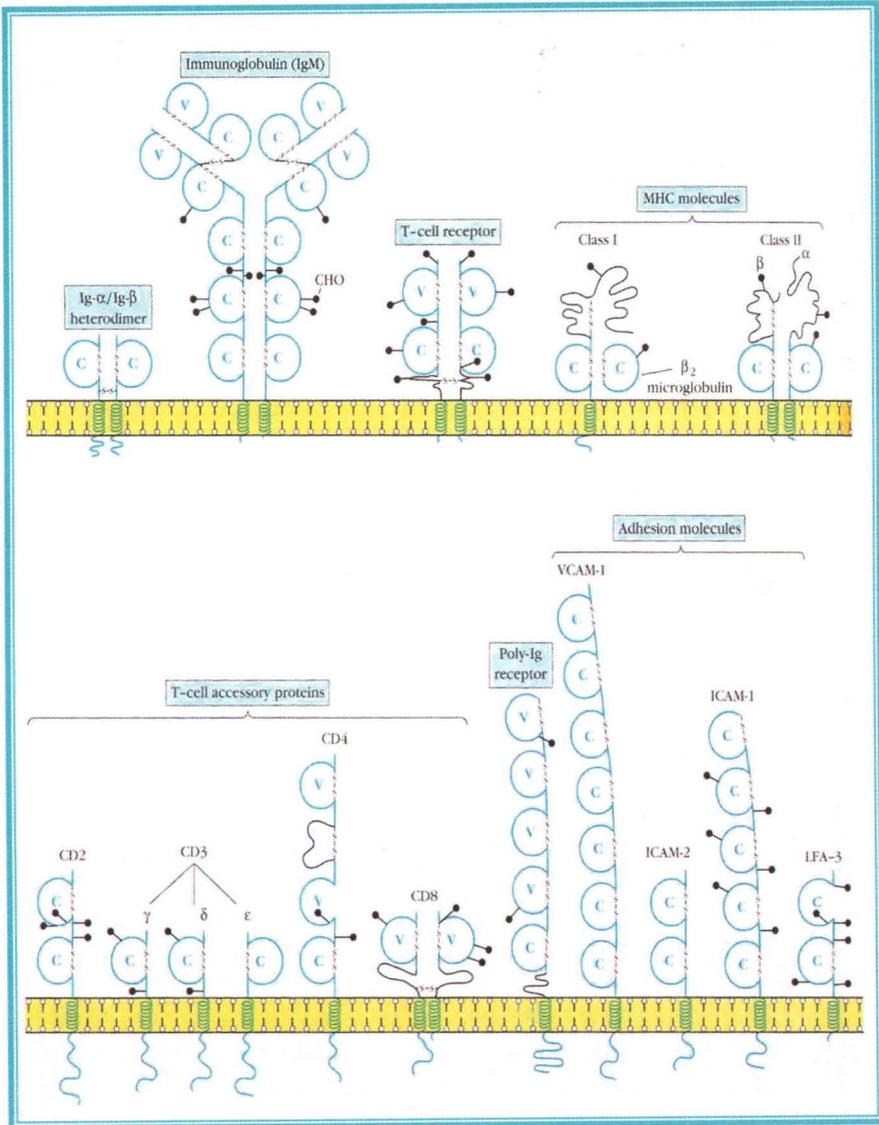


Fig. 3.1 Esquema que muestra las diferentes moléculas que pertenecen a La Superfamilia de Inmunoglobulinas. Freeman, Goldsby A., Thomas J. Kindt, Janis Kuby, *Immunology*. 5^o ed., 2003.

Casi todas las proteínas de la Superfamilia asociadas a células tienen una parte citoplasmática, la C-terminal, seguida de una transmembránica de carácter hidrofóbico y una porción extracelular donde se encuentran localizados los dominios V y/o C. Algunas de estas proteínas no están insertadas en la membrana celular, sino que están unidas a ésta por un anclaje de tipo glucosfolipídico. ⁽⁵⁾

Dentro de las moléculas que forman parte de La Superfamilia de Inmunoglobulinas, pueden incluirse diferentes grupos según la función que cumplen y el tejido con el que están relacionados, ⁽¹⁰⁾ sin embargo, en ésta capítulo me enfocaré al grupo de moléculas de adhesión leucocito-endotelio que intervienen en el proceso inflamatorio, y se describen a continuación.

Ver cuadro 3.1

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

NOMBRE	NOMBRE ALTERNO	DISTRIBUCIÓN	CONTRA RECEPTOR	REGULACIÓN
ICAM-1	CD54	Endotelio, fibroblastos, epitelio, monocitos, linfocitos, cél. Dendríticas.	LFA-1, Mac-1	Expresión constitutiva; aumenta por IL-1, TNF- α , IFN- γ , LPS.
ICAM-2	CD102	Endotelio, linfocitos, monocitos, plaquetas	LFA-1	Expresión constitutiva
VCAM-1	CD106	Endotelio, monocitos	VLA-4	Aumenta su expresión

		células dendríticas fibroblastos, estroma médula ósea		por IL-1, TNF.
PECAM-1,	CD31	Endotelio, plaquetas leucocitos, músculo	CD31	Tiene formas polimórficas

Cuadro 3.1 Moléculas de adhesión celular que pertenecen a La superfamilia de inmunoglobulinas, cuya función es la adhesión en el proceso inflamatorio.

La expresión de la mayoría de éstas moléculas es regulada positivamente por varias citocinas, llevando a un incremento en la unión fuerte de los leucocitos al endotelio durante los procesos de inflamación. Se da una "acción fuerte" por interacción de éstas moléculas de La Superfamilia de Inmunoglobulinas (cuadro 3.1) y sus contrarreceptores, las integrinas beta1 y beta2, expresadas sobre los leucocitos.

Las funciones en que participa La Superfamilia de Inmunoglobulinas son las siguientes:

- reconocimiento celular.
- adhesión celular.
- captación de ligandos actuando como receptores.
- como moléculas presentadoras de antígeno.

Para que los miembros de La Superfamilia de Inmunoglobulinas lleven a cabo su función de adhesión leucocito - endotelio, es básica su interacción con las integrinas leucocitarias, como se explico en el capítulo anterior.

2. Superfamilia de Inmunoglobulinas en el proceso inflamatorio.

Molécula de adhesión intercelular -1 ICAM-1 (CD-54) y Molécula de adhesión intercelular- 2 ICAM-2 (CD-102).

Pertenecen al grupo de La Superfamilia de Inmunoglobulinas que interviene en la adhesión firme de los leucocitos al endotelio, a través de la unión directa con las integrinas de la superficie de los leucocitos, son expresadas por células del endotelio vascular, se encuentran distribuidas en diferentes tipos celulares como células endoteliales, epidermales y fibroblásticas.⁽¹⁰⁾

ICAM -1 es una glucoproteína con peso molecular de 55 Kd, con cinco dominios extracelulares. Fig. 3.2 Es el principal ligando para la integrina LFA-1 (CD11a/CD18).^(7,11)

ICAM-1 es responsable de la adhesión firme de los leucocitos al endotelio vascular, es expresada en leucocitos, fibroblastos, células epiteliales así como en células endoteliales.

Incrementa su expresión en la superficie del endotelio vascular en los sitios de inflamación a consecuencia de la estimulación por citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina -1 (IL-1); se observa entre las ocho y 24 horas después de la estimulación. Aumenta en unión a ICAM-2.⁽¹²⁾

El sitio de conexión leucocito – integrina LFA-1 (CD11a/CD18) se encuentra localizado en el extremo amino terminal, primer dominio de ICAM-1. (7,10) Los dos dominios del extremo amino presentan homología estructural con los dos dominios extracelulares de ICAM-2.

ICAM-2 es una glicoproteína de 60 Kd, sólo tiene dos dominios extracelulares semejantes a los de inmunoglobulinas. (Fig. 3.2)

Es expresada naturalmente en las células del endotelio y no es inducida por citocinas inflamatorias.

Su función es parecida a ICAM-1 en cuanto permite la adhesión de leucocitos circulantes en las células endoteliales; también interactúa con CD11a/CD18.

DOMINIOS DE MOLÉCULAS DE ADHESIÓN ICAM-1 E ICAM-2

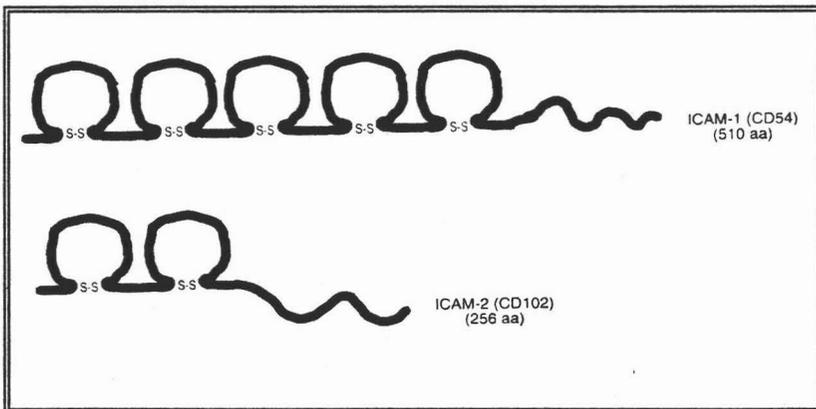


Fig. 3.2 Muestra el número de dominios en la estructura de las moléculas de adhesión ICAM-1 e ICAM-2, unidos por puentes disulfuro. Tomada de INMUNOLOGÍA E INMUNOQUÍMICA Fundamentos. Ricardo Anibal Margni. Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica- Panamericana, 5ª edición, 1996.

Molécula de adhesión vascular VCAM-1 (CD-106).

Mediante el empleo de un anticuerpo monoclonal generado contra el endotelio activado con TNF, se identificó una glucoproteína endotelial de 110 KD inducible por citocinas, se le dio el nombre de molécula de adhesión celular inducible – 110 (INCAM-110). ⁽¹¹⁾ Por otra parte, empleando un c-DNA aislado de células endoteliales activadas con citocinas, otros investigadores identificaron una molécula que participaba en la adhesión de linfocitos y la llamaron molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1); poco tiempo después se demostró que se trataba de la misma molécula INCAM-110. El nombre más empleado para esta proteína es VCAM-1. ⁽¹⁰⁾

La expresión de VCAM-1 sobre las células endoteliales, se inicia por IL-1 y TNF en 6-12 horas. Es también expresada en varios tipos de células no vasculares, incluyendo poblaciones de células dendríticas encontradas en el linfonodo y en piel, células de la médula ósea y células sinoviales en articulaciones inflamadas.

La molécula VCAM-1 interviene en la adhesión de las células endoteliales a linfocitos y monocitos, pero no neutrófilos, a través de una interacción con la integrina alfa 4 (VL-4; CD49d/CD29).

VCAM-1 contiene siete dominios de inmunoglobulina (Ver fig. 3.3); entre el dominio siete, dominio N-terminal y el cuarto dominio, se presenta la conexión de VCAM-1 con la integrina leucocitaria VL4; y de ésta forma VCAM-1 interviene en la adhesión firme de leucocitos a la célula endotelial.

⁽¹¹⁾

Molécula de adherencia entre plaquetas y células endoteliales PECAM-1 (CD31) - Transmigración -

Es un glucoproteína transmembrana de 130 KD que se encuentra en células endoteliales, plaquetas, neutrofilos, monocitos y subpoblaciones de células T. Contiene seis dominios de inmunoglobulina. ^(7,10) Fig. 3.3

Ésta molécula puede mediar la adhesión célula-célula a través de interacciones homofílicas (CD31-CD31) y heterofílicas (CD31-contrarreceptor desconocido). ^(16,18,19)

CD-31 está constitutivamente expresada en forma abundante en el endotelio, se redistribuye hacia los bordes celulares y participa en las interacciones célula endotelial-célula endotelial que limitan la permeabilidad vascular. Las interacciones de unión homofílicas entre CD-31 del leucocito y CD31 endotelial podrían ser particularmente importantes durante la transmigración, cuando el leucocito debería encontrar la mayor densidad de moléculas CD31 endoteliales. ^(16,18,19)

Sus principales funciones son las siguientes:

- Aumenta la fuerza de unión de las integrinas leucocitarias con otros miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas.
- Regula la el paso de los leucocitos a través de la membrana basal endotelial hacia los tejidos extravasculares (Tansmigración) Fig. 3.4

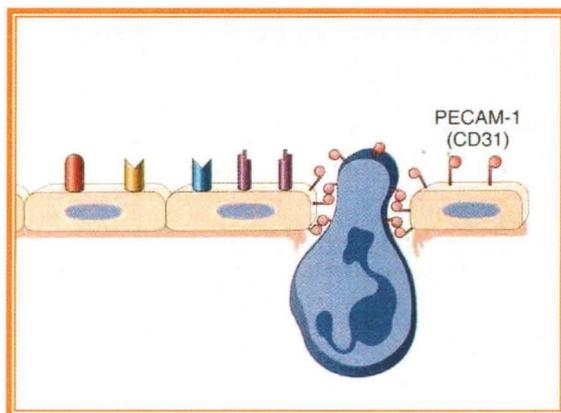


Fig. 3.4 Participación de la molécula de adhesión plaquetaria (PECAM-1) en la trans migración de leucocitos. Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. Robbins, Patología Estructural y Funcional, 6ª ed., editorial Elseiver España S.A., Madrid-España, 2004, p.39

CONCLUSIONES

La Superfamilia de Inmunoglobulinas constituye un gran grupo de moléculas cuyas funciones son reconocimiento celular, captación de ligandos actuando como receptores, adhesión celular, entre otras. Las moléculas de adhesión que pertenecen a La Superfamilia de Inmunoglobulinas son básicas e indispensables en la adhesión celular durante la dinámica del proceso inflamatorio. Sin embargo, en la actualidad se sabe que las alteraciones de dichas moléculas de adhesión, pueden contribuir a ciertas enfermedades, por ésta razón se ha generado un gran interés, por parte de los científicos, favoreciendo avances en la importancia de las bases moleculares de la adherencia de leucocitos al endotelio, en el potencial para nuevas terapias dirigidas hacia estas moléculas de adhesión. Así, las moléculas de adhesión que pertenecen a La Superfamilia de Inmunoglobulinas, contribuyen a reparar las células dañadas por medio del proceso inflamatorio, e intervienen en la progresión de varias enfermedades, como las neoplasias, asma, artritis reumatoide, dermatitis atópica, entre otras. Por tal razón, es de suma importancia tener un amplio conocimiento de cómo actúan estas moléculas ya que de esta forma, se podría obtener el tratamiento adecuado de ciertas enfermedades y prevenir muchas otras, ya que las moléculas mencionadas son utilizadas por ciertos virus, parásitos y células tumorales, para poder adherirse a las células, y de esta forma ocasionar enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LIBROS

1. Cotran R.S, Kumar V, Tucker Collins, Patología estructural y funcional de Robbins. 5ª.ed. México: Editorial Mc Graw Hill- Interamericana, 2000. Pp.53-92
2. Kumar V. Cotran R.S. Robbins S.L. Robbins-Patología Humana. 7° ed. Madrid-España: Editorial Elseiver, 2004. Pp. 33-59
3. Roitt I.M., Meter J.D. Inmunología, fundamentos. 5°ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana. 2003. Pp.1-92
4. Rubin E., Farber L.J. Patología Fundamentos Editorial Médica Panamericana S.A de C.V. 1992. Pp.19-35
5. Margnni R.A. Inmunología e Inmunoquímica. 5ª.ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica- Panamericana, 1996. Pp. 120-480
6. Abbas K.A, Lichtman A.H. Inmunología celular y molecular. 5ª.ed. Elsevier – Madrid: Editorial McGraw Hill, 2003. Pp.179-294

ARTÍCULOS

7. Timothy M.C, John M.H. Leukocyte-Endothelial Adhesion Molecules. Blood 1994, Vol 84, No.7: 2068-2101

LIBROS

8. Chandrasoma P., Taylor C.R. Patología General. 2°ed. México D.F.: Editorial El Manual Moderno, 1998. Pp. 39-72
9. Goldsby R.A., Kindt T.J. Immunology. 5° ed. New York: Editorial W. H. Freeman and Company. 2003.Pp.90-100

ARTÍCULOS

10. Williams A.F., Barclay A.N. The Immunoglobulin Superfamily - Domains for cell surface recognition. Ann. Rev. Immunol. 1988; Vol. 6: 381-405.
11. Bevilacqua T.C. Endotelial-leucocite Adhesión Molecules. Annu. Rev. Immunol. 1998. 11:767-804.
12. Barreiro O. Dynamic interaction of VCAM-1 and ICAM-1 with moesin and ezrin in a novel endothelial docking structure for adherent leukocytes. The Journal of Cell Biology. 2002; Vol. 157, Num. 7: 1233-1245.

LIBROS

13. Guyton C.A. Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. Cd. México: Editorial Mc Graw-Hill, 2001. pp. 477-501.
14. Levinson E.W. Microbiología e Inmunología: Autorregulación y repaso. México D.F: Editorial El manual Moderno, S.A de C.V.,1998. Pp. 485-509.

15. Regueiro J.R. Inmunología-Biología y Patología del sistema inmune 2° ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2003. Pp.100-125

ARTÍCULOS

16. Liu, Yuan. Brief Reviews - Regulation of Leukocyte Transmigration: Cell Surface Interactions and Signaling Events. *The Journal of Immunology*, 2004, pp. 7-13.
17. Middleton J. Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium. *Blood* 2002; Vol. 100, Num. 12: 3853-3860.
18. Muller W.A.. Leukocyte-Endothelial Cell Interactions in the Inflammatory Response. *Laboratory Investigation*. 2002; Vol. 82, No. 5: 521-533.
19. Muller W.A. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends in Immunology*. 2003; Vol. 24, No. 6: 327-334.
20. Rodríguez G.E. Las moléculas de adhesión y activación en la inflamación asmática. Trabajo de Revisión. *Alergia e Inmunología pediátrica*. 1995; Vol. 4, Núm. 3: 93-100.
21. Velasco M.A. Anormalidades en el sistema adhesivo de neoplasias pulmonares. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*. 2000; Vol. 46, Num. 3 Julio-Septiembre, pp. 189-195.

SITIOS DE INTERNET

22. http://www.cib.csic.es/integrinas/integrinas_es.html
23. <http://www.cinvestav.mx/publicaciones/anuario03/genetica.pdf>
23. <http://med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/linfot/lyt2.htm>