



Tráfico leucocitario y trastorno inflamatorio

A. Prieto Martín^{*,a}, J. Barbarroja Escudero^{a,b}, A.M. Gómez Lahoza^a y J. Monserrat Sanz^a

^aDepartamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España. ^bServicio de Enfermedades del Sistema Inmune. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Inflamación
- Extravasación
- Recirculación
- Anti-TNF

Keywords:

- Inflammation
- Extravasation
- Recirculation
- Anti-TNF

Resumen

Introducción. Las células inmunes patrullan el organismo buscando agentes patógenos que estimularán la producción de mediadores y la extravasación leucocitaria.

Inicio de la respuesta inflamatoria (RI) local. Las células infectadas y las células centinela inician la RI. El endotelio se activa y se extravasan líquidos, moléculas solubles y leucocitos.

Propagación de la RI. Líquidos, moléculas y células drenan desde el foco infeccioso propagando la RI a los órganos linfoides secundarios (OLS), donde las células dendríticas presentarán los antígenos (Ag) a los linfocitos T, y los complejos Ag-complemento estimularán a los linfocitos B.

Repercusión sistémica de la RI. La linfa eferente transportará mediadores inflamatorios hacia la circulación sanguínea desencadenando la respuesta de fase aguda en bazo, hígado y médula ósea.

Respuesta adaptativa en los OLS. Los linfocitos Ag-específicos iniciarán la respuesta clonal contra el patógeno y se diferenciarán en células efectoras y memoria. Las células efectoras vuelven a la sangre y a los tejidos infectados donde forman agregados de células linfoides (granulomas y folículos linfoides ectópicos) y eliminan al patógeno.

Respuesta clínica. La producción aumentada de mediadores solubles de la RI da lugar a patologías. Estos mediadores de la extravasación leucocitaria son posibles dianas terapéuticas en el control de la RI.

Abstract

Leukocyte trafficking and inflammatory disorders

Introduction. Immune cells patrol the organism looking for danger signals and pathogens which stimulate mediator production and leucocyte extravasation.

Starting of the local inflammatory response (IR). Infected cells and sentinel cells start the IR. Endothelium it is activated and liquids, molecules and leucocytes extravasate.

Propagation of the IR. Liquids molecules and cells drain from the focus of infection propagating the RI to the secondary lymphoid organs (SLO) where the dendritic cells will present the antigens (Ag) to the T lymphocytes, and the Ag-complement complexes will stimulate the B lymphocytes.

Systemic repercussion of the IR. Efferent lymph carries inflammatory mediators to blood circulation where they will start the acute phase response in the spleen, liver and bone marrow.

Adaptive response. In the SLO, Ag-specific lymphocytes will start the clonal response against the pathogen-Ag and will differentiate in effector and memory cells. Effector cells return to blood and the infected tissues where they eliminate the pathogen. They can form structured aggregates of lymphoid cells (granulomas and the ectopic lymphoid follicles).

Clinical response. The increased production of soluble mediators of the IR can cause pathologies. These mediators of leucocyte extravasation are putative therapeutic targets for the control of the IR.

*Correspondencia
Correo electrónico: alfredo.prieto@uah.es

Introducción

El sistema inmune (SI) es una compleja red de células excitable y móviles que patrullan nuestro organismo y comparan entre sí información sobre la composición molecular de nuestras propias células y la de los patógenos que entran en contacto con nosotros y nos infectan. Ante las situaciones de daño tisular, algunas células del SI, denominadas células antígeno-específicas, muestrean y seleccionan un conjunto de moléculas frente a las que dirigir su ataque. De esta manera, nuestro SI desarrolla respuestas defensivas eficaces que reconocen y eliminan a los agentes que nos infectan de una forma específica. Las respuestas de estas células permiten neutralizar y etiquetar células que fueron infectadas para su destrucción, al propio agente patógeno y a sus productos más dañinos, denominados toxinas.

El primer objetivo de esta red celular de intercambio de información es reaccionar rápida y eficazmente ante las situaciones de daño al individuo. En el momento que las células centinela repartidas en los tejidos, estratégicamente ubicadas, detectan los patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen Associated Molecular Patterns* —PAMP—) por medio de sus receptores, emiten señales de alarma que dirigirán rápidamente desde la sangre periférica al tejido dañado, los recursos celulares (leucocitos) y moleculares (complemento y anticuerpos naturales) necesarios para las reacciones de defensa. Esta respuesta inicial, denominada respuesta innata, es realizada por células no antígeno-específicas, portadoras de receptores para estos PAMP, por medio de su extravasación al tejido dañado.

En segundo lugar, el SI intenta identificar al agente causante del daño mediante la detección de la presencia de moléculas características de agentes patógenos y nocivos cuya concentración crezca exponencialmente en estos contextos de daño a los tejidos. Para ello, determinados sistemas moleculares como el complemento y tipos celulares como las células dendríticas recogerán muestras subcelulares y moleculares del tejido dañado y las transportarán a los órganos linfoides secundarios (OLS), donde podrán ser reconocidas por las células antígeno-específicas y por los linfocitos T y B. Esta comunicación de información sobre la composición molecular del agente patógeno requerirá que las células presentadoras de antígeno (*Antigen Presenting Cells* —APC—) y las que lo reconocen específicamente compartan información. Para ello, las APC y los linfocitos T deben ponerse en contacto y establecer entre sí sinapsis inmunológicas¹, mediante las cuales integrarán y comunicarán información sobre la composición molecular del agente causal del daño (habitualmente, un microorganismo patógeno). Si este es el caso, las moléculas características del patógeno aparecerán asociadas al daño tisular y su concentración aumentará rápidamente en los tejidos inflamados a consecuencia de su proliferación.

La respuesta inflamatoria (RI) antígeno-específica se focalizará y dirigirá específicamente contra estas moléculas extrañas cuya concentración crece más en los tejidos infectados. Este segundo objetivo del SI se denomina respuesta adaptativa. Esto permite identificar y destruir al agente patógeno

también en otros tejidos en los que esté presente e, incluso, si sufrimos una reinfección por el mismo patógeno, recordarlo y atacarlo fulminantemente en futuras exposiciones al mismo. Esta es la base de la memoria inmunológica y el principio que subyace a la estrategia clínica de la vacunación profiláctica. Mediante las vacunas, logramos una inmunización deliberada, artificial, específica de agente, de una forma controlada sin acarrear las consecuencias negativas de la infección. Este mecanismo de recuerdo produce una RI específica que nos protegerá en el futuro del agente patógeno, siempre y cuando este incluya en su composición algunas de las moléculas con las que hemos vacunado. Si esto es así, se consigue la inmunización del individuo frente a dicho patógeno y, por tanto, el estado de inmunidad protectora frente al mismo.

Inicio de la respuesta inflamatoria local

En primer lugar, ante una situación de daño tisular, los leucocitos que participan en la RI deben ser atraídos lo más pronto posible a los focos de infección donde se está produciendo lesión tisular. En los tejidos atacados existen células centinela (macrófagos tisulares y mastocitos) que, al ser estimulados por moléculas del patógeno o por fragmentos moleculares resultantes de la activación del complemento, producen y liberan moléculas proinflamatorias como la histamina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), los cuales activan el endotelio de los vasos más próximos al lugar de producción de estos mediadores.

Las células endoteliales activadas por la presencia de mediadores desencadenantes de la inflamación expresan en su superficie luminal nuevas moléculas de adhesión de diversas familias (selectinas, integrinas y quimiocinas), por medio de las que establecen interacciones con las células leucocitarias circulantes². La primera oleada de células que se extravasan está formada principalmente por neutrófilos, que son muy abundantes en sangre y poseen quimiorreceptores (como CXCR2) para facilitar su rápida extravasación³. Los neutrófilos pronto son seguidos por los monocitos que usan su quimiorreceptor CCR2 para extravasarse⁴.

Las primeras interacciones que se establecen entre el leucocito circulante y el endotelio activado hacen rodar al leucocito sobre la superficie endotelial y son mediadas por moléculas de la familia de las selectinas⁵. La L-selectina establece interacciones reversibles con sus ligandos del endotelio (GlyCAM I). El rodamiento del leucocito sobre el endotelio facilita otras interacciones moleculares que, al producirse, intensifican la adhesión entre el leucocito y las células endoteliales. Las interacciones mediante quimiocinas retenidas en residuos de heparán sulfato del endotelio, con sus receptores de quimiocinas expresados en los leucocitos, establecen una unión más estable entre el leucocito y el endotelio⁶.

La interacción leucocito-endotelio se refuerza mediante la unión de integrinas con sus ligandos específicos. Tras establecer una adhesión firme, los leucocitos atraviesan el endotelio de aquellos vasos donde se manifiestan señales de peligro. Una vez extravasados, serán guiados por sus receptores de quimiocinas y migrarán hacia los focos de daño tisular de donde provienen las señales de alarma y, una vez allí, inten-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5681538>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5681538>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)