



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ADHESIÓN LEUCOCITARIA.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JORGE ALFREDO VÁZQUEZ ALVAREZ

TUTOR: Mtro. JUAN CARLOS CUEVAS GONZÁLEZ

ASESORA: Esp. LILA ARELI DOMINGUEZ SANDOVAL

MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Gracias:

Al Dador de la Vida, porque Él es el inicio y final de todo lo que hacemos, sin Él nada puede ser hecho, pues solo somos el instrumento de su manifestación. Gracias Padre por permitirme ser tu instrumento.

A mi Alma Mater, por abrirme las puertas al conocimiento, por la formación y la preparación que me ha brindado.

A mis padres, José Luis y Aurora, por creer en mi siempre, por su amor, y su apoyo.

A mi hermano Enrique, que nunca se rompan los lazos que nos unen.

A Adriana por su invaluable apoyo todo este tiempo.

Al Dr. Javier Gutiérrez Fuentes. Maestro, amigo, colega, por sus enseñanzas y su paciencia.

A todos mis amigos de la carrera, compañeros de todos los días, hermanos en los buenos y malos momentos, este logro también es de ellos.

A mi familia, amigos y a todas las personas que de alguna manera contribuyeron a hacer este sueño realidad.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 2. PROPÓSITO Y OBJETIVOS | 6 |
| 3. ANTECEDENTES | 7 |
| 3.1 Generalidades de la inflamación | 7 |
| 4. MARCO TEÓRICO | 9 |
| 4.1 Moléculas de adhesión celular | 9 |
| 4.1.1 Integrinas | 9 |
| 4.1.1.1 Activación de las integrinas | 15 |
| 4.2 Selectinas | 19 |
| 4.3 Superfamilia de las inmunoglobulinas | 23 |
| 4.4 Cadherinas | 26 |
| 5. Leucocitos | 27 |
| 5.1 Granulocitos | 27 |
| 5.1.1 Neutrófilos | 27 |
| 5.1.2 Eosinófilos | 28 |
| 5.1.3 Basófilos | 30 |
| 5.2 Agranulocitos | 31 |
| 5.2.1 Linfocitos | 31 |
| 5.2.2 Monocitos | 32 |
| 6. Adhesión leucocitaria | 33 |
| 7. Deficiencias de adhesión leucocitaria | 37 |
| 7.1 Características generales | 38 |
| 7.2 Manifestaciones clínicas | 39 |
| 7.3 Microbiología | 40 |
| 7.4 Posibles tratamientos | 41 |

| | |
|----------------------|----|
| 7.5 Pronóstico..... | 42 |
| 8. CONCLUSIONES..... | 43 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA..... | 44 |

1. INTRODUCCIÓN

La adhesión leucocitaria es un punto crucial de la inflamación, pues el fin de la misma es la eliminación del agente infeccioso, y si finalmente esta se da por la acción de los leucocitos, el estudio de este tema merece especial atención. Cabe aclarar que la inflamación al ser un proceso tan complejo, abarca gran cantidad de elementos, por lo que en el presente trabajo nos limitaremos al proceso de adhesión leucocitaria.

Es fundamental sin duda, comenzar hablando de las generalidades de la inflamación, por lo que mencionamos a grandes rasgos los fenómenos que suceden en esta respuesta del organismo.

Durante la adhesión leucocitaria suceden varios eventos interesantes, la activación e interacción de las moléculas de adhesión, la transmisión de señales entre estas y el citoesqueleto para la modificación de los leucocitos y la propia adhesión de estos al endotelio, constituyen una serie de eventos extraordinarios y fundamentales en la respuesta inmunológica del cuerpo; cualquier alteración de uno de estos procesos resulta en un desequilibrio total del organismo, como lo es la deficiencia de adhesión leucocitaria.

La importancia de este trabajo radica en que, aunque la deficiencia de adhesión leucocitaria es una rara afección, no deja de ser menos importante, pues afecta un momento crítico de la inflamación y tiene graves consecuencias en el organismo, incluso fatales.

Con el estudio de este tema, esperamos conocer estos padecimientos, o por lo menos, a tener una noción general pero clara de ellos, pues consideramos que es parte importante de nuestra formación como profesionistas de la salud, tener conocimiento de otras enfermedades sistémicas y no solo bucales, y contribuir de esta forma a elevar nuestra calidad como cirujanos dentistas.

2. PROPÓSITO:

Realizar una revisión y actualización de la literatura que nos permita profundizar en el conocimiento y entendimiento de la adhesión leucocitaria.

OBJETIVOS:

- Describir el fenómeno de adhesión leucocitaria.
- Identificar las deficiencias de la adhesión leucocitaria.
- Reconocer las repercusiones sistémicas y bucales de este padecimiento.

3. ANTECEDENTES

3.1 GENERALIDADES DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación es básicamente una respuesta protectora contra agentes lesivos como microorganismos, toxinas y células dañadas. El objetivo de la inflamación es erradicar el agente infeccioso, mediante la activación de diferentes procesos y el reclutamiento de células y moléculas del sistema inmunitario. La inflamación también permite la cicatrización de los tejidos dañados. Sin embargo en ciertos padecimientos, y por poner un ejemplo en la artritis reumatoide la inflamación crónica puede ser potencialmente dañina.¹

Se puede clasificar como aguda y crónica. En cualquier caso, para que se desarrolle una reacción inflamatoria es necesaria la presencia de un estímulo. Existen algunos que desencadenan esta respuesta, siendo físicos (traumas, radiación, quemaduras), químicos (diferentes antígenos naturales y sintéticos) y los biológicos (bacterias, hongos, virus, etc.), siendo este último el más frecuente; a su vez estos estímulos activan el proceso inflamatorio por diferentes vías según el tipo de estímulo, la vía de entrada al organismo y las características del huésped².

La inflamación aguda se inicia en cuestión de unos segundos o minutos y tiene una duración corta, de horas a días y se va a manifestar mediante los siguientes signos o puntos cardinales: rubor, calor, tumor, dolor y pérdida de la función. El proceso inflamatorio agudo se caracteriza por diferentes etapas como vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, exudación de proteínas y reclutamiento de células inflamatorias hacia el foco de infección³. La vasodilatación es uno de los primeros fenómenos en manifestarse, va seguida de una vasoconstricción y abertura de los capilares, lo que causa un

aumento del flujo sanguíneo provocando calor y eritema, la vasodilatación esta mediada principalmente por la histamina. En el aumento de la permeabilidad vascular se da la salida de líquido y proteínas al medio extracelular, la pérdida de proteínas disminuye la presión osmótica intravascular y aumenta la intersticial, al acumularse este líquido se produce el edema. El reclutamiento de los leucocitos conlleva varios pasos: marginación, rodamiento, adhesión al endotelio, extravasación y quimiotaxis para la fagocitosis del microorganismo. El dolor es el resultado de la secreción de prostaglandinas, neuropéptidos y citocinas^{4,2}.

La inflamación crónica es de duración prolongada, dura de semanas a meses, se caracteriza por una acumulación de linfocitos y macrófagos y la proliferación de vasos sanguíneos. En este tipo de inflamación se dan simultáneamente la inflamación activa, destrucción tisular y el intento de cicatrización, produciendo tejido granulomatoso y fibrosis, produciendo así la pérdida de la función².

4. MARCO TEÓRICO

4.1 MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

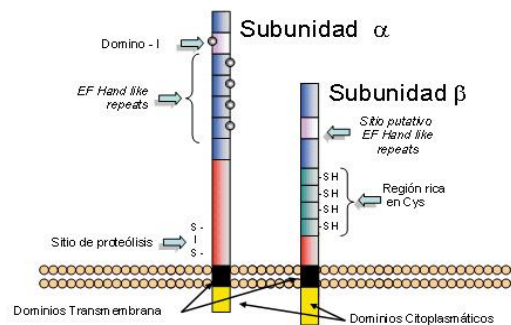
Las moléculas de adhesión celular, CAM's (cell adhesion molecules) son proteínas o glucoproteínas que inducen la adherencia de los leucocitos circulantes en la sangre a las células del endotelio vascular como primer paso de las células hacia los tejidos para llegar al lugar donde este el patógeno a atacar o al foco inflamatorio, forman parte del proceso inespecífico o respuesta inespecífica. En general, la mayoría de las moléculas de adhesión se pueden clasificar en cuatro familias^{5,6}.

- Integrinas
- Selectinas
- Inmunoglobulinas
- Cadherinas

4.1.1 INTEGRINAS

La superfamilia de las integrinas consta de unas 30 proteínas de membrana homólogas desde el punto de vista estructural, que favorecen las interacciones de las células entre si o con la matriz extracelular. Las diferentes subfamilias de integrinas se clasifican según el tipo de cadena beta que poseen. Las integrinas son heterodímeros formados por dos subunidades alfa y beta asociadas, codificadas por dos genes distintos. Existen unos 22 heterodímeros de integrinas con 17 formas de la subunidad alfa y 8 de la beta que combinándose de forma específica generan 20

integrinas diferentes³, aunque otro autor menciona por lo menos 23⁶.



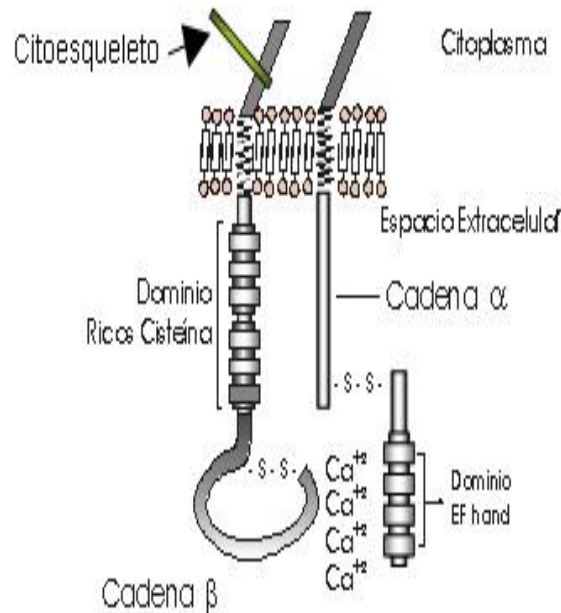
Dzamba y cols. 2002. Fig. 1 Estructura de las integrinas.

La cadena alfa varía de tamaño desde 120 hasta 200 kD, y la beta lo hace entre 90 y 110 kD. En el extremo aminoterminal de las cadenas alfa hay 7 u 8 regiones homólogas tipo integrina, la región tercera y cuarta en algunos casos se unen a cationes divalentes (Ca^{++} , Mg^{++}). Los cationes ejercen un papel clave en la función adherente de las integrinas. Las cadenas beta son glicoproteínas transmembrana que poseen regiones muy conservadas en la porción extracelular. Ambas cadenas poseen regiones ricas en cisteínas que participan en la formación de puentes disulfuro intracatenarios. La cadena alfa suele ser la principal responsable de la interacción con el ligando⁷.

Las integrinas tienen un dominio citoplasmático pequeño, cuya longitud no llega a más de 50 aminoácidos, que no genera señales intracelulares directamente. Pueden interactuar con proteínas adaptadoras originando

señales intracelulares al unirse a sus ligandos.

Las células que pierden su contacto con la matriz extracelular a través de las integrinas, poseen una tasa más alta de apoptosis en comparación con las células que se hallan fijas⁸.



Las integrinas median interacciones en una gran variedad de células, ya sea célula-célula y/o célula-matriz extracelular. Así, por ejemplo, se unen a proteínas de la matriz extracelular como la fibronectina y la laminina, a otras moléculas de adhesión como las ICAM-1 de la superfamilia de las inmunoglobulinas o a moléculas solubles como el fibrinógeno y el Factor de von Willebrand relacionadas con la coagulación. La unión entre las integrinas y componentes de la matriz extracelular como la laminina se lleva a cabo gracias a las regiones MIDAS (Metal Ion-Dependent Adhesion Site) formadas por dos subunidades de la cadena alfa junto con el átomo de calcio. La región MIDAS reconoce la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp (RGD)

presente en las moléculas de fibronectina y vitronectina. Esta secuencia se introduce en el hueco formado por las dos subunidades y el residuo de aspartato (D), y se unen por coordinación al ión de calcio.⁹

Las plaquetas activadas usan la proteína VLA-2 para su adhesión al colágeno, y la VLA-6 para interactuar con la laminina. Las células endoteliales también se pueden unir al colágeno y a la laminina mediante VLA-2.⁵

Las integrinas son moléculas clave en un gran número de procesos. Defectos en su síntesis pueden originar graves trastornos como la deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 y 2. Esta enfermedad se debe a una deficiencia autosómica recesiva que provoca un defecto en las integrinas de tipo beta-2. Esta falla afecta a los procesos dependientes de adhesión leucocitaria como la fagocitosis de organismos opsonizados ya que el receptor de C3bi es una integrina.^{9,7}

Las diferentes subfamilias de integrinas son clasificadas según su cadena beta, formando así las subfamilias beta-1 a beta-7. Las más importantes, desde el punto de vista de la adhesión de los leucocitos son: la beta-1 y la beta-2.

Beta-1. Las proteínas de la subfamilia beta-1 se caracterizan por presentar la cadena beta-1 de tipo CD29. Su cadena alfa puede ser de varios tipos. En este grupo se incluyen las proteínas VLA (Very Late Activation Antigen) o “antígenos de activación muy tardía” porque se demostró que tanto VLA1 y VLA2 se expresan en los linfocitos T de dos a cuatro semanas después de su estimulación repetida *in vitro*. En realidad, otras integrinas VLA, como la VLA-4, manifiestan una expresión constitutiva en algunos linfocitos T y se inducen con rapidez en otros. Hay 6 tipos diferentes de cadena alfa de estas integrinas, también llamadas CD49a-fCD29, donde CD49a-f se refiere a las diferentes cadenas alfa (alfa1 a alfa6) y CD29 a la subunidad común beta 1,

que generan las proteínas VLA1 - VLA6. Las proteínas VLA se expresan en la mayor parte de las células no hematopoyéticas del organismo, excepto en los granulocitos.⁷

La integrina VLA-4, (alfa-4/beta-1 o CD49dCD29), ligando para las moléculas de adhesión vascular de tipo I (VCAM-I: Vascular Cell Adhesion Molecules-I), se expresa de forma diferencial de modo que está presente en monocitos, linfocitos T y B y eosinófilos, pero no en neutrófilos y basófilos. Este patrón de expresión puede que sea un mecanismo de reclutamiento selectivo de leucocitos ante diferentes condiciones. La integrina VLA4 puede intervenir en la fijación de estas células a las células endoteliales mediante la interacción con la VCAM-1. VLA-4 es una de las principales proteínas de superficie encargadas del alojamiento de los linfocitos y otros leucocitos al endotelio. VLA-4 tiene un papel en el proceso de citólisis interviniendo en la interacción heterotípica entre células T-citolíticas y células B diana. VLA-4 además media adhesión homotípica entre líneas celulares T o E. Así como también media la adhesión a fibronectina (RGD-independiente).⁶

Beta-2. Las integrinas más importantes desde el punto de vista de la adhesión de los leucocitos son las integrinas que comparten la cadena beta-2, conocida como CD18, se denominan integrinas linfoides y se asocian a tres isoformas de cadena alfa que recibe el nombre de CD11 formando las integrinas⁹ :

- **LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen-1) o CD11a/CD18**
- **MAC-1, CR3 o CD11b/CD18**
- **p150,95 o CD11c/CD18**

Estas integrinas se localizan en los leucocitos y participan en la adhesión a las células endoteliales activadas, necesaria para la extravasación de los linfocitos a través del endotelio hacia el foco inflamatorio y en la quimiotaxis de los leucocitos hacia los sitios de inflamación.⁶

Las integrinas beta-2, también llamadas, en general, familia LFA-1, se identificaron mediante anticuerpos monoclonales que obstaculizaban las funciones de los linfocitos dependientes de la adhesión, como la destrucción de las células elegidas por parte de los Linfocitos T cooperadores (LTC).⁷

LFA-1. Interpreta un papel importante en la adhesión de los leucocitos a otras células, como las CPA y el endotelio vascular. Se expresa en linfocitos B, T y NK. Esta molécula se redistribuye rápidamente, formando un agrupamiento en forma de anillo en la interfaz de contacto entre leucocito y endotelio. El propio LFA-1 se califica como CD11aCD18. Uno de los ligandos más importantes para LFA-1 es ICAM-1 (CD54), una glucoproteína de membrana expresada en una diversidad de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas; LFA-1 puede unirse a cinco moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1 a ICAM-5), aunque las más relevantes son ICAM-1 a ICAM-3; ICAM-2, que se expresa en las células endoteliales e ICAM-3, que lo hace en los linfocitos de manera constitutiva.⁷

Un ligando adicional de LFA-1 es la molécula de adhesión de uniones intercelulares JAM-A, que se concentra selectivamente en la región apical de las uniones estrechas endoteliales y se redistribuye parcialmente a la superficie del endotelio con ciertos estímulos proinflamatorios.¹⁰

Mac-1. También llamada CR3 (Receptor de complemento tipo 3) o CD11bCD18, es probablemente la principal molécula de adherencia de los neutrófilos que participa en la adherencia heterotípica (neutrófilo y endotelio) y en la homotípica (neutrófilo con neutrófilo). MAC-1 se expresa constitutivamente en la superficie de los neutrófilos en reposo a una

densidad de 10 000 a 20 000 moléculas por célula. Al activarse por diversos estímulos, los neutrófilos “regulan hacia arriba” entre cinco y diez veces su expresión de superficie.¹¹

Mac-1 también funciona como receptor de fibrinógeno y del complemento situado sobre las células fagocíticas, que une a las partículas opsonizadas por un producto de activación del complemento llamado fragmento C3b inactivado (C3bi).^{7, 12}

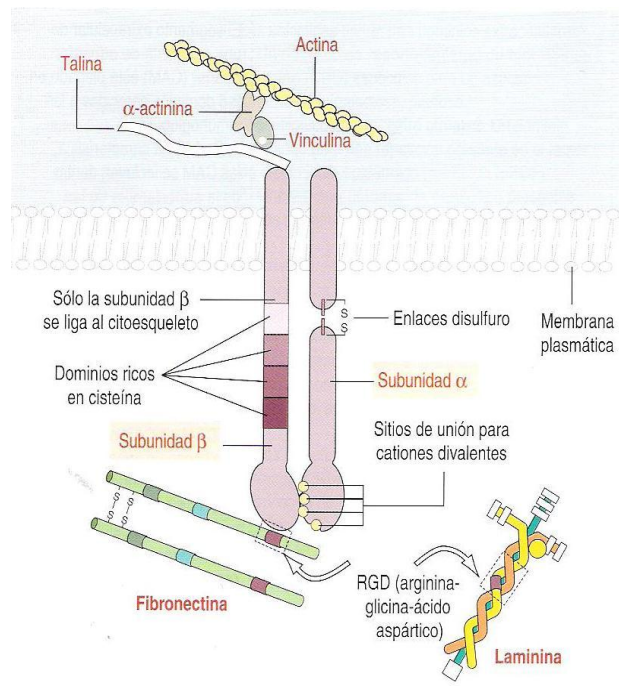
CD11c/CD18 o gp150,95 se expresa en neutrófilos, linfocitos, células mieloides y natural killers (NK). Se une al fibrinógeno y a la fracción C3bi del complemento; su función es la adhesión de los leucocitos (entre células y matriz) y fagocitosis.⁷

4.1.1.1 ACTIVACIÓN DE LAS INTEGRINAS

La afinidad de las integrinas por sus ligandos varía y depende principalmente del estado conformacional del heterodímero y de la densidad y localización de las integrinas en la membrana. Los factores que producen la activación celular de linfocitos, como antígenos o citocinas, inducen indirectamente el cambio en la conformación de las integrinas aumentando su afinidad por el ligando. Los cambios en la distribución de integrinas en la membrana celular parecen estar causados por modificaciones del citoesqueleto que ocurren como consecuencia de las señales intracelulares generadas durante la activación celular, a este proceso se le denomina “activación” de las integrinas. La presencia de cationes divalentes también puede influir en la conformación de las integrinas afectando las interacciones con sus ligandos.⁶ Todo esto sugiere que la unión de la integrina con sus respectivos ligandos es reversible, y va a necesitar de la activación de las integrinas para que se

produzca una interacción estable. La activación de las integrinas requiere de un metabolismo celular activo, como se demuestra utilizando bloqueadores de la producción de ATP celular o temperaturas más bajas que la fisiológica, y citoesqueleto intacto. La activación de las integrinas puede ser modificada tanto por estímulos extracelulares como intracelulares.⁶

Generalmente las integrinas se agrupan en los complejos de adhesión focal en la membrana donde se asocian a proteínas citoplasmáticas como la talina, vinculina y la alfa actina, que a su vez interaccionan con proteínas unidas al citoesqueleto como la misma vinculina, la tensina y la actina.



Kierzenbaum 2008. Fig. 3 Interacción de las integrinas con el citoesqueleto.

En estos complejos se asocian también proteínas intracelulares involucradas en la generación de señales de activación como la quinasa de adhesión focal (FAK: Focal Adhesion Kinase), serin/treonin quinasas como la proteína quinasa C (PKC: Protein Kinase C).¹⁰ Estas enzimas generan cascadas de señalización celular que dirigen fenómenos como la reorganización del citoesqueleto o la inducción de genes.

El proceso de cambio que experimentan las funciones de unión del dominio extracelular de las integrinas ante la emisión de una señal intracelular se denomina “transmisión de señales de dentro a afuera”. Las señales de dentro a afuera provocadas por el receptor de quimiocinas o por el receptor de los antígenos entrañan varias vías diferentes reguladas por la trifosfatasa de guanosina, que finalmente acaban por conducir a la asociación de moléculas pertenecientes a la familia RAP y las proteínas de interacción con el citoesqueleto a las colas citoplasmáticas de las integrinas proteínicas. Las modificaciones resultantes en la avidéz surgen como consecuencia de la agregación de las integrinas producida en la membrana leucocítica, lo que aumenta la valencia efectiva de la unión del ligando y facilita las variaciones en la configuración de los dominios extracelulares que potencian la afinidad de unión.⁷ Además, la unión al ligando aumenta el reclutamiento de integrinas adicionales para incrementar la adhesión firme del leucocito en condiciones de estrés de flujo sanguíneo.¹⁰

Tras la activación inducida por las quimiocinas, la conformación de las integrinas cambia de manera reversible de inactiva a extendida con afinidad intermedia. Este evento prepara a la integrina para unirse a su ligando endotelial. Las integrinas que contienen un dominio I insertado en sus subunidades α sufren un ulterior cambio conformacional tras la unión a ligando, que culmina en la activación total de la integrina y la parada del leucocito. Por lo tanto, el estado conformacional de alta afinidad para la parada inmediata del leucocito en el endotelio requiere de las quimiocinas

inmovilizadas y los ligandos de integrinas una inducción bidireccional.¹⁰

En el estado de afinidad baja, los tallos de los dominios extracelulares de cada subunidad de integrina parecen inclinarse y las cabezas globulares de unión al ligando quedan cerca de la membrana. Como respuesta a las alteraciones ocurridas en la cola citoplasmática, los tallos se extienden de forma automática, lo que aleja las cabezas globulares de la membrana hasta que ocupan una posición donde su interacción con los ligandos es más eficaz.⁷

Al producirse la unión con el ligando, las integrinas también emiten señales estimuladoras hacia las células en las que se expresan. El mecanismo de transmisión de señales supone la fosforilación de la tirosina en diferentes sustratos, el recambio de lípidos con inositol, una elevación del calcio citoplásmico y una activación de las proteínas de unión al trifosfato de guanosina y de la cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP).⁷

Las consecuencias funcionales debidas a estas señales transmitidas por las integrinas varía de un tipo celular a otro. Estas señales pueden tener efecto sinérgico o antagónico con rutas activadas por otros receptores celulares produciéndose complejos procesos de integración de señales que convergen en puntos comunes y finalmente resultan en respuestas de activación, proliferación, diferenciación o muerte celular. En las células epiteliales, por ejemplo, las integrinas cooperan con los receptores de los factores de crecimiento para enviar señales de mitosis dependientes del anclaje. En los fagocitos, sus señales están ligadas a una reorganización del citoesqueleto necesaria para la motilidad y la fagocitosis, la generación de especies reactivas del oxígeno, la expresión de genes inflamatorios y la apoptosis. En los linfocitos T, la unión de ICAM-1 a las integrinas beta-2 puede aportar unas señales coestimuladoras que favorezcan la expresión de los genes correspondientes a las citocinas, aunque esta actividad es probablemente

menos importante que la misión de las integrinas en la adhesión celular.⁷

4.2 SELECTINAS

Las selectinas son moléculas de adhesión dependientes de calcio, se unen a hidratos de carbono y pertenecen al grupo de las lectinas, conocidas como lectinas de tipo C (dependientes de calcio) existentes en los mamíferos. Uno de estos miembros de esta familia de moléculas se expresa en los leucocitos y los otros dos lo hacen en las células endoteliales. Cada molécula de selectina es una glucoproteína transmembranal monocatenaria con una estructura modular semejante. Cada selectina tiene tres dominios extracelulares:¹³

1. Un extremo amínico o dominio de reconocimiento de hidratos de carbono específico para un azúcar determinado (galactosa, manosa, N-acetilglucosamina, entre otros).
2. Un dominio homólogo para una repetición presente en el factor de crecimiento epidérmico (parecida a EGF).
3. Muchas repeticiones de consenso presentes en las proteínas reguladoras del complemento.

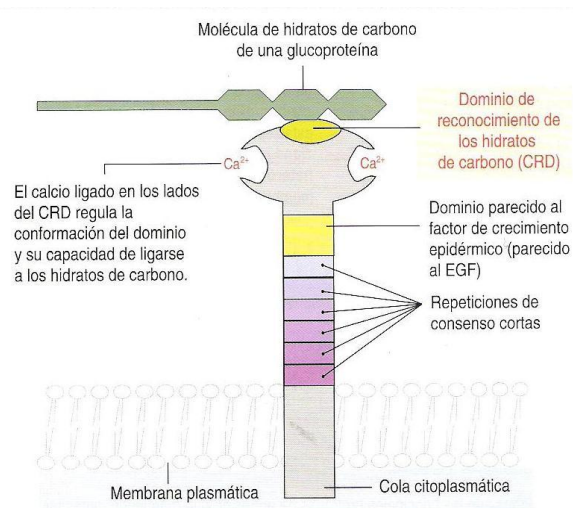
Además de estas estructuras, las selectinas tienen una región transmembranal hidrófoba y una corta región citoplasmática terminal carboxílica.

Las selectinas participan en la salida de los leucocitos circulantes en la sangre hacia los tejidos mediante extravasación, base del acogimiento, mecanismo por el cual los leucocitos salen de la circulación sanguínea y alcanzan los sitios de inflamación. La disparidad entre ellas sirve para crear

diferencias entre su especificidad de unión y su expresión tisular. Sin embargo los tres tipos de selectinas participan en el proceso de fijación rápida de los leucocitos al endotelio.⁷

Las tres clases de selectinas son:

1. P-selectina, presente en las plaquetas y células endoteliales activadas que revisten los vasos sanguíneos.
2. E-selectina, presente en las células endoteliales activadas.
3. L-selectina, presente en los leucocitos.



Kierzenbaum 2008. Fig. 4 Estructura de las selectinas.

La P-selectina (CD62P) se identificó por primera vez dentro de los gránulos secretorios de las plaquetas, de ahí la P de su denominación; se almacena en

vesículas secretoras citoplasmáticas endoteliales llamadas cuerpos de Weibel-Palade, que estimulados por histamina, trombina y el factor estimulador de plaquetas, se redistribuyen en la superficie de las células endoteliales en cuestión de unos minutos. La P-selectina y el factor von Willebrand (vWF) son los únicos constituyentes que se colocan en los cuerpos Weibel-Palade de las células endoteliales. El almacenaje de la P-selectina es independiente del vWF, ya que contiene su propia señal para ser reconocida por estos orgánulos para su almacenaje.²

Al llegar a la superficie de la célula endotelial, la selectina P interviene en la unión de los neutrófilos, linfocitos T y los monocitos. Una proteína llamada ligando glucoproteínico de la selectina P 1 (PSGL-1) experimenta cambios en los leucocitos tras su traducción para expresar ligandos funcionales de la selectina P. Esta modificación implica una sulfatación y una fucosilación.⁷

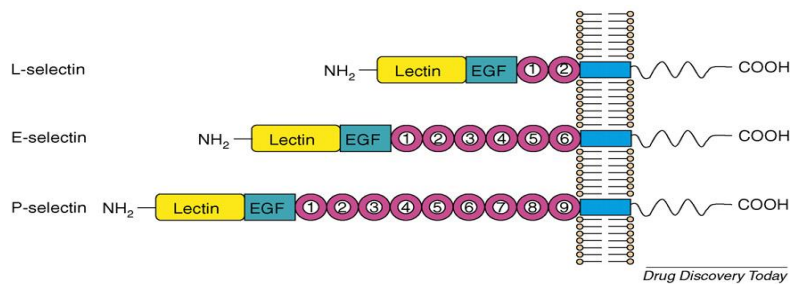
La selectina E, también denominada molécula de adhesión leucocítica al endotelio 1 (ELAM-1) o CD62E, se expresa exclusivamente en las células endoteliales activadas por citocinas, de ahí su designación con la letra E. La selectina E reconoce grupos glucocídicos sialilados, complejos relacionados con la familia Lewis X o Lewis A, observados en diferentes proteínas de superficie como los granulocitos, monocitos y algunos linfocitos T de memoria y efectores que hayan sido activados con antelación, y la selectina L sialilada, por lo que en condiciones de estrés fisiológico, los leucocitos pueden realizar su rodamiento por el endotelio vascular mediante la interacción E-selectina (endotelio)/L-selectina (leucocitos) de una manera dependiente de la selectina L.¹⁴

La selectina E es importante para la migración de los neutrófilos y los linfocitos T efectores y de memoria hacia los focos periféricos de inflamación. Intervienen en la migración de los linfocitos T a los órganos linfoides secundarios y en el asentamiento de estos en los tejidos periféricos de

persistencia antigénica, así como en la adhesión inicial y el rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio de la pared vascular durante la respuesta inflamatoria. Sus ligandos son la PSGL-1, la glicoforma de la ESL-1.¹⁴

En un subconjunto de linfocitos T, el ligando glucocídico de la selectina E se denomina CLA-1; esta moléculas interviene en el alojamiento de los linfocitos T en la piel.⁷

La selectina L (CD62L) se expresa en los linfocitos, monocitos y en granulocitos. Funciona como receptor de alojamiento para los linfocitos T vírgenes y las células dendríticas en los ganglios linfáticos, al intervenir en la unión de los linfocitos T a las VEA. En los neutrófilos sirve para unir estas células a las células endoteliales activadas por las citocinas presentes en el foco inflamatorio. La selectina L se encuentra situada en la punta de las prolongaciones en forma de microvellosidades que presenta el leucocito, lo que facilita su unión con los ligandos del endotelio.⁷



Martinez 2002. Fig. 5: Diferentes estructuras de los tres tipos de selectinas.

Existen diversos ligandos que pueden unirse a la selectina L, por ejemplo: la GlyCAM-1 (molécula de adhesión celular portadora de glucano-1), que es un proteoglicano de secreción presente en las vénulas endoteliales altas (VEA) del ganglio linfático; la MadCAM-1 (molécula de citoadhesión adresina

mucosal-1), expresada en las células endoteliales de los tejidos linfáticos asociados al intestino, CD34, un proteoglicano de las células endoteliales, así como en las células hematopoyéticas, una adhesina (receptor de asentamiento linfocitario) vascular de expresión restringida a las vénulas endoteliales altas (VEH) de las placas de Peyer en el endotelio intestinal, la glicoproteína sulfatada 200 (Sgp200), la PSGL-1, sialomucina dimérica expresada por células derivadas de la médula ósea, y en ciertas condiciones patológicas en células endoteliales y la E-selectina.¹⁴

Se ha demostrado que diferentes estímulos no fisiológicos como varias drogas antiinflamatorias no esteroideas, inducen la inhibición de la expresión de la L-selectina a través de un mecanismo proteolítico.¹⁴

4.3 SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Una superfamilia 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%. Estas secuencias contribuyen a la formación de estructuras terciarias compactas denominadas dominios, y lo más frecuente es que la secuencia completa de un dominio característico de una superfamilia concreta este codificada por un solo exón. Estos dominios están compuestos de 70 a 110 aminoácidos, organizados en dos hojas paralelas plegadas beta estabilizadas por puentes disulfuro. A este grupo pertenecen moléculas de muy diversa función.³ Moléculas que intervienen en la respuesta inmune: moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), CD2, CD4, CDB y LFA-3; y otras moléculas con una función más específica de adhesión intercelular: molécula de adhesión intercelular-1, 2, 3 (ICAM-1 o CD54, ICAM-2 CD102, ICAM-3, molécula de adhesión de células vasculares-1 o

VCAM-1 (CD106), molécula de adhesión celular de plaquetas y células endoteliales-1 o PECAM-I (CD31), NCAM y MadCAM. Las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas, también tienen particular importancia en el desarrollo del sistema nervioso central.⁶

Las inmunoglobulinas de mayor interés en la adhesión leucocitaria son:

ICAM-1. Es una molécula de distribución amplia, se expresa en células no hematopoyéticas como células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos y en células hematopoyéticas como macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y B, y en pequeñas cantidades en leucocitos de sangre periférica. Se expresa de 16 a 24 horas después del estímulo dado por citocinas.^{5, 15} Esta molécula promueve la adhesión celular en las reacciones inmunes e inflamatorias, media la unión de células T con la CPA y la interacción entre linfocitos T y B, también es importante en la adhesión de monocitos, linfocitos y neutrófilos al endotelio activado. Tiene cinco dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina, un dominio transmembrana y un dominio citoplásmico de 28 aminoácidos unido al citoesqueleto de actina mediante alfa-actinina. Es ligando para LFA-1 (primer dominio de inmunoglobulina) y Mac-1 (tercer dominio de inmunoglobulina), ICAM-1 también es receptor para rinovirus, concretamente en el primer dominio de inmunoglobulina sin solaparse con la región que une LFA-1.⁶ La adhesión de ICAM-1 es calcio dependiente, al igual que para las otras moléculas ICAM-I. La expresión de ICAM-1 puede ser estimulada por IFN-gamma, IL-1beta, TNF-alfa y lipopolisacáridos. Además se ha observado que ICAM-1 se encuentra elevado en el epitelio bronquial y en el endotelio de sujetos con asma alérgica y correlaciona fuertemente con el infiltrado de leucocitos y eosinófilos a este nivel.⁵

ICAM-2. Se expresa constitutivamente en células endoteliales y en la membrana de los linfocitos T y B, tiene dos dominios de tipo inmunoglobulina, también es receptor para LFA-1. Su expresión debe ser importante en la recirculación linfocitaria a sitios no inflamatorios.⁶

ICAM-3. Se expresa en células derivadas de la médula ósea incluyendo a las células de Langerhans.¹⁴

VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) o también denominada CD106, se expresa en células endoteliales activadas, macrófagos tisulares, células dendríticas, y en fibroblastos de la médula ósea. VCAM-1 juega un papel importante en el reclutamiento y tráfico de linfocitos al sitio de la inflamación y media la adhesión de linfocitos, monocitos y eosinófilos al endotelio activado. Los ligandos de VCAM-1 son dos integrinas, VLA-4 (very late antigen-4), y LPAM-1 (α4β7) ambas de funciones similares.⁵

MadCAM-1. (mucosal addressing cell adhesion molecule type-1). Se encuentra en el endotelio alto de las vénulas de la mucosa de los nódulos linfáticos y está implicada en el rodamiento y recirculación de los linfocitos a través del endotelio. MadCAM-1 contiene tres dominios inmunoglobulina y una región homóloga a la mucina entre los dominios 2 y 3. MadCAM-1 tiene una función dual mediando adhesión por un lado a α4/β7 y por otro a la selectina-L (dominio homólogo a la mucina).⁶

PECAM-1 o CD31. Está ampliamente distribuida en leucocitos, plaquetas y en células endoteliales (en la superficie y formando parte de las uniones intercelulares entre las células endoteliales) . CD31 presenta seis dominios de tipo inmunoglobulina y se caracteriza por mediar adhesión tanto

homofílica (CD31-CD31) como heterofílica (CD51 o alfa5/beta3) contribuyendo en procesos de migración de los leucocitos a través del endotelio y en el mantenimiento de la barrera de permeabilidad endotelial durante este proceso.⁶

NCAM (Molécula de adhesión de las células neurales) media en las interacciones homófilas y heterófilas, son moléculas independientes de Ca^{2+} y están codificadas en un solo gen. Los miembros de la superfamilia de las Ig se generan mediante una separación del ARN alternativo (ARNm) y muestran diferencias en su glucosilación.¹³

4.4 CADHERINAS

Las cadherinas son una familia de moléculas de adhesión dependientes de calcio, que intervienen fundamentalmente en la organización tisular mediando adhesión homotípica celular. Tienen un papel importante en procesos de morfogénesis durante el desarrollo y se ha visto que en adultos la pérdida de la expresión de la cadherina en tumores epiteliales está asociado con un fenotipo más agresivo, existen mas de 40 cadherinas distintas.^{13, 6}

Estructuralmente se caracterizan por tener un extremo amino-terminal extracitoplásmico compuesto por la repetición de un segmento hasta un total de cinco veces, un segmento de transmembrana y el extremo carboxí-terminal citoplásmico de aproximadamente 150 aminoácidos. La función de adhesión de las cadherinas se localiza en el segmento más amino-terminal, mientras que los otros segmentos repetidos homólogos contienen los sitios de unión de calcio. El dominio citoplásmico de las cadherinas se unen a un grupo de proteínas intracelulares conocidas como cateninas a través de las

cuales se unirán a los respectivos componentes del citoesqueleto.⁶

5. LEUCOCITOS

Los leucocitos se clasifican como granulocitos y agranulocitos. Los gránulos primarios y secundarios son lisosomas rodeados de membrana que contienen enzimas. La peroxisada es la enzima característica de los gránulos primarios. Los gránulos secundarios se caracterizan por la presencia de fosfatasa alcalina y la ausencia de peroxidasa.¹³

5.1 GRANULOCITOS

Estas células fagocitarias tienen un núcleo multilobulado y miden entre 12 y 15 micrómetros de diámetro. La vida media oscila según el tipo. Los granulos citoplasmáticos permiten distinguir tres tipos de granulocitos:¹³

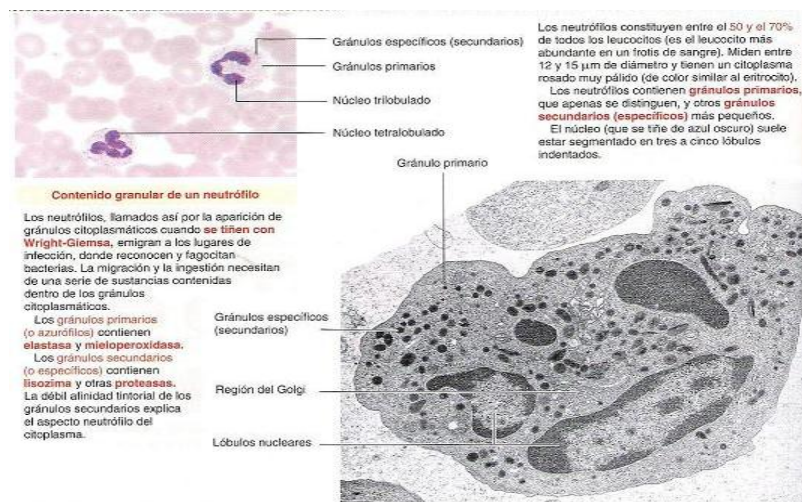
5.1.1 NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos se caracterizan por tener un núcleo lobulado (con 2 a 5 lóbulos) por lo que también se llaman leucocitos polimorfonucleares. El neutrófilo como ninguna otra célula está implicado en el mantenimiento de la homeostasis del organismo. Su principal función es fagocitar y destruir bacterias, además de realizar numerosas funciones: producen radicales libres, fagocitan microorganismos, secretan citocinas, eliminan células tumorales, neutralizan virus, etc.^{9,13}

Los neutrófilos son atraídos por quimiotaxis por productos procedentes de células muertas, polisacáridos bacterianos y productos de degradación del

complemento, al estimular su movilización salen de los vasos sanguíneos por diapédesis, los neutrófilos tienen en su membrana receptores que reconocen anticuerpos y factores del complemento unidos a bacterias y polisacáridos bacterianos.¹⁶

Esto estimula la fagocitosis de las bacterias y su posterior destrucción.¹⁶



Kierzenbaum 2008. Fig. 6. Estructura del neutrófilo.

5.1.2 EOSINÓFILOS

Su núcleo bilobulado es característico y sus gránulos citoplásmicos son distintivos, estas proteínas granulares son responsables de muchas funciones proinflamatorias. Representan de un 2 a 4% del total de granulocitos.¹⁷

La IL-5 es la más característica y es central en la eosinofilo-poyesis, incrementa la función del eosinófilo maduro, así como la respuesta degranuladora, adhesión, citotoxicidad y prolonga la sobrevivencia del

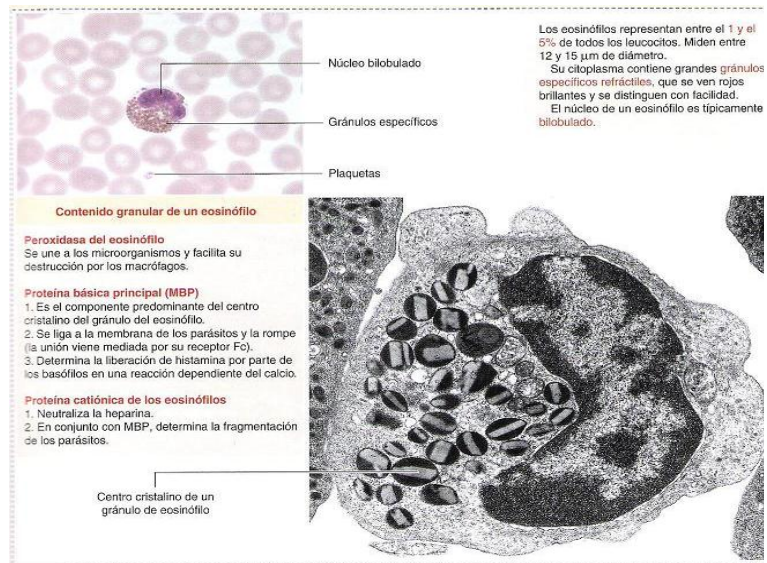
eosinófilo. Los eosinófilos liberados en sangre normalmente circulan con una vida media que puede variar desde 8 a 18 horas, posteriormente dejan la circulación para localizarse en los tejidos donde permanecen por 2 a 5 días.¹⁷

Los eosinófilos responden a señales ambientales a través de una variedad de receptores de superficie, incluyendo receptor de la IgG de baja afinidad (Fc gamma RII, o CD32, el receptor de la IgE de baja afinidad (Fcy RII o CD23), el receptor de la IgA, varios receptores de componentes del complemento, receptores para varias citocinas, el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II) y el marcador de linfocitos CD4. Estos receptores de superficie celular median muchas funciones de los eosinófilos, incluyendo activación, liberación de mediadores, degranulación, adhesión, quimiotaxis, e interacciones célula-célula.

Sustancias quimiotácticas de eosinófilos¹⁷:

- Eotaxina: Es el único factor quimiotáctico específico de eosinófilos.
- Factor activador de plaquetas (PAF) producido por varias células incluyendo eosinófilos, es uno de los quimioatrayentes más potentes para eosinófilos, e induce selectivamente la migración de eosinófilos.
- Leucotrieno B4, leucotrieno D4.
- Histamina.
- Factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia (ECF-A).
- IL-3, IL-5 y GM-CSF.
- Productos procedentes de la activación del complemento C3, C5a, C6, C7.

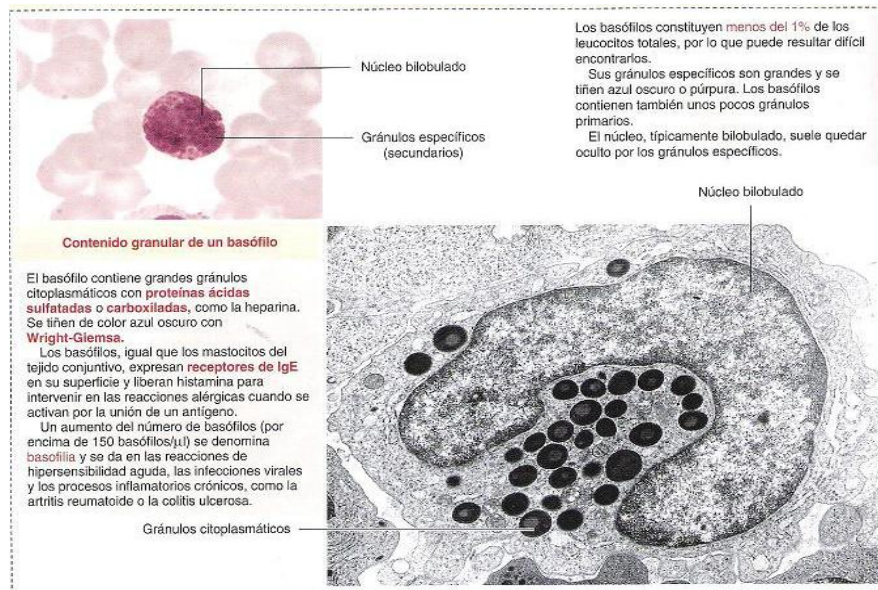
Los eosinófilos constitutivamente expresan la L-selectina, E-selectina y P-selectina; Beta-1, Beta 2 y B7 integrinas utilizan epítopes funcionales para ligar la unión diferente a la de neutrófilos.¹⁷



Kierzenbaum2008. Fig. 7 Contenido granular del eosinófilo.

5.1.3 BASÓFILOS

Los basófilos son células redondeadas cuyo tamaño oscila entre 10 y 13 μm . Representan solo el 1% de los leucocitos circulantes. El núcleo, de cromatina densa, posee generalmente dos o tres lóbulos unidos por puentes cromatínicos. La característica principal de los gránulos basófilos es su metacromasia con los colorantes azules (azul de metileno, azul de toluidina), con los que adquiere una tonalidad rojiza. La metacromasia se debe a la riqueza de estos gránulos en mucopolisacáridos ácidos sulfatados. Los gránulos basófilos también son ricos en histamina, heparina, glucógeno y determinados enzimas. Intervienen en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y en la propagación de la respuesta inmediata.¹³



Kierzenbaum2008. Fig. 8 Estructura interna del basófilo.

5.2 AGRANULOCITOS

Los agranulocitos tienen un núcleo redondo o indentado contienen exclusivamente gránulos primarios de tipo lisosómico. Los agranulocitos se dividen en linfocitos y monocitos.¹³

5.2.1 LINFOCITOS

El linfocito es una célula que puede ser pequeña y medir de 6 a 8 μ m, con un núcleo grande que deja visible sólo una escasa porción del citoplasma, esta variedad incluye a más del 90% de los linfocitos. El linfocito grande tiene un diámetro de 12 a 16 μ m, representa el 3% del total, el citoplasma es más abundante y el núcleo puede localizarse excéntricamente.^{18, 13}

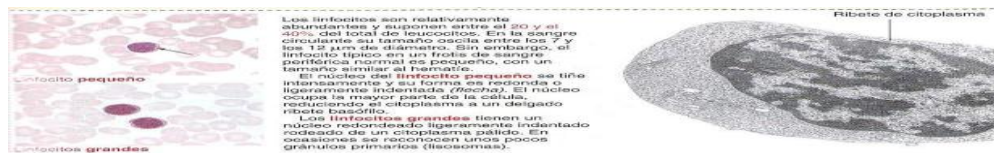
Después de los neutrófilos, los linfocitos son los leucocitos más numerosos en la circulación. En números absolutos se encuentran de 1,000 a 3,000 por mm^3 de sangre y en números relativos entre 20 y 30 por ciento de la cuenta total. El 75% de los que circulan son T y el mayor número de ellos corresponde a los T de ayuda (Th, CD4); el 25% restante corresponde a los linfocitos B y NK.¹⁸

La maduración de los linfocitos B se realiza en el hígado fetal antes del nacimiento y después en la médula ósea; los T maduran en el timo. En estos órganos, los linfocitos son seleccionados mediante un riguroso escrutinio, por lo que de las células generadas inicialmente, emerge sólo una minoría: 50% de B y 10% de T aproximadamente, el resto muere por apoptosis.¹⁸

Los linfocitos T, B y NK son indistinguibles morfológicamente, pero tienen funciones distintas y marcadores específicos que los diferencian. Los linfocitos participan principalmente en la inmunidad específica o adquirida, a excepción de los linfocitos T gamma-delta ($\gamma\delta$) y los asesinos naturales (Natural Killer NK), que son capaces de establecer contacto y eliminar directamente a un antígeno, durante la etapa de actividad de la inmunidad natural.¹⁸

5.2.2 MONOCITOS

Los monocitos constituyen entre el 2 y el 8% del total de leucocitos, su diámetro oscila entre 15 y 20 micrómetros. El núcleo tiene forma arriñonada y contiene finas hebras de cromatina. El citoplasma se tiñe de azul grisáceo y está lleno de pequeños lisosomas, viajan durante poco tiempo en la sangre, unas 20 horas, y pasan a los tejidos periféricos donde se transforman en macrófagos y sobreviven más tiempo.



Kierzenbaum2008. Fig. 9 Características del linfocito.

6. ADHESIÓN LEUCOCITARIA

La adherencia de los leucocitos a las células endoteliales esta mediada por moléculas de adhesión complementarias cuya expresión se induce por unas proteínas llamadas citocinas. Los macrófagos tisulares, mastocitos y células endoteliales que se encuentran con los microorganismos y tejidos necróticos secretan diversas citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1(IL-1), interferones (IFN's) y quimiocinas; que actúan sobre las células endoteliales de las vénulas postcapilares produciendo cambios vasculares e inducen la expresión de las diferentes moléculas de adherencia. Lo primero que se observa es una fase corta de vasoconstricción seguida de una fase prolongada de vasodilatación, mediada por histamina, serotonina, moléculas del sistema de complemento (C5a) y otros mediadores. Otro fenómeno que se produce es la contracción endotelial mediada por aminas y peptidos.⁴

En la sangre que fluye con normalidad los eritrocitos forman una columna axial central desplazando a los leucocitos a la pared del vaso, pero estos fenómenos mencionados favorecen la salida de plasma hacia los tejidos, produciendo una fase de “estasis” sanguínea donde el movimiento celular se

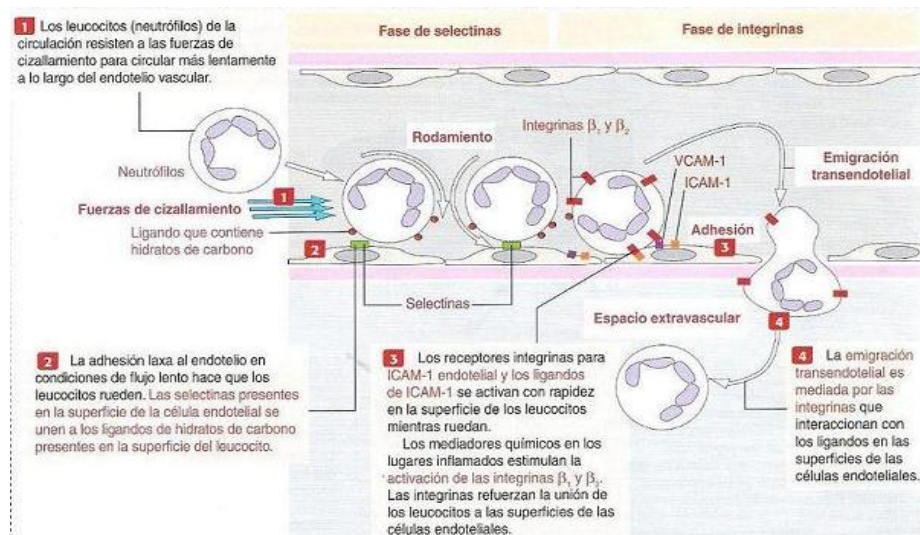
ve disminuido por la falta de plasma, por lo que se reducen las fuerzas de cizallamiento de la pared y entonces más leucocitos comienzan a desplazarse hacia la periferia siguiendo la superficie endotelial. A este proceso de redistribución de leucocitos se le llama *marginación*. Posteriormente se adhieren de forma transitoria al endotelio, del que se separan para unirse nuevamente, de modo que ruedan sobre la pared. Por último las células se detienen en un punto al que se adhieren con firmeza.^{2,4} La vasodilatación, por lo tanto, favorece el rodamiento y la adhesión inicial de los leucocitos en una fase temprana sobre el endotelio vascular, el cual es mediado principalmente por las selectinas y sus ligandos, oligosacáridos sialilados ligados a unos esqueletos de glucoproteínas parecidas a las mucinas (Sialil Lewis X); inicialmente se adhieren los neutrófilos y después los linfocitos y monocitos.² Aparte de las selectinas y sus ligandos, las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$ —a través de su interacción con VCAM-1 y MAdCAM-1 respectivamente— pueden mediar de manera independiente estos contactos iniciales. Por otra parte, la interacción LFA-1/ ICAM-1 coopera con la función de la selectina L estabilizando la fase de contacto transitorio y disminuyendo la velocidad de rodamiento.¹⁰

Entre las 1-2 horas iniciales de activación endotelial por citocinas, se expresa la E-selectina, mediante la cual se unen los neutrófilos y las células T CD4 Th1 al endotelio, por la interacción CD62E/ ESL-1. ESL1 es necesario para convertir las uniones transitorias iniciales en un rodamiento más lento y estable. También se induce la P-selectina, ocurriendo la interacción P-selectina/ PSGL-1, la unión de PSGL1 a las selectinas E y P promueve la interacción de los leucocitos con el endotelio, mientras que la unión de PSGL1 a la selectina L permite la interacción entre leucocitos, por la cual los leucocitos adheridos facilitan la captura de otros leucocitos circulantes en zonas de endotelio inflamado, independientemente de que éstos expresen ligandos para las selectinas endoteliales¹⁴, proceso denominado

reclutamiento secundario.¹⁰

A las 6-12 horas se expresa el VCAM-1, lo que permite la interacción VLA-4 / VCAM-1, $\alpha 4\beta 7$ / VCAM-1 y $\alpha 4\beta 7$ / MadCAM-1, mediante las cuales se unen los linfocitos, células T de memoria y eosinófilos. Los neutrófilos pueden utilizar la vía L-selectina/CD34 y L-selectina / MadCAM-1.^{14,7}

Esta fase de rodamiento va seguida de la firme adhesión y trans migración leucocitaria, la cual es desencadenada por la acción de los mediadores solubles o quimiocinas como el MIP b1 (proteína inflamatoria del macrófago b1), que provocan cambios conformacionales en los receptores de adhesión y la interacción del receptor CD31 o PECAM-1 (CD31), glicoproteína de adhesión celular endotelial/ plaquetaria, que está localizada también en el endotelio y las uniones intercelulares y que facilita la trans migración enviando señales a los leucocitos.¹⁴



Kierzenbaum2008. Fig. 10: Cascada de la adhesión leucocitaria.

También participa la cadherina VE presente en las uniones de las células endoteliales. Las quimiocinas como la interleucina-8 y la proteína quimiotáctica del macrófago (MCP-1), se van a unir con los glicosaminoglicanos-heparán-sulfato de la superficie de las células endoteliales, la molécula de adhesión CD44 y *syndecam*, y van a favorecer la óptima presentación de los leucocitos unidos con las células endoteliales promoviendo la extravasación. Las citocinas o las señales producto del contacto intercelular de las células endoteliales con las células T activadas, provocan cambios en la forma de las células endoteliales y remodelación de la membrana basal, que favorece el escape de macromoléculas.¹⁴

Durante 24 horas, las células endoteliales organizan sus moléculas de adhesión concentrándose en los sitios de unión intercelular endotelial. La deposición de fibrinógeno y fibrina (macromoléculas extravasadas del plasma) en los tejidos, forman un sostén o armazón (matriz), que facilita la migración leucocitaria y la subsecuente retención de los leucocitos en los tejidos extravasculares por gradientes quimiotácticos tisulares.¹⁴

La interacción de las moléculas de adhesión y las quimiocinas, han permitido establecer el modelo de multietapas de reclutamiento leucocitario en la respuesta inflamatoria. Los leucocitos activados por quimiocinas reordenan su citoesqueleto, pasando de su forma esférica a achatada, y aumentan su afinidad de interacción con el endotelio y su motilidad.

La captura o firme adhesión de los leucocitos al endotelio y su transmigración del espacio vascular al extravascular, está mediada por las interacciones LFA-1/ICAM-1, Mac-1/ICAM-1 y VLA-4/VCAM-1. Este proceso de transmigración puede ser secuencial, primero los monocitos y después las células T de memoria.

La vía de interacción utilizada es discutida por diferentes autores en cuanto a si depende del tipo celular o el tipo de quimiocina liberada. Se conoce que el

monocito utiliza la molécula CD18, y que cuando la IL-1 y el TNF provocan la estimulación endotelial, la transmigración ocurre a través de la vía VLA-4/VCAM-1. En pocos días, los neutrófilos abandonan los tejidos por la vía linfática, y posteriormente los linfocitos T y monocitos activados. Esta subsecuente migración de los leucocitos hacia el foco inflamatorio, es mediada por los receptores de la matriz extracelular, como son las beta-1 integrinas.¹⁴

Una proporción considerable de células NK se adhieren al endotelio, y aproximadamente del 30 al 40 % de las que se adhieren, migran a través del mismo, siendo más eficientes que las células T no activadas, y la estimulación de estas con IL-2 e IL-12, incrementa su capacidad adhesiva por las vías de interacción mediadas por las moléculas LFA-1 y VLA-4.^{14, 7, 6}

7. DEFICIENCIAS DE LA ADHESIÓN LEUCOCITARIA

La deficiencia de adhesión leucocitaria (DAL) es de un grupo de alteraciones funcionales de los neutrófilos. Estas alteraciones están causadas por defectos hereditarios en las moléculas de adhesión produciendo una alteración en la capacidad de los neutrófilos para abandonar el espacio vascular.

Estas alteraciones leucocitarias están clasificadas como inmunodeficiencias primarias, enfermedades genéticas que se subclasifican como Inmunodeficiencias asociadas con defectos de fagocitosis.^{19, 20}

Existen al menos tres grupos genéticos de DAL. En la DAL tipo 1, una mala expresión de la integrina beta 2 dificulta la emigración desde el flujo sanguíneo. En la DAL tipo 2, una deficiencia del proteoglicano Sialyl Lewis-X

conlleva un pobre enrollamiento y falta de adhesión al endotelio vascular. En una variante de DAL 1, el defecto es menor y mientras la expresión de la integrina beta 2 es correcta, la función de adhesión que median estas integrinas está afectada. En estos tres casos, los PMNs no son capaces de adherirse o emigrar correctamente en presencia incluso de los factores quimiotáxicos apropiados.²¹

La DAL también se asocia a un defecto en la capacidad de los neutrófilos para opsonizar partículas.²¹

7.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

La DAL-1 es una enfermedad autosómica recesiva en la cuál, debido a una alteración del gen ITGB2 que codifica la subunidad beta-2 (CD18) de las integrinas, genera la ausencia o expresión deficiente de estas glucoproteínas de superficie, alterando así la adherencia, quimiotaxis y la fagocitosis de neutrófilos, monocitos y células NK.^{21, 3}

La DAL-2 se caracteriza por una pérdida en la capacidad del transportador de fucosa (GDP-fucosa). Normalmente los leucocitos y células endoteliales presentan estructuras fucosiladas, por ejemplo el factor sialil Lewis X, las que funcionan como ligandos de las selectinas E, L y P. De tal manera que la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales activadas de los vasos sanguíneos se encuentra gravemente afectada. Esta deficiencia conduce a la falta de adhesión de los neutrófilos y a un defecto similar al observado en la DAL 1. A diferencia de DAL-1, la expresión de CD11/CD18 en los leucocitos es normal.^{23, 1}

Los homocigotos que portan dos copias del alelo mutante experimentan una reducción dramática en el número de moléculas de adhesión de los

leucocitos, la expresión es casi la mitad de los heterocigotos, que solo portan un alelo mutante. Aunque la adherencia celular suele ser normal en heterocigotos, pueden tener un mayor riesgo de enfermedad de aparición en edad adulta.²⁷ El diagnóstico se confirma por la reducción de las glucoproteínas mediante citometría de flujo.²¹

Se han identificado otros tipos de deficiencias de la adhesión leucocitaria, denominadas DAL- 3 y DAL-4.²¹

La DAL tipo 3, también denominada Deficiencia de Adhesión Leucocitaria-1 variante, DAL-1v, es una condición descrita recientemente similar a la DAL-1, combinada con un trastorno de la coagulación parecida a la trombostenia de Glanzmann. La DAL-3 está provocada por mutaciones en el gen FERMT3 (11q13.1), el cual codifica para la proteína kindlin-3 en las células hematopoyéticas, y que tiene un papel central en la activación de las integrinas. Estas mutaciones conducen a un defecto en la activación de todas las integrinas beta 1-3.²⁵

La tipo 4 parece ser de carácter autosómico dominante, aunque no se mencionan sus características y hasta el momento se ha descrito poco de ella.²¹

7.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tanto en la deficiencia tipo 1 como en la 2, los pacientes presentan lesiones frecuentes en la piel, aparatos respiratorio y digestivo. Las infecciones pueden ser inducidas por traumatismos que comienzan como pequeños abscesos eritematosos o necróticos y evolucionan a grandes lesiones ulcerativas, Hay una mala cicatrización de las heridas, quedando muy delgadas o displásicas.¹²

También se presenta celulitis a nivel cara, presencia de abscesos no resueltos, otitis media recurrente, mastoiditis, sinusitis, traqueobronquitis, neumonía, peritonitis, vaginitis, retraso en la separación del cordón umbilical y onfalitis; la caída tardía del cordón umbilical, con onfalitis asociada o sin ella, se ha descrito como una de las primeras manifestaciones en los síndromes con deficiencia de adhesión leucocitaria.^{1, 16, 22}

Los pacientes con DAL tipo 2 presentan infecciones menos graves pero con un retraso del desarrollo eritrocitario de Bombay.^{21, 24}

En niños se observan, infecciones bacterianas recurrentes y retraso físico y mental.¹

Bucalmente la gingivitis y periodontitis con rápida destrucción del hueso alveolar y finalmente pérdida prematura de dientes temporales son los padecimientos mas frecuentes.¹⁶

Los pacientes con estas deficiencias tienen un mayor riesgo a desarrollar periodontitis agresiva, y en particular periodontitis prepuberal.²⁷

7.3 MICROBIOLOGÍA

Las infecciones en los individuos con alteraciones de la funcionalidad de los leucocitos generalmente son producidas por microorganismos habituales de las mucosas y la piel. Los agentes microbianos comunes de estas infecciones incluyen: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Candida spp.* o *Aspergillus spp.* y enterococos.^{1, 16}

La DAL está relacionada con una mayor susceptibilidad a padecer infecciones en la infancia, especialmente infecciones por Staphylococos y Gramm negativos.²⁶

7.4 POSIBLES TRATAMIENTOS

El tratamiento va enfocado a los padecimientos de forma específica. La terapia antimicrobiana es el principal tratamiento para la erradicación o prevención de infecciones bacterianas o fúngicas. Los abscesos requieren a menudo debridación y colocación de injertos.²¹ Debe administrarse terapéutica profiláctica bajo circunstancias especiales como los procedimientos dentales.¹

Se ha probado el trasplante de médula ósea madura en pacientes graves, el riesgo principal para el receptor de un trasplante de médula ósea, es el desarrollo de una enfermedad de injerto contra huésped (EICH); se ha documentado el trasplante de sangre de cordón de hermanos con HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico. La terapia génica induce en las células madre hematopoyéticas la expresión de la subunidad CD18.¹²

Otro enfoque terapéutico es la transferencia *ex vivo* de CD18 dentro de las células afectadas y posterior infusión de las células transducidas.

En algunos pacientes con DAL tipo 2 ha funcionado el reemplazo de fucosa por vía oral.¹⁶ Las moléculas de adhesión leucocitarias se expresan en los leucocitos fetales, lo que hace posible el muestreo prenatal y diagnóstico en la semana 20 de gestación.²¹

Actualmente se han aprobado dos fármacos que actúan sobre las interacciones de las integrinas. Se trata de dos anticuerpos monoclonales humanizados que actúan reconociendo e interaccionando con dos integrinas. El efalizumab que interacciona con la integrina LFA-1 y se aplica en el tratamiento de las placas cronificadas de enfermos con psoriasis, y el natalizumab que interacciona con VLA-4 y se emplea en el tratamiento de la esclerosis múltiple.⁵

Los neutrófilos normales tratados *in vitro* con un subgrupo de anticuerpos

monoclonales anti CD11bCD18 disponible, muestran defectos no diferenciables de los neutrófilos de pacientes con deficiencia de adhesión leucocitaria.¹⁶

7.5 PRONÓSTICO

La gravedad del padecimiento es proporcional a la deficiencia de glucoproteínas. Pacientes con fenotipos graves (<1% de expresión de CD18) presentan retraso en la separación del cordón umbilical y onfalitis. Se observan infecciones mortales por bacterias u hongos. La tasa de mortalidad es mayor a 75% antes de los 5 años de edad. Pacientes con fenotipos moderados (1-30% de expresión de CD18) cursan con enfermedades mas leves; mas de la mitad de estos pacientes mueren entre los 10 y 30 años.²¹

8. CONCLUSIONES

Conocer el proceso de adhesión leucocitaria nos da un panorama mas amplio de como actúa la inflamación en el cuerpo y su expresión clínica.

Encontramos que además de la adhesión leucocitaria, las moléculas de adhesión desempeñan importantes funciones para otros procesos celulares, como la diferenciación celular, transmisión de señales y muerte celular.

La deficiencia de adhesión leucocitaria es un padecimiento muy severo cuando se presenta, aún en su manifestación de grado leve, pues al no haber una respuesta inmunológica celular adecuada, el organismo no tiene forma de eliminar los agentes nocivos, produciendo así graves repercusiones sistémicas.

Las repercusiones bucales más severas son la gingivitis y la periodontitis con la consecuente perdida dental. Los pacientes con estas deficiencias requerirán un tratamiento profiláctico de antibióticos cuando requieran atención dental.

Encontramos que además existen otros tipos de deficiencias en la adhesión, aunque todavía se encuentran en etapa de estudio.

De esta manera me ayudo en mi formación profesional a conocer aspectos fisiológicos del organismo, específicamente de la inflamación.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Parslow T, Stites D, Terr A, Imboden J, Inmunología básica y clínica. 10a edición, Ed manual moderno 2002. pp. 396-397
2. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Patología estructural y funcional. 8a. ed. ED Elsevier Saunders 2010. pp. 48-50
3. Goldsby R, Kindt T, Osborne B, Kuby J. Inmunología 5a edición. ED McGraw Hill Interamericana. 2004. pp. 357-377
4. Arce Y, Inmunología e inmunopatología oral. Ed. Manual Moderno. 2009. pp. 28-31, 192-195
5. Rodríguez-Tafur, Moléculas de adhesión y piel. Dermatología peruana 1999; 1
6. Luque A, Estudio de la regulación funcional de las integrinas beta 1 humanas mediante anticuerpos monoclonales específicos. Universidad Complutense de Madrid. 1997. pp.1-9
7. Abbas A, Litchman A, Pillai S, Inmunología celular y molecular. 6a. ed. Ed Elsevier Saunders. 2008. pp. 29-35
8. Barret K, Barma S, Boitanno S, Heddwen L. Fisiología Medica. 23a. Edición, Ed McGraw Hill Interamericana. 2010.

9. Portal Medicina molecular de FIBAO. Integrinas (www.medmol.es) 2008. hallado en: <http://www.medmol.es/temas/81/>
10. Barreiro O, Sánchez-Madrid F, Bases moleculares de las interacciones leucocito-endotelio durante la respuesta inflamatoria Rev Esp Cardiol. 2009;62,5:552-62.
11. Bennet J, Plun F, Tratado de medicina interna vol. 1, 20a. Edición, Ed. McGraw Hill Interamericana, 1997. pp. 1678-1679
12. Academia Americana de Alergia e Inmunología. Compendio de enfermedades alérgicas e inmunológicas. Ed. Organización panamericana de la salud. 1989 pp. 21-23
13. Kierzenbaum A. Histología y biología celular. 2a. ed. ED Elsevier Mosby. 2008. pp. 7-11, 168-172
14. Macías Abraham C, Moléculas de adhesión. Importancia en la respuesta inmune e inflamatoria, Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2006;22,2
15. Rojas W, y Cols. Inmunología de Rojas. 15a edición. ED Corporación para investigaciones biológicas. Colombia, 2010. pp. 30- 37, 309
16. Diz P, Ocampo A, Fernández J. Alteraciones cuantitativas y funcionales de los neutrófilos. Medicina Oral 2002; 7: 206-21.
17. Brito F, Yamazaki M, Espinosa S, Vázquez O, Huerta J, Berrón R, Eosinófilos: Revisión de la literatura. Alergia, Asma e Inmunología

Pediátricas 2003; 12, 2: 56-62 Hallado en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al2003/al032d.pdf>

18. Vega Robledo, B. Linfocitos Rev Fac Med UNAM, 2009; 52,6: 276-277 Hallado en:
<http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no52-6/RFM052000609.pdf>
19. García ML, Camacho R, Ortega JA, Berron R, Espinosa F, Hernández V, Rojas A, Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. 2002; 11,2: 48-66
20. Negroni M, Microbiología Estomatológica, 2a. Edición, Ed. Medica Panamericana. 2009. pp. 153-155, 198
21. Fitzpatrick T., Dermatología en medicina. Vol. 3, 7a edición. ED Médica Panamericana. 2008.
22. Novoa A, Alorcansky S, Rosenzweig S, El pediatra ante un lactante con caída tardía del cordón umbilical. Arch. Argent. Pediatr. Buenos Aires. 2004; 102,3: 204
23. Jiménez MC, Trejo H, Herrera A, Romero J, Chávez R, Lascurain R, Zenteno E, Alteraciones de la glicosilación en enfermedades humanas. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2002; 15,1: 39-47
24. Down T, Melvold R, Visell S, Waltengbaugh C, Inmunología. Ed. Wolters Klumer Health. España 2008. pp. 227

25. Robert P, Canault M, Farnarier C, Nurden A, Grosdidier C, Barlogis V, et al. A novel leukocyte adhesion deficiency III variant: kindlin-3 deficiency results in integrin- and nonintegrin-related defects in different steps of leukocyte adhesion. *J Immunol.* 2011. 1;186,9:5273-83.
26. Sanz I, Bascones A. Otras enfermedades periodontales.I: Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas. *Av Periodon Implantol.* 2008; 20, 1: 59-66.
27. Newman M, Takei H, Hokkevold P, Carranza F, *Periodontología Clínica.* 10a. edición, Ed. McGraw Hill Interamericana. 2010. pp. 197-198, 233