

Migración del leucocito a los tejidos

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN LEUCOCITOS Y CÉLULAS ENDOTELIALES IMPLICADAS EN EL RECLUTAMIENTO DE LEUCOCITOS, 39

Selectinas y ligandos de selectinas, 39

Integrinas y ligandos de integrinas, 40

QUIMIOCINAS Y RECEPTORES PARA QUIMIOCINAS, 41

Estructura, producción y receptores de las quimiocinas, 41

Acciones biológicas de las quimiocinas, 41

INTERACCIONES ENTRE EL LEUCOCITO Y EL ENDOTELIO Y EXTRAVASACIÓN DEL LEUCOCITO, 43

MIGRACIÓN DE NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS A LUGARES DE INFECCIÓN O LESIÓN TISULAR, 44

MIGRACIÓN Y RECIRCULACIÓN DE LINFOCITOS T, 45

Recirculación de linfocitos T vírgenes entre la sangre y los órganos linfáticos secundarios, 45

Recirculación de linfocitos T a través de otros tejidos linfáticos, 50

Migración de linfocitos T efectores a zonas de infección, 50

Migración de linfocitos T memoria, 51

MIGRACIÓN DE LINFOCITOS B, 51

RESUMEN, 52

Una propiedad única del sistema inmunitario que lo distingue de todos los demás sistemas tisulares del cuerpo es el movimiento constante y muy regulado de sus principales componentes celulares a través de la sangre hacia los tejidos y de nuevo de vuelta a la sangre. Este movimiento consigue tres funciones principales (fig. 3-1):

- Transporte de leucocitos de la línea mielocítica (sobre todo, neutrófilos y monocitos) desde su lugar de maduración en la médula ósea a zonas tisulares de infección o lesión, donde

las células realizan sus funciones protectoras de eliminación de microorganismos patógenos, eliminación de tejido muerto y reparación del daño.

- Transporte de linfocitos desde sus lugares de maduración (médula ósea o timo) a los órganos linfáticos secundarios, donde se encuentran con antígenos y se diferencian en linfocitos efectores.
- Transporte de linfocitos efectores desde los órganos linfáticos secundarios en los que se producen a cualquier tejido infectado, donde realizan sus funciones protectoras.

La migración de un tipo particular de leucocito a un tipo restringido de tejido o a un tejido con una infección o lesión activa se denomina a menudo alojamiento del leucocito, y el proceso general de movimiento del leucocito desde la sangre a los tejidos se denomina reclutamiento. La migración de los leucocitos a los tejidos sigue varios principios generales.

- Los leucocitos que no se han activado por estímulos externos (es decir, que se consideran en estado de reposo) se localizan normalmente en la circulación y los órganos linfáticos. Solo después de la activación se recluta rápidamente a estas células allí donde son necesarias. Los estímulos activadores suelen ser productos de microbios y células muertas (durante las respuestas inmunitarias innatas) y antígenos (durante las respuestas inmunitarias adaptativas).
- Las células endoteliales en los lugares de infección y lesión tisular también se activan, la mayoría en respuesta a citoquinas secretadas por macrófagos y otras células tisulares en esos lugares. La activación endotelial da lugar a un aumento de la adhesividad de las células endoteliales a los leucocitos circulantes; la base molecular de esta adhesividad se describe más adelante.
- El reclutamiento de leucocitos y proteínas plasmáticas a partir de la sangre a los lugares de infección y lesión tisular se denomina **inflamación**. La inflamación es la desencadena el reconocimiento de microbios y tejidos muertos en las respuestas inmunitarias innatas, y se refina y prolonga durante las respuestas inmunitarias adaptativas. Este proceso lleva células y moléculas de defensa del anfitrión a las zonas donde es necesario combatir elementos ofensivos. El mismo proceso es responsable de la lesión tisular y subyace a muchas enfermedades importantes. Volveremos a la inflamación

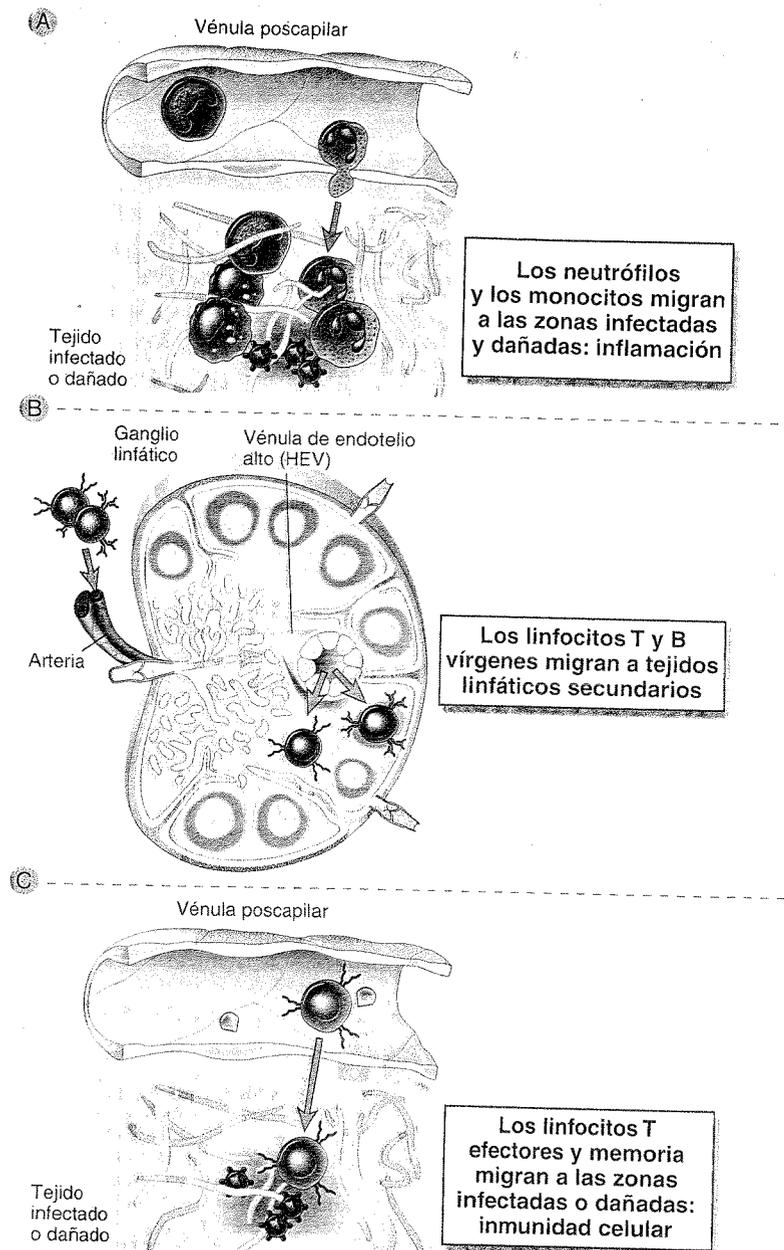


FIGURA 3-1 Las principales funciones ejercidas por la migración del leucocito desde la sangre a los tejidos. **A.** Los neutrófilos y los monocitos que surgen de la médula ósea son reclutados en tejidos infectados o dañados, donde eliminan microorganismos infecciosos, eliminan tejidos muertos y reparan el daño. **B.** Los linfocitos vírgenes que surgen de la médula ósea o el timo se alojan en los órganos linfáticos secundarios, como los ganglios linfáticos (o el bazo, no mostrado), donde se activan por los antígenos y se diferencian en linfocitos efectores. **C.** Los linfocitos efectores que surgen de los órganos linfáticos secundarios migran a los tejidos infectados, donde participan en la defensa microbiana.

en el contexto de la inmunidad innata en el capítulo 4 y en la exposición de las enfermedades inflamatorias en el capítulo 18.

El reclutamiento de leucocitos sanguíneos en los tejidos depende, en primer lugar, de la adhesión de los leucocitos al recubrimiento endotelial de las vénulas poscapilares y después del movimiento a través del endotelio y por debajo de la membrana basal hasta el tejido extravascular. Se trata de un proceso en el que cada paso está orquestado por diferentes tipos de moléculas, incluidas quimiocinas y moléculas de adhesión. Se produce el mismo proceso básico para diferentes tipos de leucocitos (neutrófilos, monocitos y linfocitos vírgenes y efectores) que se alojan en diferentes tipos de tejidos (órganos linfáticos secundarios, tejidos infectados), aunque las quimiocinas y moléculas de adhesión específicas varían de manera que dan lugar a diferentes propiedades migratorias a cada tipo de célula. Antes de describir el proceso, expondremos las propiedades y funciones de las moléculas de adhesión y de las quimiocinas que participan en el reclutamiento de los leucocitos.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN LEUCOCITOS Y CÉLULAS ENDOTELIALES IMPLICADAS EN EL RECLUTAMIENTO DE LEUCOCITOS

En la migración de los leucocitos desde la sangre a los tejidos participa la adhesión entre los leucocitos circulantes y las células vasculares endoteliales como un preludeo a la salida de los leucocitos de los vasos hacia los tejidos. Esta adhesión está mediada por dos clases de moléculas, llamadas selectinas e integrinas, y sus ligandos. La expresión de estas moléculas varía entre diferentes tipos de leucocitos y en vasos sanguíneos de diferentes localizaciones. A continuación describiremos las principales selectinas e integrinas y sus ligandos, y sus funciones en el reclutamiento de los leucocitos en los tejidos.

Selectinas y ligandos de selectinas

Las selectinas son moléculas de adhesión que se unen a glúcidos de la membrana plasmática y median el paso inicial de la adhesión de afinidad baja de los leucocitos circulantes a las células endoteliales que recubren las vénulas poscapilares (tabla 3-1). Los dominios extracelulares de las selectinas son similares a las lectinas del tipo C, llamadas así porque se unen a estructuras glucídicas (la definición de lectinas) de una manera dependiente del calcio. Las selectinas y sus ligandos se expresan en los leucocitos y las células endoteliales.

Las células endoteliales expresan dos tipos de selectinas, llamadas selectina P (CD62P) y selectina E (CD62E). La selectina P, denominada así porque se encontró por primera vez en las plaquetas, se almacena en los gránulos citoplásmicos de las células endoteliales y se redistribuye rápidamente en la superficie en respuesta a productos microbianos, citocinas, histamina de los mastocitos y trombina generada durante la coagulación de la sangre. La selectina E se sintetiza y expresa en la superficie de la célula endotelial al cabo de 1 a 2 h en respuesta a las citocinas interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF), y de productos microbianos como el lipopolisacárido (LPS). Hablaremos de la IL-1, el TNF y el LPS en nuestra exposición de la inflamación en el capítulo 4.

Los ligandos situados en los leucocitos que se unen a la selectina E y la selectina P de las células endoteliales son grupos glucídicos complejos sialilados relacionados con la familia Lewis X o Lewis A, presentes en varias glicoproteínas de superficie de los granulocitos, los monocitos y algunos linfocitos T efectores y memoria previamente activados. El mejor definido de ellos es el tetrasacárido sialil Lewis X (sLeX). Una glicoproteína de membrana del leucocito llamada ligando 1 de la glicoproteína selectina P (PSGL-1) tiene una modificación posterior a la traducción del ADN para mostrar los ligandos glucídicos de la selectina P. Varias moléculas diferentes pueden mostrar los ligandos glucídicos para la selectina E, como las glicoproteínas PSGL-1 y el ligando 1 de la selectina E y algunos glucolípidos.

TABLA 3-1 Principales moléculas de adhesión entre el leucocito y el endotelio

Familia	Molécula	Distribución	Ligando (molécula; tipo celular)
Selectina	Selectina P (CD62P)	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1), histamina o trombina	Sialil Lewis X en PSGL-1 y otras glicoproteínas; neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efector, memoria)
	Selectina E (CD62E)	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1)	Sialil Lewis X (p. ej., CLA-1) en glicoproteínas; neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efectores, memoria)
	Selectina L (CD62L)	Neutrófilos, monocitos, linfocitos T (vírgenes y memoria central), linfocitos B (vírgenes)	Sialil Lewis X/PNAd en GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1, otros; endotelio (HEV)
Integrina	LFA-1 (CD11a/CD18)	Neutrófilos, monocitos, linfocitos T (vírgenes, efectores, memoria)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endotelio (aumenta cuando se activa con citocinas)
	Mac-1 (CD11b/CD18)	Monocitos, células dendríticas	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endotelio (aumenta cuando se activa con citocinas)
	VLA-4 (CD49a/CD29)	Monocitos, linfocitos T (vírgenes, efectores, memoria)	VCAM-1 (CD106); endotelio (aumenta cuando se activa con citocinas)
	$\alpha_4\beta_7$ (CD49d/CD29)	Monocitos, linfocitos T (alojamiento intestinal, vírgenes, efectores, memoria)	VCAM-1 (CD106); MadCAM-1; endotelio en intestino y tejidos linfáticos asociados a intestino

CLA-1, antígeno del linfocito cutáneo 1; GlyCAM-1, molécula de adhesión celular portadora de glucano 1; HEV, vénula de endotelio alto; ICAM-1, molécula de adhesión intracelular 1; IL-1, interleucina 1; LFA-1, antígeno asociado a la función del leucocito 1; MadCAM-1, molécula de adhesión celular de adhesina mucosa 1; PNAd, adhesina de ganglio periférico; PSGL-1, ligando glicoprotéico 1 de selectina P; TNF, factor de necrosis tumoral; VCAM-1, molécula de adhesión celular vascular 1; VLA-4, antígeno muy tardío 4.

Una tercera selectina, llamada **selectina L** (CD62L), se expresa en los leucocitos, pero no en las células endoteliales. Los ligandos para la selectina L son sialomucinas que muestran las vénulas de endotelio alto, a las que se llaman, en conjunto, **adresina del ganglio periférico (PNAd)**. Un determinante importante del reconocimiento al que se une la selectina L en estas sialomucinas es sialil 6-sulfo Lewis X. La expresión de estos ligandos aumenta con la activación de las células endoteliales por medio de citocinas. La selectina L de los neutrófilos sirve para unir estas células a las células endoteliales que están activadas por el IL-1, el TNF y otras citocinas producidas en los lugares de inflamación. En la inmunidad adaptativa, la selectina L es importante para que los linfocitos T vírgenes se alojen en los ganglios linfáticos a través de las vénulas de endotelio alto. Los leucocitos expresan selectina L y los ligandos glucídicos para la selectina P y la selectina E en las puntas de sus microvelosidades, lo que facilita interacciones con moléculas situadas en la superficie de la célula endotelial.

Integrinas y ligandos de integrinas

Las integrinas son proteínas heterodiméricas de superficie celular compuestas de dos cadenas polipeptídicas unidas de forma no covalente que median la adhesión de las células a otras células o a la matriz extracelular a través de interacciones de unión específicas con varios ligandos. Hay más de 30 integrinas diferentes, todas con la misma estructura básica, que contienen una entre más de 15 tipos de cadenas α y una entre siete tipos de cadenas β . Las cabezas globulares extracelulares de las dos cadenas contribuyen a la unión entre las cadenas y a la unión divalente del ligando dependiente de cationes. Los dominios citoplásmicos de las integrinas interaccionan con componentes del citoesqueleto (incluidas la vinculina, la talina, la actina, la actinina α y la tropomiosina). El nombre de esta familia de proteínas deriva de la idea de que coordinan (es decir, integran) las señales generadas cuando se unen a ligandos extracelulares con la motilidad dependiente del citoesqueleto, el cambio de forma y las respuestas fagocíticas.

En el sistema inmunitario, las integrinas más importantes son dos que se expresan en los leucocitos, llamadas LFA-1 (antígeno 1 asociado a la función del leucocito, nombrado de un modo más preciso $\beta_2\alpha_1$, o CD11aCD18) y VLA-4 (antígeno muy tardío 4 o $\beta_1\alpha_4$ o CD49dCD29) (v. tabla 3-1). Un ligando importante de LFA-1 es la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, CD54), una glucoproteína de membrana expresada en las células endoteliales activadas por citocinas y en otros diversos tipos celulares, incluidos los linfocitos, las células dendríticas, los macrófagos, los fibroblastos y los queratinocitos. La porción extracelular de ICAM-1 está compuesta de dominios globulares que comparten parte de la homología de secuencia y de la estructura terciaria de las moléculas de inmunoglobulinas (Ig) y que se llaman dominios de Ig. (Muchas proteínas del sistema inmunitario contienen dominios de Ig y pertenecen a la superfamilia de Ig, que se expone con más detalle en el capítulo 5). La unión de LFA-1 a ICAM-1 es importante para las interacciones entre el leucocito y el endotelio (que se exponen más adelante) y las interacciones entre el linfocito T y la célula presentadora de antígenos (v. capítulo 6). Otros dos ligandos de la superfamilia de Ig para el LFA-1 son ICAM-2, que se expresa en las células endoteliales, e ICAM-3, que se expresa en los linfocitos. El VLA-4 se une a la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1, CD106), una proteína de la superfamilia de Ig que se expresa en las

células endoteliales activadas por citocinas en algunos tejidos, y esta interacción es importante para el reclutamiento de leucocitos en los lugares de inflamación. Otras integrinas también intervienen en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Por ejemplo, Mac-1 ($\beta_2\alpha_m$, CD11bCD18) en los monocitos circulantes se une a ICAM-1 y media la adhesión al endotelio. Mac-1 también actúa como un receptor del complemento, uniéndose a partículas opsonizadas con un producto de la activación del complemento llamado fragmento de C3b (iC3b) inactivado, y así potencia la fagocitosis de los microbios.

Una característica importante de las integrinas es su capacidad para responder a señales intracelulares, aumentando rápidamente la afinidad por sus ligandos (fig. 3-2). Esto se denomina activación y ocurre en respuesta a señales generadas por la unión de la quimiocina a receptores para quimiocinas y, en los linfocitos, por señales intracelulares generadas cuando el antígeno se une a receptores para el antígeno. Al proceso de cambio en las funciones ligadoras del dominio extracelular de las integrinas inducidas por las señales intracelulares se le llama transmisión de señales de dentro afuera. En la transmisión de señales de dentro afuera inducida por la quimiocina y el receptor para el antígeno intervienen

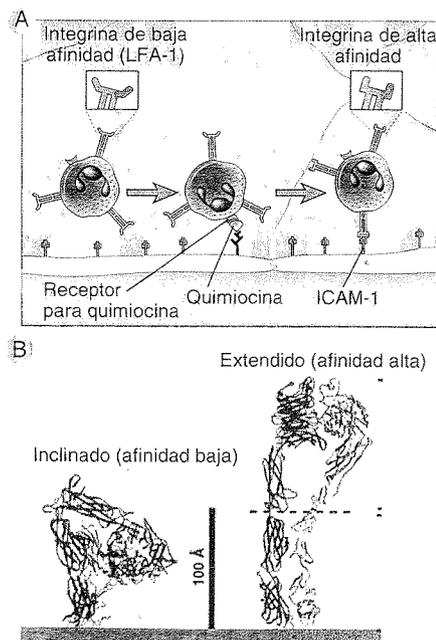


FIGURA 3-2 Activación de integrinas. A. Las integrinas de los leucocitos sanguíneos están normalmente en un estado de baja afinidad. Si un leucocito se acerca a las células endoteliales, como cuando los leucocitos ruedan apoyándose en las selectinas, las quimiocinas mostradas en la superficie endotelial pueden unirse a receptores para quimiocinas del leucocito. Entonces se producen señales en el receptor para la quimiocina, que activan las integrinas del leucocito y aumentan su afinidad por sus ligandos en las células endoteliales. B. Se muestran los diagramas de cintas de las conformaciones inclinada y extendida de una integrina de leucocito, correspondientes a estados de afinidad baja y alta, respectivamente. (B, tomado de Takagi J, and TA Springer, Integrin activation and structural rearrangement. Immunological Reviews 186:141-163, 2002.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

proteínas ligadoras de GTP (descritas con más detalle más adelante), que llevan finalmente a la asociación entre, por un lado, las moléculas de la familia RAP y las proteínas de interacción con el citoesqueleto y, por otro, las colas citoplásmicas de las integrinas. Los cambios resultantes en la afinidad son una consecuencia de cambios de conformación en los dominios extracelulares. En el estado de afinidad baja, los tallos de los dominios extracelulares de cada subunidad de integrina parecen inclinarse y las cabezas globulares que se unen al ligando están cerca de la membrana. En respuesta a alteraciones en la cola citoplásmica, los tallos se extienden en forma de navaja de resorte, lo que aleja las cabezas globulares de la membrana a una posición donde interactúan de forma más eficaz con sus ligandos (v. fig. 3-2).

Las quimiocinas también inducen el agrupamiento de integrinas en la membrana. Esto aumenta la avidéz de las interacciones de las integrinas con sus ligandos en las células endoteliales y, por tanto, induce una mayor unión de los leucocitos al endotelio.

QUIMIOCINAS Y RECEPTORES PARA QUIMIOCINAS

Las quimiocinas son una gran familia de citocinas con estructura homóloga que estimulan el movimiento del leucocito y regulan la migración de los leucocitos desde la sangre a los tejidos. El nombre *quimiocina* es una contracción de «citocina quimiotáctica». Ya nos hemos referido a la función de las quimiocinas en la organización del tejido linfático, y ahora describiremos las propiedades generales de esta familia de citocinas y resumiremos sus múltiples funciones en las inmunidades innata y adaptativa. La tabla 3-2 resume las principales características de cada quimiocina y de sus receptores.

Estructura, producción y receptores de las quimiocinas

Hay unas 50 quimiocinas humanas, todas polipéptidos de 8 a 12 kD que contienen dos asas disulfuro internas. Las quimiocinas se clasifican en cuatro familias en función del número y localización de los residuos cisteína N terminales. Las dos principales familias son las quimiocinas CC (también llamadas β), en las que las cisteínas están adyacentes, y las CXC (o α), en las que estas cisteínas están separadas por un aminoácido. Estas diferencias se correlacionan con la organización de las subfamilias en grupos de genes separados. Un pequeño número de quimiocinas tienen una sola cisteína (familia C) o dos cisteínas separadas por tres aminoácidos (CX₃C). Las quimiocinas se nombraron originalmente basándose en cómo se identificaron y en qué respuestas desencadenaban. De forma más reciente, se ha empezado a usar una nomenclatura estándar, basada en parte en los receptores a los que se unen las quimiocinas (v. tabla 3-2). Aunque hay excepciones, la mayoría de las quimiocinas CC y sus receptores median el reclutamiento de neutrófilos y linfocitos, y la mayoría de las quimiocinas CXC y sus receptores reclutan monocitos y linfocitos.

Las quimiocinas de las subfamilias CC y CXC son producidas por los leucocitos y varios tipos de células tisulares, como las células endoteliales, las células epiteliales y los fibroblastos. En muchas de estas células, la secreción de quimiocinas induce el reconocimiento de microbios a través de varios receptores celulares del sistema inmunitario innato expuestos en el capítulo 4. Además, las citocinas inflamatorias, sobre todo TNF y IL-1, inducen la producción de quimiocinas. Varias quimiocinas CC las producen también linfocitos T estimulados por antígenos, lo que proporciona un nexo entre

la inmunidad adaptativa y el reclutamiento de leucocitos inflamatorios.

Los receptores de quimiocinas pertenecen a la superfamilia del receptor acoplado a la proteína (G) ligadora de trifosfato de guanosa (GTP) de siete dominios transmembranarios (GPCR). Estos receptores inician respuestas intracelulares a través de proteínas G triméricas asociadas. En una célula en reposo, las proteínas G asociadas al receptor forman un complejo inactivo estable que contiene difosfato de guanosa (GDP) unido a subunidades G α . La ocupación del receptor por su ligando da lugar a un intercambio de GTP por GDP. La forma unida a GTP de la proteína G activa numerosas enzimas celulares, como una isoforma de fosfolipasa C específica del fosfatidilinositol que incrementa el calcio intracelular y activa la proteína-quinasa C. Las proteínas G estimulan cambios en el citoesqueleto y la polimerización de los filamentos de actina y miosina, lo que aumenta la motilidad celular. Estas señales también cambian la conformación de las integrinas de la superficie celular y aumentan la afinidad de las integrinas hacia sus ligandos. Los receptores para las quimiocinas pueden reducirse rápidamente mediante la exposición a la quimiocina, y este es, probablemente, el mecanismo de terminación de las respuestas.

Se expresan diferentes combinaciones de más de 17 receptores para las quimiocinas en diferentes tipos de leucocitos, lo que da lugar a diferentes patrones de migración de los leucocitos. Hay 10 receptores diferentes para las quimiocinas CC (llamadas CCR1 a CCR10), seis para las quimiocinas CXC (llamadas CXCR1 a CXCR6) y una para CX₃CL1 (llamada CX₃CR1) (v. tabla 3-2). Los receptores para quimiocinas se expresan en todos los leucocitos, y el mayor número y diversidad se observa en los linfocitos T. Los receptores exhiben una especificidad solapada frente a las quimiocinas dentro de cada familia, y el patrón de expresión celular de los receptores determina qué tipos celulares responden a qué quimiocinas. Algunos receptores para quimiocinas, sobre todo CCR5 y CXCR4, actúan como correceptores para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (v. capítulo 20). Algunos linfocitos T activados secretan quimiocinas que se unen a CCR5 y bloquean la infección por el VIH al competir con el virus.

Acciones biológicas de las quimiocinas

Algunas quimiocinas las producen los leucocitos y otras células en respuesta a estímulos externos y participan en reacciones inflamatorias, y otras quimiocinas las producen de forma constitutiva los tejidos e intervienen en la organización tisular. Las quimiocinas se descubrieron en función de su actividad como sustancias quimiotácticas de los leucocitos, y esta acción es la principal base de sus papeles funcionales.

● Las quimiocinas son esenciales para el reclutamiento de leucocitos sanguíneos circulantes en las zonas extravasculares. El reclutamiento de leucocitos, incluidos los linfocitos vírgenes que entran en los ganglios linfáticos a través de las vénulas de endotelio alto y los linfocitos efectores, los monocitos y los neutrófilos que entran en los lugares de infección tisular, está regulado por las acciones de varias quimiocinas. Las quimiocinas producidas en los tejidos se unen a los proteoglicanos sulfato de heparano situados en las células endoteliales que recubren las vénulas poscapilares, y se muestran de este modo a los leucocitos circulantes que se han unido a las superficies endoteliales a través de interacciones con moléculas de adhesión. La muestra endotelial proporciona una concentración local

TABLA 3-2 Quimiocinas y receptores para quimiocinas

Quimiocina	Nombre original	Receptor para quimiocina	Principal función
Quimiocinas CC			
CCL1	I-309	CCR8	Reclutamiento de monocitos y migración de célula endotelial
CCL2	MCP-1	CCR2	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL3	MIP-1 α	CCR1, CCR5	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL4	MIP-1 β	CCR5	Reclutamiento de linfocitos T, célula dendrítica, monocito y NK; correceptor de VIH
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL8	MCP-2	CCR3, CCR5	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL9/CCL10		CCR1	
CCL11	Eotaxina	CCR3	Reclutamiento de eosinófilos, basófilos y T _H 2
CCL12	Desconocido	CCR2	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL13	MCP-4	CCR2, CCR3	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL14	HHC-1	CCR1, CCR5	
CCL15	MIP-1 δ	CCR1, CCR3	Reclutamiento mixto de leucocitos
CCL16	HHC-4	CCR1, CCR2	
CCL17	TARC	CCR4	Reclutamiento de linfocitos T y basófilos
CCL18	DC-CK1	?	Alojamiento de linfocitos y células dendríticas
CCL19	MIP-3 β /ELC	CCR7	Migración de linfocitos T y células dendríticas a las zonas parafoliculares de los ganglios linfáticos
CCL20	MIP-3 α	CCR6	
CCL21	SLC	CCR7	Migración de linfocitos T y células dendríticas a las zonas parafoliculares de los ganglios linfáticos
CCL22	MDC	CCR4	Reclutamiento de linfocitos T y basófilos
CCL23	MPIF-1	CCR1	
CCL24	Eotaxina 2	CCR3	Reclutamiento de eosinófilos, basófilos y T _H 2
CCL25	TECK	CCR9	Migración de astrocitos
CCL26	Eotaxina 3	CCR3	Reclutamiento de eosinófilos, basófilos y T _H 2
CCL27	CTACK	CCR10	Migración de células dérmicas
CCL28	MEC	CCR10	Migración de células dérmicas
Quimiocinas CXC			
CXCL1	GRO α	CXCR2	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL2	GRO β	CXCR2	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL3	GRO γ	CXCR2	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL4	PF4	CXC3B	Agregación plaquetaria
CXCL5	ENA-78	CXCR2	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL6	GCP-2	CXCR1, CXCR2	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL7	NAP-2	CXCR2	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL9	Mig	CXCR3	Reclutamiento de linfocitos T efectores
CXCL10	IP-10	CXC3, CXCR3B	Reclutamiento de linfocitos T efectores
CXCL11	I-TAC	CXC3	Reclutamiento de linfocito T efector
CXCL12	SDF-1 $\alpha\beta$	CXCR4	Reclutamiento mixto de leucocitos; correceptor de VIH
CXCL13	BCA-1	CXCR5	Migración de linfocitos B a folículos
CXCL14	BRAK		
CXCL16	—	CXCR5	CXCL16
Quimiocinas C			
XCL1	Linfotactina	XCR1	Reclutamiento de linfocitos T y NK
XCL2	SCM-1 β	XCL1	
Quimiocinas CX₃C			
CX ₃ CL1	Fractalina	CX ₃ CR1	Reclutamiento de linfocitos T, NK y macrófagos; activación de linfocitos CTL y NK

alta de quimiocinas, que se unen a receptores para quimiocinas en los leucocitos. Las señales de los receptores para las quimiocinas aumentan la afinidad de las integrinas, lo que da lugar a una adhesión firme del leucocito, un paso fundamental para la salida de los leucocitos de los vasos sanguíneos hacia el tejido extravascular. Diferentes quimiocinas actúan sobre diferentes células y, en coordinación con los tipos de moléculas de adhesión expresadas, controlan así la naturaleza del infiltrado inflamatorio.

- Las quimiocinas extravasculares estimulan el movimiento de los leucocitos y su migración hacia el gradiente químico de la proteína secretada, un proceso llamado quimiotaxis. De esta forma puede dirigirse a los leucocitos hacia las células infectadas en los tejidos o hacia regiones particulares dentro de los órganos linfáticos.
- Las quimiocinas participan en el desarrollo de los órganos linfáticos y regulan el tráfico de linfocitos y otros leucocitos a través de los tejidos linfáticos periféricos. La función de las quimiocinas en la organización anatómica de los tejidos linfáticos se ha expuesto en el capítulo 2.
- Las quimiocinas son necesarias para la migración de las células dendríticas desde los lugares de infección hacia los ganglios linfáticos que los drenan. Las células dendríticas desempeñan una función clave de enlace entre la inmunidad innata y la adaptativa. Usan varios receptores para reconocer y responder a los microbios en los tejidos periféricos, y después migran a los ganglios linfáticos para informar a los linfocitos T de la presencia de infección (lo que se expone en el capítulo 6). La migración depende de la

expresión de CCR7 en la célula dendrítica en respuesta al reconocimiento de los microbios. CCR7 permite a la célula dendrítica responder a CCL19 y CCL21, dos quimiocinas que se producen en los ganglios linfáticos. Recuerde que CCR7 es también un receptor de quimiocina de los linfocitos T vírgenes, lo que explica cómo se localizan las células dendríticas y los linfocitos T vírgenes en el mismo lugar en los ganglios linfáticos, lo que capacita a las células dendríticas para presentar el antígeno a los linfocitos T.

INTERACCIONES ENTRE EL LEUCOCITO Y EL ENDOTELIO Y EXTRAVASACIÓN DEL LEUCOCITO

Las selectinas, las integrinas y las quimiocinas actúan en concierto para gobernar las interacciones entre el leucocito y el endotelio necesarias para la migración de los leucocitos hacia los tejidos (fig. 3-3). Los estudios sobre interacciones en condiciones de flujo en el laboratorio y en vivo, mediante el uso de técnicas microscópicas intravitales, han establecido una secuencia de acontecimientos frecuentes en la migración de la mayoría de los leucocitos hacia la mayoría de los tejidos. Estos acontecimientos son los siguientes:

- Rodadura de los leucocitos sobre el endotelio mediada por selectinas. En respuesta a los microbios y las citocinas producidas por las células (p. ej., macrófagos) que se encuentran con los microbios, las células endoteliales que

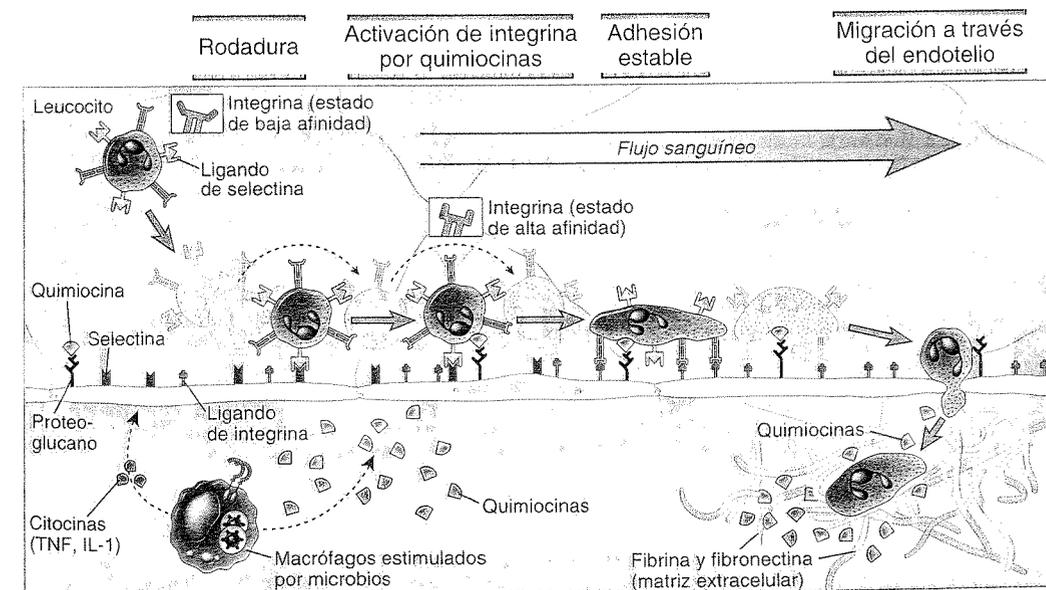


FIGURA 3-3 Interacciones entre el leucocito y el endotelio en múltiples pasos que median el reclutamiento de los leucocitos en los tejidos. En los lugares de infección, los macrófagos que se han encontrado con microbios producen citocinas (como TNF e IL-1) que activan las células endoteliales de las vénulas cercanas para que produzcan selectinas, ligandos para las integrinas y quimiocinas. Las selectinas median el anclaje débil y la rodadura de los leucocitos sanguíneos sobre el endotelio, y la fuerza de separación del flujo sanguíneo hace que los leucocitos rueden a lo largo de la superficie endotelial. Las quimiocinas producidas en los tejidos infectados vecinos o por las células endoteliales se muestran en la superficie endotelial y se unen a receptores situados en los leucocitos que ruedan, lo que da lugar a la activación de las integrinas del leucocito hacia un estado de unión con afinidad alta. Las integrinas activadas se unen a sus ligandos de la superfamilia de Ig situados en las células endoteliales, y esto media la adhesión firme de los leucocitos. Los leucocitos reptan entonces hasta las uniones que hay entre las células endoteliales y migran a través de la pared venular. Los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos T usan prácticamente los mismos mecanismos para migrar fuera de la sangre.

recubren las vénulas poscapilares en la zona de infección aumentan rápidamente la expresión en su superficie de selectinas. Los leucocitos se acercan a las paredes recubiertas de endotelio de las vénulas en los lugares de las respuestas inmunitarias innatas debido a la vasodilatación y la menor velocidad del flujo sanguíneo, y los ligandos de las selectinas en las microvellosidades de los leucocitos se unen a las selectinas situadas en las células endoteliales. Debido a que las interacciones entre la selectina y el ligando de la selectina tienen una baja afinidad ($K_d \sim 100 \mu\text{m}$) con una disociación rápida, la fuerza de separación de la sangre que fluye las interrumpe con facilidad. Debido a ello, los leucocitos se desprenden y unen repetidamente, y así ruedan a lo largo de la superficie endotelial. Esta reducción de velocidad de los leucocitos sobre el endotelio permite el siguiente grupo de estímulos en el proceso en múltiples pasos que actúa sobre los leucocitos.

● **Aumento de la afinidad de las integrinas mediado por quimiocinas.** Como se expuso antes, las quimiocinas las producen en la zona de infección varios tipos celulares en respuesta a diversos microorganismos patógenos o estímulos endógenos. Una vez secretadas, son transportadas a la superficie luminal de las células endoteliales de las vénulas poscapilares, donde se unen a glucosaminoglucanos del tipo sulfato de heparano y se muestran en concentraciones altas. En esta localización, las quimiocinas se unen a receptores específicos para quimiocinas en la superficie de los leucocitos que ruedan. Las integrinas del leucocito están en un estado de baja afinidad en las células no activadas y no median interacciones adhesivas eficaces. Dos consecuencias de la transmisión de señales por el receptor de quimiocina son el aumento de la afinidad de las integrinas del leucocito por sus ligandos y el agrupamiento membrario de las integrinas, lo que aumenta la avidéz de la unión de las integrinas del leucocito por sus ligandos en la superficie endotelial.

● **Adhesión estable de los leucocitos al endotelio mediada por integrinas.** En paralelo a la activación de las integrinas y su conversión a un estado de afinidad alta, las citocinas (TNF e IL-1) también aumentan la expresión endotelial de ligandos de integrinas, sobre todo de VCAM-1, el ligando para la integrina VLA-4, e ICAM-1, el ligando para las integrinas LFA-1 y Mac-1. El resultado neto de estos cambios es que los leucocitos se unen firmemente al endotelio, se reorganiza su citoesqueleto y se expanden sobre la superficie endotelial.

● **Transmigración de los leucocitos a través del endotelio.** Lo más frecuente es que los leucocitos transmigran entre los bordes de las células endoteliales, un proceso llamado transmigración paracelular, hasta alcanzar los tejidos extravasculares. La transmigración paracelular depende de integrinas del leucocito y de sus ligandos sobre las células endoteliales, así como de otras proteínas, sobre todo CD31, que se expresa en los leucocitos y las células endoteliales. Este proceso requiere una ruptura transitoria y reversible de las proteínas de unión adherente que mantienen las células endoteliales poscapilares unidas, sobre todo del complejo VE-cadherina. Se cree que en el mecanismo responsable de la ruptura del complejo VE-cadherina interviene en la activación de cinasas cuando las integrinas del leucocito se unen a ICAM-1 o VCAM-1. Las cinasas fosforilan la cola citoplásmica de VE-cadherina y conducen a una ruptura reversible del complejo adherente. Con menor frecuencia, se ha observado que los leucocitos se mueven a través de las células endoteliales en lugar de entre ellas,

mediante un proceso menos conocido llamado migración transcelular.

Hay especificidad en este proceso de migración del leucocito basada en la expresión de diferentes combinaciones de moléculas de adhesión y de receptores para quimiocinas en los neutrófilos, los monocitos y diferentes subgrupos de linfocitos, como expondremos con más detalle más adelante.

Las pruebas de la función esencial de las selectinas, las integrinas y las quimiocinas en la migración del leucocito proceden de ratones con genes inactivados y de enfermedades humanas raras causadas por mutaciones génicas. Por ejemplo, los ratones que carecen de las fucosiltransferasas, que son enzimas requeridas para la síntesis de ligandos glucídicos que se unen a las selectinas, tienen defectos acentuados en la migración del leucocito y en las respuestas inmunitarias. Los seres humanos que carecen de una de las enzimas necesarias para expresar los ligandos glucídicos para la selectina E y la selectina P en los neutrófilos tienen problemas análogos, que dan lugar a un síndrome llamado deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 2 (DAL-2) (v. capítulo 20). De manera análoga, una deficiencia hereditaria autosómica recesiva en el gen de CD18, que codifica la subunidad β de LFA-1 y Mac-1, es la causa de una inmunodeficiencia llamada deficiencia de adhesión del leucocito del tipo 1 (DAL-1). Estos trastornos se caracterizan por infecciones bacterianas y micóticas recurrentes, la falta de acumulación de neutrófilos en los lugares de infección y defectos en las funciones del linfocito dependientes de la adherencia. Mutaciones raras en las vías de transmisión de señales que ligan los receptores para las quimiocinas con la activación de las integrinas también dan lugar a una alteración en la adhesión del leucocito y su reclutamiento en los tejidos y, por lo tanto, a una defensa ineficaz del leucocito contra las infecciones.

MIGRACIÓN DE NEURÓFILOS Y MONOCITOS A LUGARES DE INFECCIÓN O LESIÓN TISULAR

Tras madurar en la médula ósea, los neutrófilos y los monocitos entran en la sangre y circulan por todo el cuerpo. Aunque estas células pueden desempeñar algunas funciones fagocitarias dentro de la sangre, sus principales funciones, incluidas la fagocitosis de microbios y de células tisulares muertas, tienen lugar en casi cualquier lugar extravascular de infección del cuerpo.

Los neutrófilos y los monocitos sanguíneos se reclutan en los tejidos infectados y dañados por medio de un proceso dependiente de selectinas, integrinas y quimiocinas en múltiples pasos, que sigue la secuencia básica común de la migración de todos los leucocitos hacia los tejidos que se expuso antes. Las citocinas (TNF e IL-1) secretadas durante la respuesta inmunitaria innata frente a los microbios inducen la expresión de moléculas de adhesión (selectinas y ligandos de integrinas) en las células endoteliales y la producción local de quimiocinas. Los neutrófilos y los monocitos en la circulación se unen a estas moléculas de adhesión y responden a las quimiocinas, lo que da lugar al reclutamiento de los leucocitos en los tejidos.

Los neutrófilos y los monocitos expresan diferentes grupos de moléculas de adhesión y receptores para quimiocinas y, por lo tanto, migran a diferentes zonas inflamatorias o a la misma zona inflamatoria en distintos momentos. Como expondremos con detalle en el capítulo 4, los neutrófilos son el primer tipo de

leucocito que se recluta de la sangre a la zona de infección o lesión tisular. Horas después sigue el reclutamiento de monocitos, que continúa, quizás durante días, después de que se detenga el reclutamiento de neutrófilos. Además, en algunas zonas inflamadas no se reclutan neutrófilos en absoluto, pero sí monocitos. Estos diferentes comportamientos migratorios reflejan variaciones en la expresión de moléculas de adhesión y de receptores para quimiocinas en los neutrófilos y los monocitos, y el hecho de que se expresen diferentes quimiocinas en diferentes lugares o en diferentes momentos en el mismo lugar. Tanto los monocitos como los neutrófilos expresan selectina L y ligandos de selectinas P y E, y utilizan las tres selectinas para mediar las interacciones iniciales que provocan la rodadura sobre las células endoteliales activadas con citocinas. Los neutrófilos expresan las integrinas LFA-1 y Mac-1, que, al activarse, se unen a la ICAM-1 endotelial y median la parada estable de las células sobre la pared vascular. Los monocitos expresan las integrinas LFA-1 y VLA-4, que se unen a la ICAM-1 y la VCAM-1 endoteliales, lo que provoca la detención estable de los leucocitos.

Los receptores para quimiocinas expresados en los neutrófilos y los monocitos también son diferentes, lo que es, probablemente, el principal determinante del comportamiento migratorio divergente de cada tipo de célula. Los neutrófilos expresan CXCR1 y CXCR2, que se unen a la familia de citocinas GRO que incluye CXCL8 (IL-8), la principal quimiocina que apoya la migración del neutrófilo a los tejidos (v. tabla 3-2). De este modo, el reclutamiento temprano de neutrófilos refleja la producción temprana y abundante de CXCL8 por los macrófagos que residen en los tejidos en respuesta a las infecciones. Hay al menos dos poblaciones de monocitos en la sangre y, en los seres humanos y los ratones, las poblaciones se definen, en parte, por la expresión del receptor para la quimiocina. Los monocitos inflamatorios, que son el principal tipo reclutado en las zonas inflamatorias, expresan CCR2 en los ratones y los seres humanos. Este receptor se une a varias quimiocinas, pero la más importante para el reclutamiento de monocitos es CCL2 (MCP-1). De este modo, el reclutamiento del monocito se produce cuando las células residentes en el tejido expresan CCL2 en respuesta a la infección. La otra población de monocitos, llamada a veces no clásica, carece de CCR2, pero expresa CX3CR1. El ligando de este receptor, CX3CL1, se expresa en una forma soluble y una unida a la membrana que puede apoyar la adhesión de los monocitos al endotelio.

Una vez que los neutrófilos entran en las zonas inflamatorias, realizan varias funciones efectoras, que describiremos en el capítulo 4, y mueren en horas. Los monocitos se convierten en macrófagos en los tejidos y realizan sus funciones efectoras durante el curso de varios días a semanas. Algunos macrófagos pueden migrar a los ganglios linfáticos a través de los linfáticos de drenaje.

MIGRACIÓN Y RECIRCULACIÓN DE LINFOCITOS T

Los linfocitos se mueven continuamente a través del torrente sanguíneo, los linfáticos, los tejidos linfáticos secundarios y los tejidos periféricos extralinfáticos, y poblaciones de linfocitos con funciones diferentes muestran distintos patrones de movimiento a través de estos lugares (fig. 3-4). Cuando un linfocito T virgen maduro sale del timo y entra en la sangre, se aloja en los ganglios linfáticos, el bazo o los tejidos linfáticos mucosos, y migra hacia las zonas de linfocitos T de los tejidos linfáticos secundarios. Si el linfocito T no reconoce al antígeno en esos

lugares, permanece virgen y abandona los ganglios o los tejidos mucosos a través de los linfáticos y finalmente drena en el torrente sanguíneo. Los linfocitos T vírgenes dejan el bazo directamente a través de la circulación. Una vez de vuelta en la sangre, un linfocito T virgen repite su asentamiento en otros ganglios linfáticos secundarios. Este patrón de tráfico de linfocitos vírgenes, llamado **recirculación linfocitaria**, maximiza las probabilidades de que el número limitado de linfocitos vírgenes que han salido del timo que son específicos frente a un antígeno extraño particular se encuentren con su antígeno si se muestra en algún lugar del cuerpo. Los linfocitos que han reconocido al antígeno y se han activado proliferan y se diferencian para producir miles de linfocitos efectores y memoria dentro de los tejidos linfáticos secundarios. Los linfocitos efectores y memoria pueden volver al torrente sanguíneo y después migrar a los lugares de infección o inflamación en los tejidos periféricos (no linfáticos). Algunos subgrupos de linfocitos efectores migran preferentemente a un tejido particular, como la piel o el intestino. El proceso por el que poblaciones particulares de linfocitos entran selectivamente en los ganglios linfáticos o en tejidos particulares, pero no en otros, se denomina **alojamiento** del linfocito. La existencia de diferentes patrones de alojamiento asegura que diferentes subgrupos de linfocitos lleguen a microambientes tisulares donde son necesarios para combatir diferentes tipos de microbios y no a lugares donde no tendrían ningún cometido, lo que constituiría un desperdicio. En el siguiente apartado describiremos los mecanismos y vías de recirculación y alojamiento selectivo del linfocito. Nuestra exposición se centra en los linfocitos T, porque se sabe mucho más sobre sus movimientos a través de los tejidos de lo que se sabe de la recirculación del linfocito B.

Recirculación de linfocitos T vírgenes entre la sangre y los órganos linfáticos secundarios

La recirculación del linfocito T depende de mecanismos que controlan la entrada de los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos desde la sangre, así como de señales moleculares que controlan cuándo salen los linfocitos T vírgenes de los ganglios. Expondremos estos dos mecanismos por separado.

Migración de linfocitos T vírgenes a los ganglios linfáticos

Los mecanismos de alojamiento selectivo que llevan a los linfocitos T vírgenes a los ganglios linfáticos son muy eficientes, lo que da lugar a un flujo neto de linfocitos a través de los ganglios linfáticos de hasta 25×10^9 células cada día. Cada linfocito pasa a través de un ganglio de media una vez al día. La inflamación de tejidos periféricos, que suele acompañar a las infecciones, causa un incremento significativo del flujo sanguíneo hacia los ganglios linfáticos y, en consecuencia, un incremento de la entrada de linfocitos T en los ganglios linfáticos que drenan la zona inflamada. Al mismo tiempo, se reduce la salida de linfocitos T por los linfáticos eferentes de forma transitoria debido a mecanismos que expondremos más adelante, de forma que los linfocitos T permanecen en los ganglios linfáticos que drenan los lugares de inflamación más que en otros ganglios linfáticos. Los antígenos se concentran en los órganos linfáticos secundarios, incluidos los ganglios linfáticos, los tejidos linfáticos mucosos y el bazo, donde son presentados por células dendríticas maduras, el tipo de célula presentadora de antígenos que mejor es capaz de iniciar respuestas de linfocitos T vírgenes (v. capítulo 6). De este

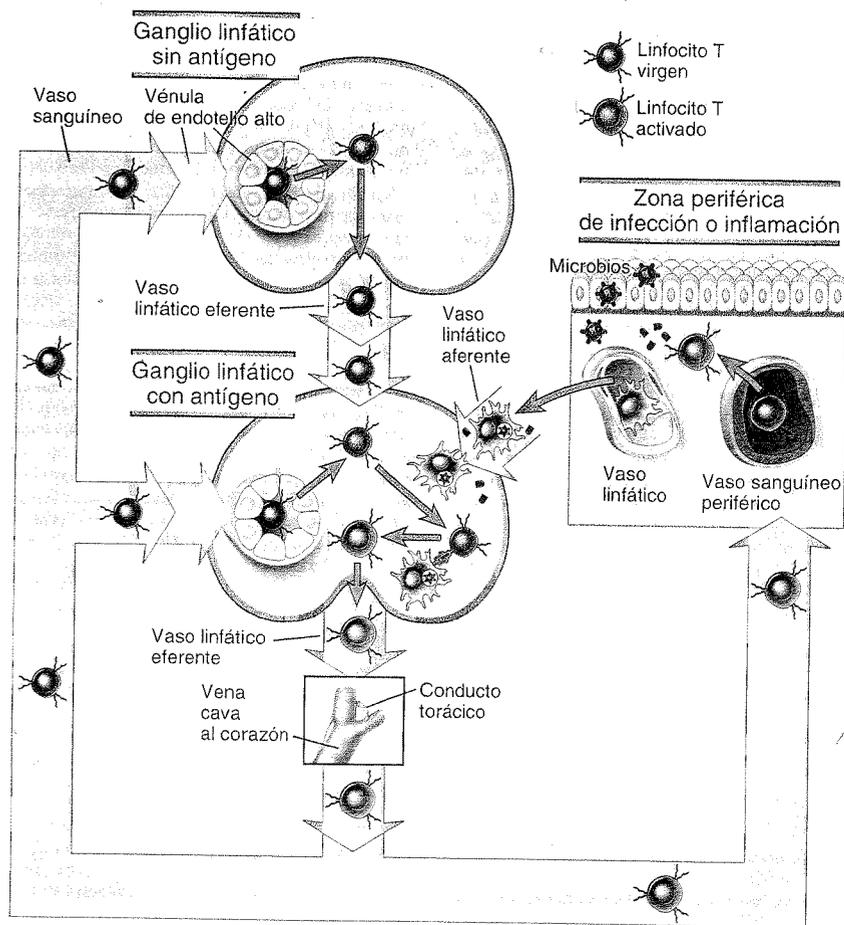


FIGURA 3-4 Vías de recirculación del linfocito T. Los linfocitos T vírgenes abandonan preferentemente la sangre y entran en los ganglios linfáticos a través de las vénulas de endotelio alto. Las células dendríticas que portan antígenos entran en el ganglio linfático a través de vasos linfáticos. Si los linfocitos T reconocen el antígeno, se activan y vuelven a la circulación a través de los linfáticos eferentes y el conducto torácico, que se vacía en la vena cava superior, después en el corazón y finalmente en la circulación arterial. Los linfocitos T efectores y memoria abandonan preferentemente la sangre y entran en los tejidos periféricos a través de vénulas en los lugares de inflamación. No se muestra la recirculación a través de órganos linfáticos periféricos diferentes a los ganglios linfáticos.

modo, el movimiento y la retención transitoria de linfocitos T vírgenes en los órganos linfáticos secundarios maximiza las posibilidades de un encuentro específico con el antígeno y el inicio de una respuesta inmunitaria adaptativa.

El alojamiento de los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos y los tejidos linfáticos asociados a mucosas ocurre a través de vénulas poscapilares especializadas llamadas vénulas de endotelio alto (HEV), localizadas en las zonas de linfocitos T. Los linfocitos T vírgenes llegan a los tejidos linfáticos secundarios a través del flujo sanguíneo arterial y abandonan la circulación y migran al estroma de los ganglios linfáticos a través de las HEV. Estos vasos están recubiertos por células endoteliales voluminosas y no por las células endoteliales planas típicas de otras vénulas (fig. 3-5). Las HEV también están presentes en tejidos linfáticos mucosos, como las placas de

Peyer del intestino, pero no en el bazo. Las células endoteliales de las HEV están especializadas para mostrar ciertas moléculas de adhesión y quimiocinas en sus superficies, lo que se expondrá más adelante, lo que apoya el alojamiento selectivo de solo ciertas poblaciones de linfocitos. Ciertas citocinas, como la linfotoxina, son necesarias para el desarrollo de las HEV. De hecho, las HEV pueden aparecer en zonas extralinfáticas de inflamación crónica donde se produzcan tales citocinas durante periodos prolongados.

La salida del linfocito T virgen de la sangre a través de la HEV hacia el parénquima del ganglio linfático es un proceso en múltiples pasos que consiste en la rodadura mediada por selectinas de las células, la activación de las integrinas mediada por quimiocinas, la adhesión firme mediada por integrinas y la trans migración a través de la pared vascular (fig. 3-6). Este

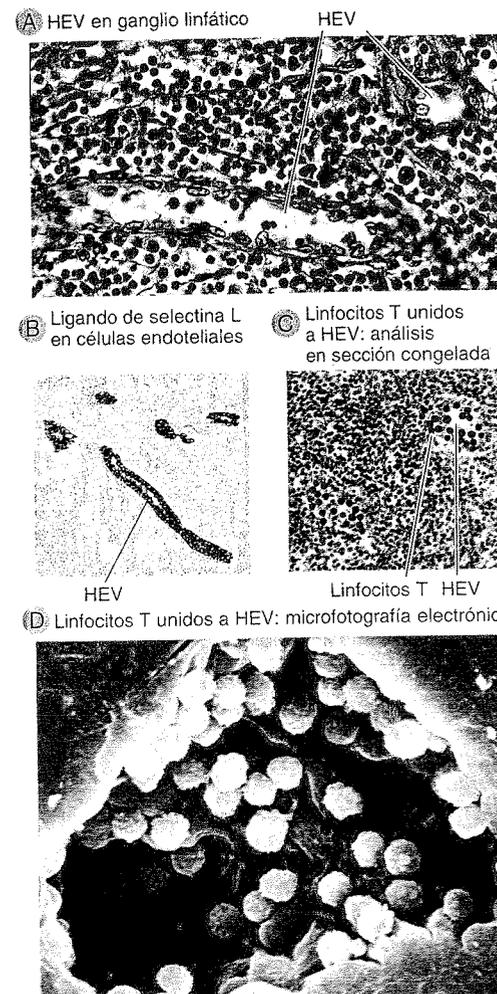


FIGURA 3-5 Vénulas de endotelio alto. A. Microfotografía óptica de una HEV en un ganglio linfático que ilustra las células endoteliales altas. (Por cortesía del Dr. Steve Rosen, Department of Anatomy, University of California, San Francisco.) B. Expresión de ligando de selectina L en la HEV, teñida con un anticuerpo específico mediante la técnica de la inmunoperoxidasa. (La localización del anticuerpo se revela con un producto de reacción marrón de la peroxidasa, que se une al anticuerpo; véanse los detalles en el apéndice IV.) Las HEV abundan en la zona de linfocitos T del ganglio linfático. (Por cortesía de los Drs. Steve Rosen and Akio Kikuta, Department of Anatomy, University of California, San Francisco.) C. Un análisis de unión en el que se incuban los linfocitos con secciones congeladas de un ganglio linfático. Los linfocitos (teñidos de azul oscuro) se unen selectivamente a las HEV. (Por cortesía del Dr. Steve Rosen, Department of Anatomy, University of California, San Francisco.) D. Microfotografía electrónica de barrido de una HEV con linfocitos unidos a la superficie luminal de las células endoteliales. (Por cortesía de J. Emerson and T. Yednock, University of California, San Francisco, School of Medicine. Tomado de Rosen SD, and LM Stoolman. Potential role of cell surface lectin in lymphocyte recirculation. In Olden K, and J Parent [eds]. Vertebrate Lectins. Van Nostrand Reinhold, New York, 1987.)

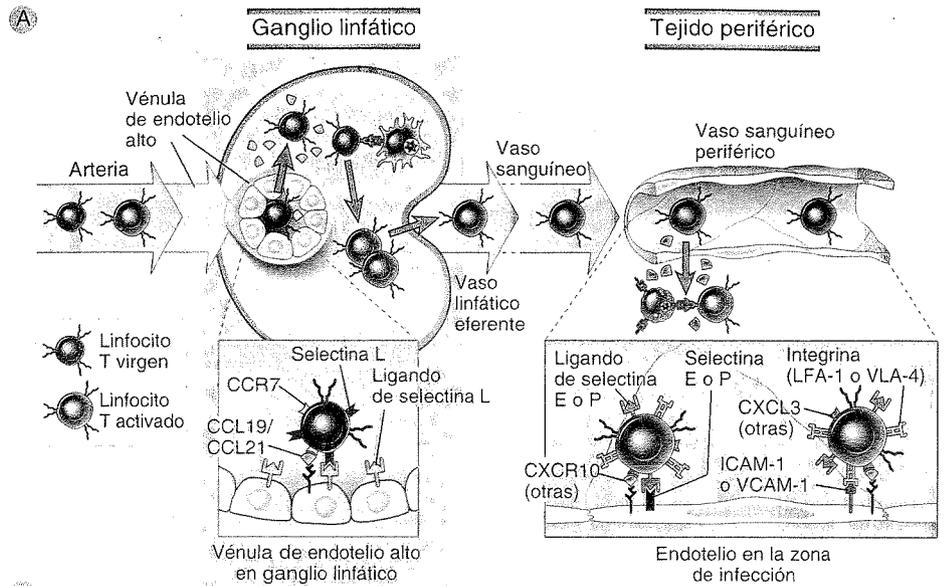
proceso es similar a la migración de otros leucocitos descrita antes. Las moléculas de adhesión expresadas en los linfocitos se llaman a menudo receptores de alojamientos y las moléculas de adhesión a las que se une el receptor de alojamiento en las células endoteliales se llaman adhesinas. Los acontecimientos secuenciales implicados en el alojamiento de los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos y las moléculas implicadas son los siguientes:

- La rodadura de los linfocitos T vírgenes sobre las HEV en los órganos linfáticos periféricos está mediada por la selectina L situada en los linfocitos, que se une a su ligando glucídico situado en las HEV llamado adhesina del ganglio periférico (PNAD, del inglés *peripheral node addressin*). Los grupos glucídicos de la PNAD que se unen a la selectina L pueden estar ligados a diferentes sialomucinas en las HEV en diferentes tejidos. Por ejemplo, en las HEV del ganglio linfático, la PNAD se muestra mediante dos sialomucinas, llamadas GlyCAM-1 (molécula de adhesión celular 1 portadora de glucano) y CD34. En las placas de Peyer y en la pared intestinal, el ligando de la selectina L es una molécula llamada MadCAM-1 (molécula de adhesión celular 1 de adhesina mucosa).
- La adhesión firme posterior de los linfocitos T a las HEV está mediada por integrinas, sobre todo LFA-1. La afinidad de estas integrinas de los linfocitos T vírgenes aumenta rápidamente por la acción de CCL19 y CCL21, que introdujimos en el capítulo 2 como quimiocinas requeridas para el mantenimiento de las zonas de linfocitos T en los ganglios linfáticos. La CCL19 la producen de forma constitutiva las HEV y se une a glucosaminoglucanos situados en la superficie celular que se muestran a los linfocitos que ruedan. La CCL21 la producen otros tipos celulares en el ganglio linfático y la muestran las HEV de la misma forma que CCL19. Recuerde que ambas quimiocinas se unen al receptor para quimiocina llamado CCR7, que se expresa en gran cantidad en los linfocitos vírgenes. Esta interacción de las quimiocinas con CCR7 asegura que los linfocitos T vírgenes aumenten la avidéz de la integrina y sean capaces de adherirse con firmeza a las HEV.
- Los linfocitos T firmemente adheridos ya no se mueven por la acción del flujo sanguíneo, pero son capaces de reptar sobre las superficies endoteliales hacia las uniones intercelulares. En estas uniones, los linfocitos T se mueven a través de la pared vascular hacia el tejido extravascular. Este proceso depende probablemente de otras moléculas de adhesión situadas en el linfocito T que se unen a moléculas de adhesión de las HEV, cuya expresión está limitada a las uniones intercelulares.

La función importante de la selectina L y de las quimiocinas en el alojamiento del linfocito T virgen en los tejidos linfáticos secundarios se apoya en muchas y diferentes observaciones experimentales. Los linfocitos de ratones con los genes de la selectina L inactivados no se unen a las HEV del ganglio linfático periférico, y los ratones muestran una reducción muy acentuada en el número de linfocitos en los ganglios linfáticos periféricos. Hay muy pocos linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos de los ratones con deficiencias génicas en CCL19 y CCL21 o CCR7, pero el contenido de linfocitos B de estos ganglios linfáticos es relativamente normal.

Salida de linfocitos T vírgenes de los ganglios linfáticos

Los linfocitos T vírgenes que se han alojado en los ganglios linfáticos, pero no reconocen al antígeno ni se han activado, vuelven finalmente al torrente sanguíneo. Este retorno a la



Receptor de alojamiento de linfocito T	Ligando en célula endotelial	Función del receptor: unión a ligando
Linfocitos T vírgenes Selectina L	Ligando de selectina L	Adhesión inicial débil de linfocitos T vírgenes a vénula de endotelio alto en ganglio linfático
CCR7	CCL19 o CCL21	Activación de integrinas y quimiocinesis
LFA-1 (integrina β2)	ICAM-1	Parada estable en vénula de endotelio alto en ganglio linfático
Linfocitos T activados (efectores y memoria) Selectina E o P	Selectina E o P	Adhesión inicial débil de linfocitos T efectores y memoria a endotelio activado por citocina en zona periférica de infección
CXCR3	CXCL10 (otras)	Activación de integrinas y quimiocinesis
CCR5	CCL4 (otras)	Activación de integrinas y quimiocinesis
LFA-1 (integrina β2) o VLA-4 (integrina β1)	ICAM-1 o VCAM-1	Parada estable en vénula de endotelio activado por citocina en zona periférica de infección

FIGURA 3-6 Migración de linfocitos T vírgenes y efectores. A. Los linfocitos T vírgenes se alojan en los ganglios linfáticos debido a la unión de la selectina L a su ligando situado en las vénulas de endotelio alto, que están solo en los ganglios linfáticos, y como resultado de la unión de quimiocinas (CCL19 y CCL21) mostradas en la superficie de la vénula de endotelio alto. Los linfocitos T activados, incluidas las células efectoras, se alojan en lugares de infección en tejidos periféricos, y esta migración está mediada por la selectina E y la selectina P, las integrinas y las quimiocinas producidas en los lugares de infección. Otras quimiocinas y receptores para quimiocinas, junto con las mostradas, participan en la migración de linfocitos T efectores y memoria. B. Se describen las moléculas de adhesión, las quimiocinas y los receptores para las quimiocinas implicadas en la migración de linfocitos T vírgenes y efectores o memoria.

sangre completa un asa de recirculación y da a los linfocitos T vírgenes otra oportunidad de entrar en los tejidos linfáticos secundarios y buscar el antígeno que pueden reconocer. La principal vía de reentrada en la sangre es a través de los linfáticos eferentes, quizás a través de otros ganglios linfáticos en la misma cadena y después a través de los vasos linfáticos hasta el conducto torácico o el conducto linfático derecho, y finalmente a la vena cava superior o la vena subclavia derecha.

La salida de linfocitos T vírgenes de los ganglios linfáticos depende de una sustancia quimiotáctica lipídica llamada 1-fosfato de esfingosina (S1P), que se une a un receptor transmisor de señales situado en los linfocitos T llamado receptor de 1-fosfato de esfingosina 1 (S1PR1) (fig. 3-7). S1P está presente en concentraciones relativamente altas en la sangre y la linfa comparada con los tejidos. Este gradiente de concentración se mantiene debido a que la enzima que degrada S1P, S1P-liasa, está presente de manera ubicua en los tejidos, de manera que la concentración tisular del lípido es menor que en la linfa y la sangre. S1PR1 es un receptor acoplado a la proteína G. Las señales generadas por la unión de S1P a S1PR1 estimulan el movimiento dirigido de los linfocitos T vírgenes a lo largo del gradiente de concentración de la S1P para que salgan del parénquima del ganglio linfático. Los linfocitos T vírgenes circulantes tienen muy poca S1PR1 en superficie, debido a que la concentración sanguínea alta de S1P provoca la interiorización del receptor. Una vez que un linfocito T virgen entra en un ganglio linfático, donde las concentraciones de S1P son bajas, pueden pasar varias horas hasta que vuelva a expresarse

S1PR1 en la superficie. Esto deja tiempo para que un linfocito T virgen interactúe con la célula presentadora de antígenos antes de que sea dirigido por medio del gradiente de concentración de S1P al linfático eferente. S1P y S1PR1 también son necesarios para que el linfocito T virgen maduro salga del timo, para la migración de los linfocitos T activados fuera de los ganglios linfáticos y para la migración de los linfocitos B secretores de anticuerpos desde los órganos linfáticos secundarios.

Nuestro conocimiento de la función de S1P y S1PR1 en el tráfico del linfocito T se basa en gran parte en estudios de los efectos de un fármaco llamado fingolimod (FTY720), que se une a S1PR1 y provoca su retirada de la superficie celular. El fingolimod bloquea la salida del linfocito T de los órganos linfáticos y actúa así como un fármaco inmunodepresor. Ahora se ha aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central, y hay un gran interés en el uso del fingolimod y otros fármacos con un mecanismo análogo de acción para tratar varias enfermedades autoinmunes o el rechazo del injerto. Pruebas experimentales adicionales que revelan el papel central de S1P en el tráfico del linfocito T virgen proceden de estudios realizados en ratones con la eliminación del gen de S1PR1. En estos ratones, los linfocitos T no abandonan el timo y pueblan los órganos linfáticos secundarios. Si se inyectan linfocitos T vírgenes procedentes de ratones con el gen de S1PR1 anulado en la circulación de otros ratones, las células entran en los ganglios linfáticos, pero son incapaces de salir.

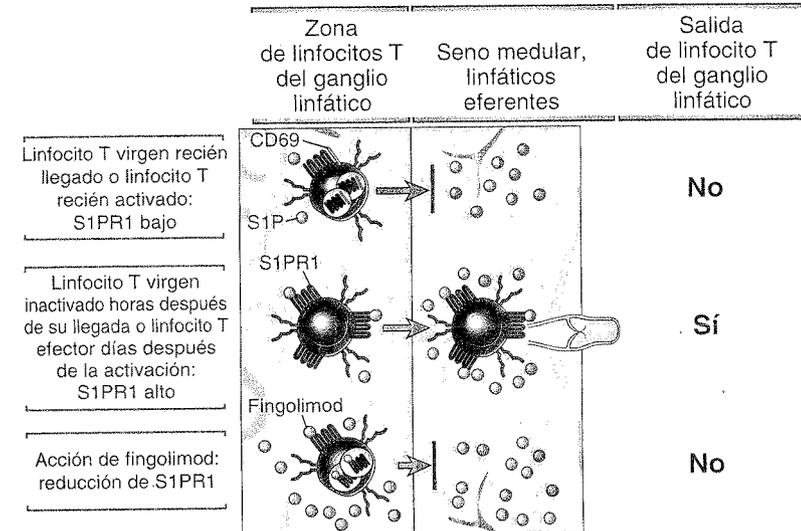


FIGURA 3-7 Mecanismo de salida de los linfocitos T de los órganos linfáticos. La salida de los linfocitos T del timo y del ganglio linfático requiere la expresión de un receptor inductor de señales llamado S1PR1 que se une al lípido quimiotáctico 1-fosfato de esfingosina (S1P). Las concentraciones de S1P en la sangre y en la linfa son mucho mayores que en los tejidos linfáticos, debido a la acción de la enzima degradadora de S1P llamada S1P-liasa que hay en los tejidos. Los linfocitos T vírgenes circulantes tienen cantidades bajas de S1PR1, porque el receptor se interioriza tras unirse a la S1P en la sangre. Por tanto, los linfocitos T vírgenes que acaban de entrar en un ganglio linfático no pueden percibir el gradiente de concentración de S1P entre la zona de linfocitos T del ganglio y la linfa en el seno medular y los linfáticos eferentes, y estos linfocitos T no pueden salir del ganglio. Tras la activación de un linfocito T virgen por su antígeno, S1PR1 no se vuelve a expresar durante varios días y las células activadas tampoco dejan el ganglio. Después de varias horas para los linfocitos T vírgenes o días para los linfocitos T efectores activados y diferenciados, S1PR1 vuelve a expresarse y estas células pueden entonces percibir el gradiente de S1P y salir del ganglio. El fármaco inmunodepresor fingolimod es un agonista de S1PR1 que se une a S1PR1 y provoca su disminución, y no es degradado por la S1P-liasa. Por tanto, este fármaco interfiere con la percepción del gradiente de concentración de S1P y bloqueará la salida de células vírgenes y efectoras del ganglio linfático y su reentrada en la circulación.

Recirculación de linfocitos T a través de otros tejidos linfáticos

El alojamiento del linfocito T virgen en los tejidos linfáticos asociados al intestino, incluidos las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, es, en esencia, similar al alojamiento en otros ganglios linfáticos y se apoya en interacciones de los linfocitos T con las HEV, que están mediadas por selectinas, integrinas y quimiocinas. Una característica particular del alojamiento del linfocito T virgen en los ganglios linfáticos mesentéricos y en las placas de Peyer es la contribución de una molécula de la superfamilia de Ig llamada MadCAM-1 (molécula de adhesión celular 1 de adhesina mucosa), que se expresa en las HEV en estos lugares del cuerpo, pero no en otros. Los linfocitos T vírgenes expresan dos ligandos que se unen a MadCAM-1, la selectina L y una integrina llamada $\alpha_4\beta_7$, y ambas contribuyen al paso de rodadura en el alojamiento del linfocito T virgen en los tejidos linfáticos asociados al intestino.

La migración del linfocito T virgen al bazo no está tan bien regulada como el alojamiento en los ganglios linfáticos. El bazo no contiene HEV y parece que los linfocitos T vírgenes llegan a la zona marginal y a los senos de la pulpa roja mediante mecanismos pasivos en los que no participan selectinas, integrinas ni quimiocinas. Sin embargo, las quimiocinas que se unen al CCR7 participan en la dirección de los linfocitos T vírgenes hacia la pulpa blanca. Aunque el alojamiento de los linfocitos T vírgenes en el bazo parece peor regulado que el alojamiento en los ganglios linfáticos, el paso de linfocitos a través del bazo es muy alto, de modo que pasan por él alrededor de la mitad de la población de linfocitos circulantes cada 24 h.

Migración de linfocitos T efectores a zonas de infección

Los linfocitos T efectores que se han generado por la activación inducida por el antígeno de linfocitos T vírgenes salen de los tejidos linfáticos secundarios a través del drenaje linfático y vuelven a la sangre circulante. Muchas de las funciones antimicrobianas protectoras de los linfocitos T efectores deben realizarse en las propias zonas de las infecciones y, por tanto, estas células deben ser capaces de dejar los tejidos linfáticos. Durante la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en células efectoras, lo que ocurre en los órganos linfáticos periféricos, las células sufren un cambio en la expresión de receptores para las quimiocinas, el S1PR1 y las moléculas de adhesión que determina el comportamiento migratorio de estas células. La expresión de S1PR1 se suprime durante varios días después de la activación mediada por el antígeno de los linfocitos T vírgenes y, por tanto, se ve alterada la capacidad de las células de abandonar el tejido linfático en respuesta a un gradiente de S1P. Esta supresión de S1PR1 está controlada en parte por citocinas llamadas interferones del tipo I, que se expresan durante las respuestas inmunitarias innatas a las infecciones, como expondremos. El estímulo antigénico y los interferones aumentan juntos la expresión de una proteína de membrana del linfocito T llamada CD69, que se une a S1PR1 y bloquea su expresión en la superficie celular. De este modo, el linfocito T activado se hace insensible de forma transitoria al gradiente de S1P. Esto permite a los linfocitos T activados por el antígeno permanecer en el órgano linfático y sufrir una expansión clonal y su diferenciación en linfocitos T efectores, un proceso que tarda varios días. Cuando se ha completado la

diferenciación en células efectoras, las células vuelven a expresar S1PR1 y, por tanto, se hacen reactivas al gradiente de concentración de S1P, que es bajo en el tejido linfático y alto en la linfa que drena. La expresión de CCR7 también está muy reducida en los linfocitos T efectores y, en consecuencia, estas células no se ven limitadas a permanecer en las zonas del linfocito T donde se producen los ligandos de CCR7 CCL19 y CCL20. Estos cambios en la expresión de S1PR1 y CCR7 favorecen la salida de los linfocitos T efectores del tejido linfático hacia los linfáticos eferentes y su posterior retorno a la sangre circulante. La expresión de selectina L, que es necesaria para la entrada de linfocitos T vírgenes en los tejidos linfáticos secundarios, también se reduce en los linfocitos T efectores recién diferenciados. Por tanto, dos moléculas esenciales necesarias para la reentrada de los linfocitos T en los órganos linfáticos secundarios a través de HEV (CCR7 y selectina L) faltan en los linfocitos T efectores, lo que impide que estas células vuelvan a entrar en los tejidos linfáticos y las mantiene disponibles para migrar a los tejidos infectados.

Los linfocitos T efectores circulantes se alojan preferentemente en tejidos periféricos infectados mediante un proceso que se desarrolla en múltiples pasos y dependiente de selectinas, integrinas y quimiocinas (v. fig. 3-6). Como con los neutrófilos y los monocitos, el reclutamiento selectivo de linfocitos T efectores en los lugares de infección, pero no en los tejidos sanos, depende inicialmente de la respuesta inmunitaria innata a los microbios, lo que lleva a la expresión inducida por citocinas de selectina E, selectina P y ligandos de integrinas en las células endoteliales de las vénulas poscapilares y a la producción local de varios quimiocinas, que se muestran en el revestimiento endotelial de las vénulas poscapilares. Los linfocitos T efectores de la circulación expresan ligandos de selectinas, integrinas y receptores para quimiocinas, que se unen a los tipos de selectinas, ligandos de integrinas y quimiocinas, respectivamente, que inducen las respuestas inmunitarias innatas. El resultado neto es un aumento de la adhesión del linfocito T al endotelio y la trans migración a través de la pared venular. Como los linfocitos T vírgenes no expresan ligandos para la selectina E y la selectina P ni los receptores para las quimiocinas que ligan quimiocinas inflamatorias, no son reclutados eficientemente en estos lugares de infección (v. fig. 3-6). La activación inducida por el antígeno de los linfocitos T efectores en los tejidos inflamados y la presencia continua de quimiocinas mantienen a las integrinas en estas células en estados de alta afinidad, y esto favorece la retención de los linfocitos T efectores en estos lugares. La mayoría de las células efectoras que entran en una zona de infección fallecen finalmente en estos lugares, después de realizar sus funciones efectoras.

Hay diferentes subgrupos de linfocitos T efectores, cada uno con funciones diferentes, y estos subgrupos tienen patrones de migración distintos, aunque a menudo solapados. Los linfocitos T efectores son los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos y los linfocitos T CD4⁺ cooperadores. Los linfocitos T cooperadores son los subgrupos T_H1, T_H2 y T_H17, y cada uno expresa diferentes tipos de citocinas y protege contra diferentes tipos de microbios. Las características y las funciones de estos subgrupos se expondrán con detalle en los capítulos 9 y 10. Por ahora, es importante saber que la migración de cada subgrupo es diferente. Esto se debe a que la serie de receptores para quimiocinas y de moléculas de adhesión expresada por cada subgrupo difiere de un modo que da lugar al reclutamiento preferente de cada subgrupo en zonas inflamatorias provocadas por diferentes tipos de infecciones.

Algunas células efectoras tienen tendencia a migrar a tipos de tejidos particulares. Esta capacidad de migración selectiva

se adquiere durante la diferenciación de los linfocitos T efectores a partir de los precursores vírgenes en los tejidos linfáticos secundarios. Al capacitar a diferentes grupos de linfocitos T efectores a migrar a diferentes lugares, el sistema inmunitario adaptativo dirige células con funciones efectoras especializadas a las localizaciones donde son más adecuadas para enfrentarse a tipos particulares de infecciones. Los ejemplos más claros de poblaciones de linfocitos T efectores que se alojan específicamente en diferentes tejidos son los linfocitos T que se alojan en la piel y los que se alojan en el intestino. Los linfocitos T efectores que se alojan en la piel expresan un ligando glucídico para la selectina E llamado CLA-1 (antígeno del linfocito cutáneo 1), y los receptores CCR4 y CCR10 para quimiocinas, que se unen a CCL17 y CCL27, quimiocinas que se expresan con frecuencia en la piel inflamada. Los linfocitos T efectores que se alojan en el intestino expresan la integrina $\alpha_4\beta_7$, que se une a MadCAM-1 en las células endoteliales intestinales, y CCR9, que se une a CCL25, una quimiocina expresada en el intestino inflamado. Es notable que estos diferentes fenotipos migratorios de linfocitos T efectores que se alojan en la piel o en el intestino pueden inducirlos diferentes señales enviadas a los linfocitos T vírgenes en el momento de la presentación del antígeno por las células dendríticas en los ganglios linfáticos subcutáneos o en el tejido linfático asociado al intestino, respectivamente. Aunque no se conoce la base molecular de esta impronta del fenotipo migratorio, hay pruebas de que las células dendríticas en las placas de Peyer producen ácido retinoico, que promueve la expresión de $\alpha_4\beta_7$ y CCR9 en los linfocitos T reactivos. De forma análoga, las células dendríticas de la piel que drenan los ganglios linfáticos producen vitamina D, que instrye a los linfocitos T para que expresen CLA-1, CCR4 y CCR10. Otros linfocitos T expresan una integrina llamada CD103 ($\alpha_E\beta_7$), que puede unirse a moléculas de cadherina E situadas en las células epiteliales, lo que permite a los linfocitos T mantener su residencia como linfocitos intraepiteliales en la piel y el intestino. Expondremos con más detalle el alojamiento específico de tejidos del linfocito en el capítulo 13.

Migración de linfocitos T memoria

Los linfocitos T memoria son heterogéneos en sus patrones de expresión de moléculas de adhesión y receptores para quimiocinas y en su tendencia a migrar a diferentes tejidos. Dado que las formas de identificar a los linfocitos T memoria son todavía imperfectas (v. capítulo 2), la distinción entre linfocitos T efectores y memoria en estudios experimentales y en seres humanos es a menudo imprecisa. En un principio se identificaron dos subgrupos de linfocitos T memoria, en concreto, los linfocitos T memoria centrales y los linfocitos T memoria efectoras, en función de diferencias en la expresión de CCR7 y selectina L. Los linfocitos T memoria centrales se definieron como linfocitos T sanguíneos CD45RO⁺ humanos que expresan cantidades altas de CCR7 y selectina L; los linfocitos T efectores memoria se definieron como linfocitos T sanguíneos CD45RO⁺ que expresan cantidades bajas de CCR7 y selectina L, pero expresan otros receptores para quimiocinas que se unen a quimiocinas inflamatorias. Estos fenotipos indican que los linfocitos T memoria centrales se alojan en los órganos linfáticos secundarios, mientras que los linfocitos T efectores memoria lo hacen en los tejidos periféricos. Aunque también pueden detectarse poblaciones de linfocitos T memoria central y efectora en los ratones, los estudios experimentales de alojamiento han

señalado que la expresión de CCR7 no es un marcador definitivo que distinga las subpoblaciones de linfocitos T memoria central y efectora. No obstante, está claro que algunos linfocitos T memoria permanecen en los órganos linfáticos secundarios o tienden a alojarse en ellos, mientras que otros migran a los tejidos periféricos, especialmente a los tejidos mucosos. En general, los linfocitos T efectores memoria que se alojan en tejidos periféricos responden al estímulo antigénico produciendo con rapidez citocinas efectoras, mientras que los linfocitos memoria alojados en el tejido linfático tienden a proliferar más (lo que proporciona una reserva de células para las respuestas de recuerdo) y aportan funciones de ayuda a los linfocitos B.

MIGRACIÓN DE LINFOCITOS B

Los linfocitos B vírgenes usan los mismos mecanismos básicos que los linfocitos T vírgenes para alojarse en los tejidos linfáticos secundarios de todo el cuerpo, lo que potencia la probabilidad de que respondan a antígenos microbianos en diferentes lugares. Los linfocitos B inmaduros abandonan la médula ósea a través de la sangre y entran en la pulpa roja del bazo, migran a la periferia de la pulpa blanca y, después, a medida que maduran más, se mueven a la pulpa blanca en respuesta a una quimiocina llamada CXCL13, que se une al receptor de quimiocinas CXCR5 expresado por el linfocito B. Una vez que se ha completado la maduración dentro de la pulpa blanca, los linfocitos B foliculares vírgenes vuelven a entrar en la circulación y se alojan en los ganglios linfáticos de los tejidos linfáticos mucosos. En el alojamiento de los linfocitos B vírgenes sanguíneos en los ganglios linfáticos participan interacciones de rodadura sobre las HEV, la activación de integrinas por quimiocinas y la parada estable, como se describió antes para los linfocitos T vírgenes. Una vez que los linfocitos B vírgenes entran en el estroma de los órganos linfáticos secundarios, migran a los folículos, el lugar donde pueden encontrarse con el antígeno y activarse. Esta migración de linfocitos B vírgenes a los folículos está mediada por la CXCL13, que se produce en los folículos y se une al receptor CXCR5 situado en los linfocitos B vírgenes. En el alojamiento de los linfocitos B vírgenes en las placas de Peyer participan CXCR5 y la integrina $\alpha_4\beta_7$, que se une a MadCAM-1. Durante el curso de las respuestas de linfocitos B a los antígenos proteínicos, los linfocitos B y los linfocitos T cooperadores deben interactuar directamente, y esto es posible mediante movimientos muy bien regulados de los dos tipos celulares dentro de los órganos linfáticos secundarios. Estos acontecimientos migratorios locales y las quimiocinas que las orquestan se expondrán con detalle en el capítulo 11.

La salida de los linfocitos B de los órganos linfáticos secundarios depende de S1P1. Esto se ha demostrado claramente en los linfocitos B diferenciados secretores de anticuerpos, que abandonan los órganos linfáticos secundarios en los que fueron generados a partir de linfocitos B vírgenes por la activación con el antígeno y se alojan en la médula ósea u otros tejidos. Las células secretoras de anticuerpos que carecen de S1PR1 tienen una menor capacidad de emigrar desde el bazo a la médula ósea o de formar tejidos linfáticos asociados al intestino. Probablemente, los linfocitos B vírgenes que hayan entrado en los tejidos linfáticos secundarios, pero no se hayan activado por el antígeno, vuelvan a entrar en la circulación, como los linfocitos T vírgenes, pero no está claro cómo se controla este proceso.

Subgrupos de linfocitos B comprometidos en la producción de tipos particulares de anticuerpos migran desde los órganos linfáticos secundarios a tejidos específicos. Como describiremos en capítulos posteriores, diferentes poblaciones de linfocitos B activados pueden secretar diferentes tipos de anticuerpos, llamados isotipos, cada uno con un grupo característico de funciones efectoras. Muchas células plasmáticas productoras de anticuerpos migran a la médula ósea, donde secretan anticuerpos durante periodos largos. La mayoría de las células plasmáticas alojadas en la médula ósea producen anticuerpos IgG, que se distribuyen por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo. Los linfocitos B dentro de los tejidos linfáticos asociados a mucosas suelen comprometerse en la expresión del isotipo IgA de anticuerpo, y estas células comprometidas pueden alojarse específicamente en los tejidos mucosos recubiertos de epitelio. Este patrón de alojamiento, combinado con la diferenciación local dentro de la mucosa de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de IgA, sirve para optimizar las respuestas de IgA a las infecciones mucosas. Como expondremos con más detalle en el capítulo 13, la IgA se excreta de forma eficiente en la luz de los tejidos recubiertos de epitelio mucoso, como el intestino y el aparato respiratorio. Los mecanismos por los que diferentes poblaciones de linfocitos B migran a diferentes tejidos son similares a los mecanismos descritos para la migración específica de tejido de los linfocitos T efectoras, lo que no es sorprendente, y depende de la expresión de distintas combinaciones de moléculas de adhesión y de receptores para quimiocinas en cada subgrupo de linfocitos B. Por ejemplo, las células plasmáticas secretoras de IgG alojadas en la médula ósea expresan VLA-4 y CXCR4, que se unen, respectivamente, a VCAM-1 y CXCL12 expresados en las células endoteliales sinusoidales de la médula ósea. Por el contrario, las células plasmáticas secretoras de IgA que se alojan en las mucosas expresan $\alpha_4\beta_7$, CCR9 y CCR10, que se unen, respectivamente, a MadCAM-1, CCL25 y CCL28, expresados en las células endoteliales mucosas. Los linfocitos B secretoras de IgG también se reclutan en las zonas de inflamación crónica en varios tejidos, y este patrón de alojamiento puede atribuirse a la unión de CXCR3 y VLA-4 en estos linfocitos B a VCAM-1, CXCL9 y CXCL10, que se encuentran a menudo en la superficie endotelial en las zonas de inflamación crónica.

RESUMEN

- * La migración del leucocito desde la sangre a los tejidos se produce a través de las vénulas poscapilares y depende de moléculas de adhesión expresadas en los leucocitos y las células endoteliales vasculares, así como de quimiocinas.
- * Las selectinas son moléculas de adhesión ligadoras de glúcidos que median las interacciones de afinidad baja de los leucocitos con las células endoteliales, como primer paso en la migración del leucocito desde la sangre a los tejidos. La selectina E y selectina P se expresan en las células endoteliales activadas y se unen a ligandos de selectinas situados en los leucocitos, y la selectina L se expresa en los leucocitos y se une a ligandos situados en las células endoteliales.
- * Las integrinas son una gran familia de moléculas de adhesión, algunas de las cuales median la adhesión fuerte de los leucocitos al endotelio activado, un paso fundamental en la migración del leucocito desde la sangre a los tejidos. Las integrinas importantes del

leucocito son LFA-1 y VLA-4, que se unen a ICAM-1 y VCAM-1, respectivamente, en las células endoteliales.

- * La migración del leucocito desde la sangre a los tejidos implica una serie de pasos secuenciales de interacciones con las células endoteliales, que comienza con la unión de baja afinidad del leucocito a la superficie endotelial y su rodadura a lo largo de ella (mediada por selectinas y ligandos de selectinas). A continuación, los leucocitos se unen firmemente al endotelio, a través de interacciones de integrinas del leucocito con ligandos de la superfamilia de Ig situados en el endotelio. La unión de la integrina se potencia por las quimiocinas, producidas en los lugares de infección, que se unen a receptores situados en los leucocitos.
- * La recirculación del linfocito es el proceso por el cual los linfocitos vírgenes migran continuamente desde la sangre a los órganos linfáticos secundarios a través de HEV, de nuevo a la sangre a través de linfáticos y a los órganos linfáticos secundarios. Este proceso maximiza la probabilidad de que un linfocito T virgen se encuentre con el antígeno que reconoce y es fundamental para el inicio de las respuestas inmunitarias.
- * Los linfocitos B y T vírgenes migran preferentemente a los ganglios linfáticos; este proceso está mediado por la unión de la selectina L que hay en los linfocitos a la adreína del ganglio linfático periférico situada en las HEV de los ganglios linfáticos y por el receptor CCR7 situado en los linfocitos que se une a las quimiocinas CCL19 y CCL21, que producen los ganglios linfáticos.
- * Los linfocitos efectoras y memoria que se generan por el estímulo con el antígeno de los linfocitos vírgenes salen del ganglio linfático por un proceso que depende del receptor del 1-fosfato de esfingosina situado en los linfocitos y un gradiente de 1-fosfato de esfingosina. Los linfocitos T efectoras tienen menor expresión de selectina L y CCR7, pero mayor de integrinas y ligandos de selectina E y selectina P, y estas moléculas median la unión al endotelio en las zonas periféricas de inflamación. Los linfocitos efectoras y memoria también expresan receptores para quimiocinas que se producen en los tejidos periféricos infectados.

LECTURAS RECOMENDADAS

Moléculas de adhesión

- Kinashi T. Intracellular signalling controlling integrin activation in lymphocytes. *Nature Reviews Immunology* 5:546-559, 2005.
- Ley K, C Laudanna, M Cybulsky, and S Nourshargh. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature Reviews Immunology* 7:678-689, 2007.

Quimiocinas

- Bromley SK, TR Mempel, and AD Luster. Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic. *Nature Immunology* 9:970-980, 2008.
- Sallusto F, and M Baggiolini. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature Immunology* 9:949-952, 2008.

Migración del linfocito a través de los tejidos linfáticos

- Bajénoff M, JG Egen, H Qi, AY Huang, F Castellino, and RN Germain. Highways, byways and breadcrumbs: directing lymphocyte traffic in the lymph node. *Trends in Immunology* 28:346-352, 2007.

Cyster JG. Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs. *Annual Review of Immunology* 23:127-159, 2005.

Rot A, and UH von Andrian. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells. *Annual Review of Immunology* 22:891-928, 2004.

Sigmundsdóttir H, and EC Butcher. Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking. *Nature Immunology* 9:981-987, 2008.

von Andrian UH, and CR Mackay. T-cell function and migration: two sides of the same coin. *New England Journal of Medicine* 343:1020-1034, 2000.