

MIGRACIÓN LEUCOCITARIA A LOS TEJIDOS

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN LEUCOCITOS Y CÉLULAS ENDOTELIALES INVOLUCRADAS EN EL RECLUTAMIENTO DE LEUCOCITOS. 2

Selectinas y sus ligandos. 2

Integrinas y sus ligandos. 3

QUIMIOCINAS Y RECEPTORES DE QUIMIOCINAS. 4

Estructura Producción y Receptores de las quimiocinas. 4

Acciones biológicas de las Quimiocinas. 5

INTERACCIONES LEUCOCITO-ENDOTELIALES Y EXTRAVASACIÓN LEUCOCITARIA. 5

MIGRACIÓN DE NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS A LOS SITIOS DE INFECCIÓN O LESIÓN TISULAR. 7

MIGRACIÓN Y RECIRCULACIÓN DE LINFOCITOS T. 8

Recirculación de Linfocitos T naive entre la sangre y los órganos linfoides secundarios. 8

Recirculación de las células T a través de otros tejidos linfoides. 10

Migración de los Linfocitos T efectores a los sitios de infección. 11

Migración de las células T de Memoria. 12

MIGRACIÓN DE LOS LINFOCITOS B. 13

Una propiedad única del sistema inmune que lo distingue de todos los demás sistemas tisulares en el cuerpo, es el movimiento constante y altamente regulado de sus mayores componentes celulares desde la sangre a los tejidos y viceversa. Este movimiento cumple con tres funciones principales:

- Distribución de los leucocitos del linaje mieloide (principalmente neutrófilos y monocitos) desde su sitio de maduración en la médula ósea, hacia los lugares donde hay lesión o infección para que las células puedan eliminar los agentes patógenos infecciosos, eliminar tejido muerto y reparar el daño, cumpliendo así con su función protectora.
- Distribución de los linfocitos desde sus sitios de maduración (médula ósea o timo) a los órganos linfoides secundarios, donde se encontraran con antígenos diferenciándose a linfocitos efectores.

- Distribución de los Linfocitos efectores desde los órganos linfoides secundarios hacia cualquier tejido en el que haya infección, donde cumplirán con su función protectora.

La migración de un tipo particular de linfocitos a un tejido restringido, o a un tejido con una infección en marcha o lesionado, es a veces llamada alojamiento, y el proceso general de movimiento de los leucocitos de la sangre a los tejidos es llamado reclutamiento. La migración de los leucocitos a los tejidos se rige por varios principios generales:

- Los leucocitos que no han sido activados por estímulos externos (i.e., considerados como en estado de reposo) están normalmente ubicados en la circulación y en los órganos linfoides. Únicamente después de ser activados es que pueden ser rápidamente reclutados a donde sean necesitados. Los estímulos que los activan son producto de bacterias y células muertas (durante la respuesta inmune innata), y antígenos (durante la respuesta inmune adaptativa).
- Las células endoteliales en los sitios de infección y lesión tisular son activadas también, en su mayoría en respuesta a citoquinas secretadas por macrófagos y otras células tisulares en estos sitios. La activación endotelial genera entonces un aumento en la adhesividad hacia los leucocitos circulantes, la base molecular de este proceso será descrita más adelante.
- El reclutamiento de los leucocitos y proteínas plasmáticas de la sangre a los sitios de infección y lesión tisular es llamado **inflamación**. La inflamación es activada por el reconocimiento de microbios y tejidos muertos en la respuesta inmune innata y es refinada y prolongada durante la respuesta inmune adaptativa. Este proceso distribuye las células y moléculas de defensa del hospedador, a los sitios donde se necesita combatir los agentes ofensivos. Este mismo proceso es responsable por causar daño tisular y muchas enfermedades subyacentes importantes.

El reclutamiento de los leucocitos de la sangre a los tejidos depende en principio de la adhesión de los leucocitos al revestimiento endotelial de las vénulas poscapilar y su movimiento a través de endotelio y la membrana basal subyacente hacia el tejido extravascular. Éste es un proceso de múltiples pasos, en el que cada uno de los pasos es orquestado por diferentes tipos de moléculas, incluyendo quimiocinas y moléculas de adhesión. El mismo proceso básico ocurre para los diferentes variedades de leucocitos (neutrófilos, monocitos, y linfocitos efectores y naive) que se van a alojar en los diferentes tipos de tejidos (órganos linfoides secundarios, tejidos infectados), a pesar de que las moléculas de adhesión y las quimiocinas varían de manera que cada tipo célula tiene propiedades migratorias diferentes. Antes de describir el proceso, discutamos las propiedades y funciones de las moléculas de adhesión y las quimiocinas que están involucradas en el reclutamiento de los linfocitos.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN LEUCOCITOS Y CÉLULAS ENDOTELIALES INVOLUCRADAS EN EL RECLUTAMIENTO DE LEUCOCITOS.

La migración de los leucocitos desde la sangre a los tejidos involucra la adhesión de los leucocitos circulates y las células endoteliales vasculares como preludeo al movimiento de los leucocitos desde los vasos a los tejidos. Esta adhesión es mediada por dos clases de moléculas llamadas Selectinas e integrinas, y sus ligandos. La expresión de estas moléculas de adhesión varía entre los diferentes tipos de leucocitos y los vasos en las diferentes ubicaciones. Ahora describiremos las Selectinas e integrinas de mayor importancia, sus ligandos y sus papeles en el reclutamiento de los leucocitos hacia los tejidos.

Selectinas y sus ligandos.

Las Selectinas son moléculas de adhesión de unión a carbohidratos presentes en las membranas plasmáticas, que median el paso inicial de adhesión de baja afinidad de los leucocitos a las células endoteliales que revisten las vénulas poscapilares. Los dominios extracelulares de las selectinas son similares a las Lectinas tipo C, esto se debe a que ellos reconocen estructuras de carbohidratos (lo que define a las lectinas) en un modo dependiente de calcio. La selectinas y sus ligandos son expresadas tanto en leucocitos como en células endoteliales.

Dos tipos de selectinas son expresados por las células endoteliales, llamados **P-selectina** (CD62P) y **E-selectina** (CD62E). La P-selectina, llamada así porque en un principio fue encontrada en plaquetas, es almacenada en células endoteliales dentro de gránulos citoplasmáticos y son rápidamente distribuidas a la superficie en respuesta a productos microbianos, citoquinas, histamina de los mastocitos y a la trombina generada durante la coagulación sanguínea. La E-selectina es sintetizada y expresada en la superficie de la célula endotelial en 1 o 2 horas como respuesta a las citoquinas Interleuquina-1 (IL-1) y al Factor de Necrosis Tumoral (TNF); así como a productos microbianos como lipopolisacáridos (LPS).

Los ligandos en los leucocitos que reconocen la E-Selectina y la P-selectina en las células endoteliales son grupos complejos de carbohidratos sialinizados emparentados con las familias Lewis X o Lewis A, presentes en varias glicoproteínas de membrana de los granulocitos, monocitos y algunas células T efectoras y de memoria previamente activadas. El tetrasacárido sialil-Lewis X (sLeX) es el que está mejor definido. Una glicoproteína de membrana llamada el Ligando de glicoproteína P-selectina 1 (PSGL-1) es modificado postraduccionalmente para desplegar los ligandos de carbohidratos para la P-selectina. Diversas moléculas pueden exhibir el ligando de carbohidratos para L-selectina, incluyendo las glicoproteínas PSGL-1 y ligando de E-selectina 1, y algunos glicolípidos.

Una tercera selectina, llamada **L-selectina** (CD62L), es expresada en los leucocitos pero no en las células endoteliales. Los ligandos para L-selectina son sialomucinas expresadas en las vénulas endoteliales altas, llamadas colectivamente adreínas del nódulo periférico (PNA_d). Un determinante mayor de reconocimiento al cual las L-selectinas se unen en estas sialomucinas es el sialil 6-sulfo Lewis X. La expresión de estos ligandos es aumentada por la activación de las células endoteliales por citoquinas. La L-selectina en los neutrófilos sirve para ligar estas células a las células endoteliales que son activadas por la IL-1 el TNF y otras citoquinas producidas en los lugares de inflamación. En la respuesta inmune adaptativa, la L-selectina es importante para que los linfocitos T naive se alojen en los nódulos linfáticos a través de las vénulas endoteliales altas. Los leucocitos expresan L-selectina y los ligandos de carbohidratos para P-selectina y E-selectina en el ápice de sus microvellosidades, facilitando las interacciones con las moléculas en la superficie de la célula endotelial.

Integrinas y sus Ligandos.

Las integrinas son proteínas heterodiméricas de la superficie celular compuestas de dos cadenas polipeptídicas unidas no covalentemente, que median la adhesión de células a otras células o a la matriz extracelular, mediante la interacción con varios ligandos. Hay más de 30 diferentes integrinas, todas con la misma estructura básica, conteniendo uno o más de 15 tipos de cadenas α y más de 7 tipos de cadenas β . Las cabezas globulares extracelulares de ambas cadenas contribuyen a la vinculación entre cadenas y a la “atadura” de ligandos dependientes de cationes divalentes. Los dominios citoplasmáticos de las integrinas interactúan con los componentes del citoesqueleto (incluyendo vinculina, talina, actina α -actinina y tropomiosina). El nombre de esta familia de proteínas proviene de la idea de que ellas coordinan (i.e integran) señales generadas cuando ellas unen ligandos extracelulares con movilidad dependiente del citoesqueleto, cambio de forma, y respuestas fagocíticas.

En el sistema inmune, las integrinas más importantes son dos, que son expresadas en los leucocitos llamadas LFA-1 (Antígeno asociado a función leucocitaria 1, mas precisamente llamado $\beta_2\alpha_1$, o CD11aCD18) y VLA-4 (*Very Late antigen 4*, $\beta_1\alpha_4$ o CD49dCD29). Un ligando importante para el LFA-1 es la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, CD54) una glicoproteína de membrana expresada en células endoteliales activadas por citoquinas, y en otra variedad de tipos celulares, incluyendo linfocitos, células dendríticas, macrófagos, fibroblastos y queratinocitos. El fragmento extracelular de la ICAM-1 está compuesto por dominios globular que comparten cierta homología de secuencia, y estructuras características estructurales terciarias en dominios encontrados en las Inmunoglobulinas (Ig) por lo que son llamados dominios Ig, que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas.

La unión entre LFA-1 con la ICAM-1 es importante para las interacciones leucocíticas-endoteliales, y las interacciones de células T con células presentadoras de antígenos. Otros dos ligandos pertenecientes a la superfamilia de las Ig para LFA-1 son ICAM-1, expresado en células endoteliales, e ICAM-3, expresado en los linfocitos.

VLA-4 se une a la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1, CD106) una proteína de la superfamilia de las Ig expresada en células endoteliales activadas por citoquinas en algunos tejidos, esta interacción es importante para el reclutamiento leucocitario a los sitios de inflamación. Otras integrinas forman parte de las respuestas inmune innata y adaptativa. Por ejemplo la Mac-1 ($\beta_2\alpha_m$, CD11bCD18) presente en los monocitos circulantes, se une a la ICAM-1 y media la adhesión al endotelio.

Mac-1 incluso funciona como un receptor de complemento, enlazando partículas opsonizadas con un producto de la activación del complemento llamado el fragmento C3b inactivado (iC3b) por lo tanto de esa forma aumenta la fagocitosis de los microbios.

Una característica importante de las integrinas es su habilidad de responder a señales intracelulares por el aumento rápido de su afinidad por sus ligandos. Esto se refiere como activación y ocurre en respuesta a señales generadas por la unión de quimiocinas a sus receptores, y en linfocitos, por señales intracelulares generadas cuando el antígeno se une a los receptores para ese antígeno. El proceso de cambio en las funciones de enlazamiento de los dominios extracelulares de las integrinas, inducidos por señales intracelulares, es llamado señalización inside-out (dentro-fuera). La Señalización por quimiocinas e inducida por receptores de antígenos inside-out involucra proteínas reconocedoras de GTP (descritas mejor más adelante), llevando eventualmente a la asociación de moléculas de la familia RAP y proteínas que interactúan con el citoesqueleto mediante la cola citoplasmática de las integrinas. Los cambios resultantes en la afinidad son una consecuencia de cambios conformacionales en los dominios extracelulares. En el estado de baja afinidad los tallos de los dominios extracelulares de cada subunidad de las integrinas parecieran estar doblados, y las cabezas globulares reconocedoras de ligandos están cercanas a la membrana. En respuesta a las alteraciones en la cola citoplasmática los tallos se extienden en “modo de navaja de muelle), alejando las cabezas globulares de la membrana, a donde puedan interactuar con mayor facilidad con sus ligandos.

Las quimiocinas también inducen el agrupamiento de integrinas en la membrana. Esto resulta en una avidéz incrementada de la interacción de las integrinas con ligandos en las células endoteliales y por ende una unión más fuerte de los leucocitos al endotelio.

Las quimiocinas son una gran familia de citoquinas estructuralmente homólogas que estimulan el movimiento leucocitario y regulan la migración de los leucocitos de la sangre hacia los tejidos. El nombre quimiocina es un acortamiento de (citoquina quimiotáctica). Ya nos referimos al rol de las quimiocinas en la organización del tejido linfoide, ahora describiremos las propiedades generales de esta familia de citoquinas y resumiremos sus múltiples roles en la inmunidad innata y adaptativa.

Estructura, Producción y Receptores de las Quimiocinas.

Existen alrededor de 50 quimiocinas humanas, las cuales son polipéptidos de entre 8 y 12-kD que contienen en su interior dos puentes disulfuros. Las quimiocinas son clasificadas en cuatro familias de acuerdo al número y la ubicación de residuos N-terminales de cisteína. Las dos familias principales son la **CC quimiocinas** (también llamada β), en la cual los residuos de cisteína están adyacentes, y la familia **CXC** (α), en la cual estos residuos están separados por un aminoácido. Estas diferencias se correlacionan con la organización de las subfamilias en grupos de genes separados. Un número reducido de quimiocinas presentan una sola cisteína (familia **C**) o dos cisteínas separadas por tres aminoácidos (**CX₃C**). Las quimiocinas fueron originalmente nombradas de acuerdo a como fueron identificadas y que respuestas disparaban. Más recientemente, una nomenclatura estándar definida de acuerdo a que receptores se unen esta siendo implementada. Aunque hay excepciones, la mayoría de las CC quimiocinas y sus receptores median el reclutamiento de neutrófilos y linfocitos, mientras que la mayoría de las CXC quimiocinas reclutan monocitos y linfocitos.

Las quimiocinas de las subfamilias CC y CXC son producidas por leucocitos y por diversos tipos de células tisulares como endoteliales, epiteliales y fibroblastos. En muchas de estas células la secreción de quimiocinas es inducida por el reconocimiento de microbios a través de varios receptores celulares del sistema inmune. Además de esto, las citoquinas inflamatorias, principalmente TNF e IL-1, inducen a la producción de quimiocinas. Muchas CC quimiocinas, son también producidas por células T estimuladas por antígenos, estableciendo un puente entre la inmunidad adaptativa y el reclutamiento de leucocitos inflamatorios.

Los receptores de quimiocinas pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G, de siete pasos transmembrana que unen GTP (GPCR). Estos receptores inician respuestas intracelulares mediante proteínas G triméricas asociadas. En una célula en reposo, las proteínas G asociadas a receptores forman un complejo estable inactivo con GDP el cual se une a la subunidad $G\alpha$. La unión del receptor por su ligando resulta en un intercambio del GDP por GTP. La forma unida a GTP de la proteína G activa numerosas enzimas celulares. Incluyendo una isoforma de la fosfolipasa C específica de Fosfatidilinositol que funciona para incrementar el calcio intracelular y activar la proteína quinasa C. Las proteínas G estimulan cambios citoesqueléticos y polimerización de filamentos de actina y miosina resultando en incrementos de la motilidad celular. Estas señales también cambian la conformación de las integrinas de la superficie celular y aumenta la afinidad de éstas por sus ligandos. Los receptores de quimiocinas pueden ser rápidamente desactivados por retroalimentación negativa, siendo este un mecanismo de terminación de la respuesta.

Diferentes combinaciones de más de 17 diferentes receptores de quimiocinas son expresados en distintos tipos de leucocitos, lo que resulta en distintos patrones de migración de los leucocitos. Hay 10 diferentes receptores para las CC quimiocinas (CCR1 a CCR10), seis para CXC quimiocinas (CXCR1 a CXCR6), y uno para CX₃CL1 (llamado CX₃CR1). Los receptores de quimiocinas son expresados en todos los leucocitos, con la mayor cantidad y diversidad evidenciada en las células T. Los receptores exhiben una superposición de especificidad por quimiocinas dentro de cada familia, y el patrón de expresión celular del receptor determina que tipos celulares responden a cuales quimiocinas. Algunos receptores de quimiocinas, en especial CCR5 y CXCR4, actúan como correceptores para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Algunos linfocitos T activados secretan quimiocinas que se unen a CCR5 y bloquean la infección con VIH por competitividad con el virus.

Acciones Biológicas de las Quimiocinas:

Algunas quimiocinas son producidas por leucocitos y otras células en respuesta a estímulos externos y están involucradas en las reacciones inflamatorias; otras quimiocinas son producidas constitutivamente en los tejidos y juegan un papel en la organización tisular. Las quimiocinas fueron descubiertas en base a su actividad de quimioatracción de leucocitos, acción que constituye la base principal de su rol funcional.

- **Las quimiocinas son esenciales para el reclutamiento de los leucocitos circulantes desde los vasos sanguíneos hacia los sitios extravasculares.** El reclutamiento de leucocitos, incluyendo a la entrada de los linfocitos naive a los nódulos linfáticos a través de las vénulas endoteliales altas, y los linfocitos efectores, monocitos y neutrófilos entrando a los sitios de infección en los tejidos, son reguladas por la acción de varias quimiocinas. Las quimiocinas producidas en los tejidos se unen a los proteoglicanos heparan sulfato de las células endoteliales que recubren las vénulas poscapilares y están dispuestas de esta forma para contactar a los leucocitos circulantes que se han unido a las superficies endoteliales por interacción de las moléculas de adhesión. La disposición endotelial provee una alta concentración local de quimiocinas, que se unen a sus receptores en los leucocitos. Señales de los receptores de quimiocinas en los leucocitos conducen a una elevada afinidad de la integrina lo que resulta en una adhesión firme del leucocito, un paso crítico en la migración de los leucocitos fuera de los vasos sanguíneos hacia el tejido extravascular. Diferentes quimiocinas actúan en diferentes células y, en coordinación con los tipos de moléculas de adhesión expresadas, controlan 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 quimioquinesis.** De esta forma, los leucocitos pueden ser dirigidos hacia las células infectadas en los tejidos o hacia regiones particulares en los órganos linfoides.

- **Las quimiocinas están involucradas en la evolución de los órganos linfoides, y ellas regulan el tráfico de linfocitos y otros leucocitos a través de los tejidos linfoides periféricos.**
- **Las quimiocinas son requeridas para la migración de las células dendríticas de los sitios de infección hacia los ganglios linfáticos.** Las células dendríticas tienen un papel clave en la unión entre la inmunidad innata y la adaptativa. Ellas usan varios receptores para reconocer y responder a microbios en los tejidos periféricos, y luego migran a los ganglios linfáticos para informar a los linfocitos T de la presencia de una infección. La migración depende de la retroalimentación positiva de los CCR7 en la célula dendrítica como respuesta al reconocimiento de microbios. CCR7 le permite a la célula dendrítica responder a dos quimiocinas que se producen en los ganglios linfáticos CCL19, CCL21. Recordemos que CCR7 es también el receptor presente en células T naive, lo que explica como las células dendríticas y las T naive se localizan en el mismo espacio en los ganglios linfáticos, permitiendo que la célula dendrítica le presente el antígeno a las células T.

INTERACCIONES LEUCOCITO-ENDOTELIALES Y EXTRAVASACIÓN LEUCOCITARIA.

Selectinas, integrinas y quimiocinas trabajan en concierto para gobernar las interacciones leucocito-endoteliales que son requeridas para la migración de los leucocitos hacia los tejidos. Estudios de estas interacciones bajo condiciones de flujo in vitro, y en in vivo, por el uso de técnicas microscópicas intravitales, han establecido una secuencia de eventos comunes a la migración de la mayoría de los leucocitos hacia la mayoría de los tejidos. Estos eventos incluyen los siguientes:

- **Rolling de los leucocitos en el endotelio mediado por selectinas.** En respuesta a los microbios y citoquinas producidas por las células (e.g macrófagos) que tropiezan con los microbios, las células endoteliales que recubren las vénulas poscapilares en el sitio de infección rápidamente aumentan la expresión superficial de selectinas. Los leucocitos se acercan a las paredes de las vénulas recubiertas por endotelio en los

sitios de respuesta inmune innata como resultado de la vasodilatación, la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo y la unión de los ligandos de selectina en las microvellosidades de los leucocitos con las selectinas de las células endoteliales. Debido a que las interacciones selectina-ligando de selectina son de baja afinidad ($K_d \sim 100 \mu\text{m}$) con una rápida velocidad de disociación, ellas son fácilmente interrumpidas por la fuerza de cizallamiento del flujo sanguíneo. Como resultado, los leucocitos repetitivamente se despegan y se vuelven a unir, rodando así a lo largo de la superficie endotelial. Este enlentecimiento de los leucocitos en el endotelio permite al próximo set de estímulos en el proceso actuar en los leucocitos.

- **Aumento en la afinidad de integrinas mediada por quimiocinas.** Como ya se discutió, las quimiocinas son producidas en el sitio de infección por varios tipos celulares en respuesta a una variedad de patógenos o estímulos endógenos. Una vez secretadas, son transportadas a la superficie luminal de las células endoteliales de las vénulas poscapilares, donde son fijadas por los glicosaminoglicanos de heparan sulfato y son desplegadas en altas concentraciones. En esta ubicación las quimiocinas se unen a receptores de quimiocinas específicos en la superficie de los leucocitos rodantes. Las integrinas leucocitarias están en un estado de baja afinidad en las células inactivadas, y son inefectivas en mediar las interacciones de adhesión. Dos consecuencia de la señalización del receptor de quimiocinas son aumento en la afinidad de las integrinas de los leucocitos por sus ligandos y agrupación de integrinas en la membrana lo que resulta en un aumento en la avidéz de la unión de las integrinas leucocitarias a sus ligandos en la superficie endotelial.
- **Estable adhesión de los leucocitos al endotelio mediada por integrinas.** En paralelo con la activación de las integrinas y su conversión al estado de alta afinidad; las citoquinas (TNF e IL-1) incluso aumentan la expresión endotelial de los ligandos de integrina, mayoritariamente VCAM-1, el ligando para la integrina VLA-4, e ICAM-1, el ligando para la LFA-1 y Mac-1 integrinas. El resultado neto de estos cambios es que los leucocitos se sujetan firmemente al endotelio, su

citoesqueleto es reorganizado y se extienden sobre la superficie endotelial.

- **Transmigración de los leucocitos a través del endotelio.** Más frecuentemente, los leucocitos transmigran entre los bordes de células endoteliales, en un proceso llamado transmigración paracelular para alcanzar los tejidos extravasculares. La transmigración paracelular depende de las integrinas y sus ligandos en las células endoteliales, así como también de otras proteínas como CD31, que es expresada en los leucocitos y en las células endoteliales. Éste proceso requiere una ruptura transitoria y reversible de las proteínas de unión intercelular que mantienen a las células endoteliales poscapilares unidas, principalmente el complejo cadherina vascular-endotelial (*Cadherina-VE*). El mecanismo de ruptura de este complejo esta pensado que involucra la activación de quinasas cuando las integrinas de los leucocitos unen ICAM-1 o VCAM-1. Las quinasas fosforilan la cola citoplasmática de la Cadherina-VE y conducen a una ruptura reversible del complejo de unión. Menos frecuentemente, se ha observado que los leucocitos se mueven a través de la célula endotelial en vez de entre ellas, por un proceso menos conocido llamado migración transcelular.}

En este proceso de migración de leucocitos hay especificidad basada en la expresión de distintas combinaciones de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas en los neutrófilos, monocitos y diferentes subconjuntos de linfocitos como discutiremos más adelante.

La evidencia del rol esencial de las selectinas, integrinas y quimiocinas en la migración del leucocito ha venido de ratones knockout, y enfermedades humanas raras causadas por mutaciones. Por ejemplo, ratones a los que les faltaban fucosiltransferasas, que son enzimas necesarias para sintetizar los ligandos de carbohidratos que se unen a las selectinas, han marcado defectos en la migración leucocitaria y respuestas inmunes. Humanos a los que le falta alguna de las enzimas necesarias para expresar los ligandos de carbohidratos para E-selectina y P-selectina en los neutrófilos tienen problemas similares, resultando en un síndrome llamado Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 2 (LAD-2). Similarmente una deficiencia autosómica recesiva hereditaria en el gen del CD18,

que codifica la subunidad β de la LFA-1 y Mac-1 es la causa de una enfermedad de deficiencia inmune denominada Deficiencia de Adhesión leucocitaria tipo 1 (LAD-1). Estos desordenes son caracterizados por infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes, falta de acumulación de neutrófilos en los sitios de infección y defectos en las funciones linfocíticas dependientes de adhesión. Mutaciones humanas poco comunes, en las vías de señalización que vinculan los receptores de quimiocinas con la activación de integrinas, también resulta en una deficiente adhesión leucocitaria y reclutamiento hacia los tejidos, por lo tanto haciendo inefectiva la defensa de los leucocitos contra la infección.

MIGRACIÓN DE NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS A LOS SITIOS DE INFECCIÓN O LESIÓN TISULAR.

Luego de madurar en la médula ósea, los neutrófilos y los monocitos entran a la sangre y circulan a través del cuerpo. A pesar de que estas células pueden ejecutar algunas funciones fagocíticas en la sangre, su función principal, incluyendo la fagocitosis de los microbios y de las células tisulares muertas ocurre en los sitios de infección extravascular ubicados virtualmente en cualquier parte del cuerpo.

Los neutrófilos y monocitos son reclutados a los sitios de infección y/o lesión tisular por un proceso de múltiples pasos dependiente de selectina, integrina y quimiocinas, que sigue la secuencia básica común a la migración de todos los leucocitos hacia los tejidos, discutida anteriormente. Las citoquinas (TNF e IL-1) secretadas durante la respuesta inmune a microbios inducen la expresión de moléculas de adhesión (ligandos de selectinas e integrinas) en 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, resultando en el reclutamiento de los leucocitos a los tejidos.

Neutrófilos y monocitos expresan distintos grupos de moléculas de adhesión y de receptores de quimiocina, por lo tanto migran a los diferentes sitios de inflamación, o hacia el mismo sitio inflamatorio pero en diferentes oportunidades. Los neutrófilos son el primer tipo de leucocitos en ser reclutados de la sangre a un sitio de infección o lesión tisular. Seguidos por el reclutamiento de los monocitos horas más tarde y continúa, tal vez por días, después de que el reclutamiento de neutrófilos se detiene. Sin embargo, en algunos tejidos inflamatorios los

neutrófilos no son reclutados, mientras que los monocitos si lo son. Estos diferentes comportamiento migratorios, reflejan variaciones en la expresión de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas, en neutrófilos y monocitos y al hecho de que diferentes quimiocinas son expresadas en diferentes sitios o en diferentes oportunidades en el mismo sitio. Tanto monocitos como neutrófilos expresan L-selectinas y Ligandos de P y E-selectinas, usando las tres selectinas para mediar las interacciones iniciales de rodamiento con células endoteliales activadas por citoquinas. Los neutrófilos expresan las integrinas LFA-1 y Mac-1, que, cuando activadas, se unen a la ICAM-1 endotelial y median el arresto estable de las células en la pared vascular. Monocitos expresan las integrinas LFA-1 y VLA-4 que se unen a las ICAM-1 y VCAM-1 endoteliales causando el arresto estable de estos leucocitos.

Los receptores de quimiocinas expresados en los neutrófilos y monocitos son diferentes, lo que es probablemente el mayor determinante del divergente comportamiento migratorio de cada tipo celular. Los neutrófilos expresan CXCR1 y CXCR2 que unen quimiocinas de la familia GRO incluyendo CXCL8 (IL-8), que es la mayor quimiocina que apoya la migración de los neutrófilos a los tejidos. Así, el reclutamiento temprano de neutrófilos refleja producción temprana y abundante de CXCL8 por los macrófagos residentes en los tejidos en respuesta a infecciones. Existen al menos dos poblaciones de monocitos en la sangre, y tanto en humanos como en ratones, ambas poblaciones son definidas, en parte, por la expresión de receptores de quimiocinas. Los Monocitos inflamatorios que son el principal tipo reclutado a los sitios de inflamación, expresan CCR2 tanto en ratones como en humanos. Este receptor une varias quimiocinas, pero la más importante para el reclutamiento de monocitos es CCL2 (MCP-1). Así, el reclutamiento de monocitos ocurre cuando el tejido residente expresa CCL2 en respuesta a la infección. La otra población de Monocitos, a veces llamada no-clásica, no expresa CCR2, pero expresa CX₃CR1. El ligando para este receptor es el CX₃CL1, y es expresado tanto en forma soluble como en una molécula adosada a membrana que puede apoyar la adhesión de los monocitos al endotelio.

Una vez los neutrófilos entran a los sitios inflamatorios, ellos ejecutan varias funciones efectoras, y mueren en unas horas. Los monocitos se transforman en macrófagos en los tejidos y llevan a cabo sus funciones efectoras durante varios días a semanas. Algunos macrófagos pueden migrar a los nódulos linfáticos a través de los vasos linfáticos.

MIGRACIÓN Y RECIRCULACIÓN DE LINFOCITOS T.

Los linfocitos están continuamente moviéndose a través del torrente sanguíneo, vías linfáticas, tejidos linfoides secundarios y tejidos periféricos no-linfoides, y poblaciones funcionalmente distintas de linfocitos muestran diferentes patrones de tráfico a través de estos sitios. Cuando una célula T Naive madura emerge del timo y entra en la sangre, se aloja en los nódulos linfáticos, bazo, o tejidos linfoides en las mucosas, migrando hacia la zona de células T de estos tejidos linfoides secundarios. Si la célula T no reconoce antígenos en estos sitios, permanece naive (*inocente*) y sale de los nódulos o mucosas a través de los linfáticos y eventualmente drena hasta el torrente sanguíneo. Las células T naive dejan el bazo, directamente a través de la circulación. Una vez de vuelta en la circulación busca alojarse nuevamente en otros órganos linfoides secundarios. Éste patrón de tráfico de los linfocitos naive, llamada **recirculación de los linfocitos**, maximiza las oportunidades que tiene el limitado número de linfocitos naive emergentes del timo, específicos para un antígeno extraño en particular, de encontrarse con ese antígeno si se encuentra en cualquier parte del cuerpo. Linfocitos que han reconocido y son activados por el antígeno, proliferan y se diferencian para producir miles de células efectoras y de memoria en los tejidos linfoides secundarios. Los linfocitos efectores y de memoria, pueden regresar al torrente sanguíneo, migrando a los sitios de infección o inflamación en los tejidos periféricos (no-linfoides). Algunos subconjuntos de linfocitos efectores preferiblemente migran a un tejido en particular, como la piel o los intestinos. El proceso mediante el cual poblaciones particulares de linfocitos selectivamente se introducen en nódulos linfáticos o tejidos particulares, pero no otros tejidos, es llamado **Alojamiento linfocitario**. La existencia de diferentes patrones de alojamiento asegura que los diferentes subconjuntos de linfocitos sean distribuidos a los microambientes tisulares donde son requeridos para combatir diferentes tipos de microbios, y no a lugares donde no ejerzan ninguna función. En la próxima sección, describimos mecanismos y vías de la recirculación y el alojamiento de linfocitos. Hacemos énfasis en las células T debido a que se sabe mucho más de su movimiento a través de los tejidos de lo que se sabe acerca de la recirculación de las células B.

Recirculación de Linfocitos T naive entre la sangre y los órganos linfoides secundarios.

La recirculación de los Linfocitos T depende de los mecanismos que controlan la entrada de las células T naive de la sangre a los nódulos linfáticos, así como de señales moleculares que controlan cuando las células T naive salen de los nódulos.

Migración de las células T Naive hacia los nódulos linfáticos.

Los mecanismos de alojamiento que introducen las células T naive a los nódulos linfoides son muy eficientes, resultando en un flujo neto de linfocitos a través de los nódulos linfoides de hasta 25×10^9 células cada día. Cada linfocito, en promedio atraviesa un nódulo una vez al día. La inflamación del tejido periférico, que usualmente acompaña a las infecciones, causa un aumento significativo del flujo sanguíneo hacia los nódulos linfoides y por consecuencia un aumento del flujo de células T hacia estos, drenando el sitio de inflamación. Al mismo tiempo, el egreso de las células T hacia linfáticos eferentes es transitoriamente reducido por mecanismos que se discutirán más adelante, para que las células T permanezcan en los nódulos linfáticos que drenan los sitios de infección por más tiempo que en otros nódulos. Los antígenos están concentrados en los órganos linfoides secundarios, incluyendo los nódulos linfáticos, tejidos linfoides asociados a intestinos, y el bazo, donde son presentados por células dendríticas maduras, el tipo de célula presentadora de antígenos que es más capaz de iniciar una respuesta de las células T naive. Así el movimiento y la retención transitoria de las células T naive en los órganos linfoides secundarios maximiza las oportunidades de tropezarse con un antígeno y así iniciar la respuesta inmune adaptativa.

El Alojamiento de células T en los nódulos linfoides y los tejidos linfoides asociados a intestinos ocurre a través de vénulas poscapilares especializadas llamadas vénulas de endotelio alto (HEV) ubicadas en las zonas de células T. Linfocitos T naive son distribuidos a los órganos linfoides secundarios a través del flujo de sangre arterial, y dejan la circulación migrando al estroma a través de las HEVs. Estos vasos están revestidos por células endoteliales regordetas y no por las células endoteliales planas que son típicas de otras

vénulas. Las Vénulas de endotelio alto, están presentes también en los tejidos linfoides asociados a intestinos como las placas de Peyer en el intestino, pero no en el bazo. Las células endoteliales de las HEVs están especializadas para desplegar ciertas moléculas de adhesión y quimiocinas en su superficie, discutidas mas adelante, que apoyan el alojamiento selectivo de ciertas poblaciones de linfocitos. Algunas poblaciones de citoquinas como la linfotóxina, son necesarias para el desarrollo de las HEVs. De hecho, las HEVs se pueden desarrollar en sitios extra-linfoides de inflamación crónica donde dichas citoquinas son producidas por periodos prolongados.

La migración de células T naive fuera de la sangre a través de las HEVs hacia el parénquima del nódulo linfoide es un proceso de múltiples pasos que consiste en, rolling de las células mediado por selectinas, activación inducida por quimiocinas de las integrinas, adhesión firme de las integrinas, y trans migración a través de la pared del vaso. Éste proceso es similar a la migración de los otros leucocitos, descrito anteriormente.

Las moléculas de adhesión expresadas en los linfocitos son llamadas comúnmente receptores de alojamiento, y las moléculas de adhesión a las cuales los receptores de alojamiento se unen en las células endoteliales son llamadas adreínas. Los eventos secuenciales involucrados en el alojamiento de las células T naive a los nódulos linfoides, y las moléculas involucradas son los siguientes.

- El rolling de las células T naive en las HEVs de los órganos linfoides periféricos es mediado por las L-selectinas en los linfocitos que reconocen su ligando de carbohidratos en las HEVs llamado la adreína de nódulos periféricos (PNA_d). Los grupos de carbohidratos de las PNA_d que se unen con la L-selectina pueden estar adosados a diferentes sialomucinas de las HEV en diferentes tejidos. Por ejemplo en las HEVs de los nódulos linfoides, el PNA_d es desplegado por dos sialomucinas llamadas GlyCAM-1 (molécula de adhesión celular portadora de glicanos 1) y CD34. En las placas de Peyer, en la pared intestinal el ligando de L-selectina es una molécula llamada MadCAM-1 (molécula de adhesión celular de adreína mucosal 1).

- La adhesión firme subsecuente de las células T a las HEVs es mediada por las integrinas, principalmente la LFA-1. La afinidad de estas integrinas en las células T naive es aumentada rápidamente por CCL19 y la CCL21, que son quimiocinas necesarias para el mantenimiento de las zonas de linfocitos T en los nódulos linfáticos. CCL19 es producida constitutivamente por las HEVs y es enlazada a los glicosaminoglicanos de la superficie celular para ser desplegada a los linfocitos rodantes. CCL21 es producida por otros tipos celulares en el nódulo linfoide y desplegada en las HEVs del mismo modo que la CCL19. Recordemos que ambas quimiocinas se unen al receptor de quimiocinas CCR7 que es altamente expresado en los linfocitos T naive. Esta interacción de las quimiocinas con CCR7 asegura que las células T naive aumente su avidéz por integrinas y se puedan adherir firmemente a las HEVs.
- Las firmemente adherentes células T ya no están sujetas a desalojo por el flujo sanguíneo, pero son capaces de arrastrarse en las superficies endoteliales con destino a las uniones intercelulares. En estas uniones, las células T se mueven a través de la pared del vaso hacia el tejido extravascular. Este proceso es probable que dependa de otras moléculas de adhesión en la célula T unida a las moléculas de adhesión de las HEVs, cuya expresión está restringida a las uniones intercelulares.

El importante rol de las L-selectinas y las quimiocinas en el alojamiento de células T naive en los tejidos linfoides secundarios, es apoyado por muchas diferentes observaciones experimentales. Linfocitos provenientes de ratas con knockout de L-selectinas no se adosaron a las HEVs de los nódulos linfáticos periféricos, y las ratas tienen una marcada reducción en los linfocitos presentes en estos nódulos. Hay muy pocas células T naive en los nódulos linfoides de ratas con deficiencias genéticas de CCL19 y CCL21, o CCR7, pero el contenido de células B en estos nódulos linfoides es relativamente normal.

Salida de las células T naive de los nódulos linfoides.

Las células T naive que se han alojado en los nódulos linfoides pero fallan en reconocer antígenos y en ser activadas eventualmente regresan al torrente sanguíneo. Éste retorno a la sangre completa una vuelta de recirculación y provee a las células T naive otra oportunidad de entrar a tejidos linfoides secundarios y buscar los antígenos que puedan reconocer. La principal ruta de reingreso a la sangre es a través de los linfáticos eferentes, tal vez a través de otros nódulos linfáticos en la misma cadena, y luego a través de la vasculatura linfática hacia el conducto torácico o la gran vena linfática, y finalmente a la vena cava superior o la vena subclavia derecha.

La salida de las células t naive de los nódulos linfáticos es dependiente de un quimioatrayente lipídico llamado esfingosina 1-fosfato (S1P), el cual se une a un receptor de señalización de las células T llamado receptor de esfingosina 1-fosfato (S1PR1). S1P está presente en relativamente altas concentraciones en la sangre y linfa en comparación con los tejidos. Este gradiente de concentración se mantiene debido a una enzima que degrada el S1P, la S1P liasa, que está presente en todos los tejidos, para que la concentración del lípido sea menor que en la linfa y en la sangre. S1PR1 es un receptor acoplado a proteína G. Las señales generadas por la unión del S1P con el S1PR1 estimulan el movimiento dirigido de las células T naive según el gradiente de concentración de S1P fuera del parénquima del nódulo linfoide. Las células T naive circulantes tienen muy poco S1PR1 en su superficie, porque la alta concentración de S1P causa internalización del receptor. Una vez que una célula T naive entra a un nódulo linfático, donde las concentraciones de S1P son bajas, puede tomar varias horas para el S1PR1 de superficie se re-exprese. Esto le da tiempo a las células T naive para interactuar con las células presentadoras de antígenos, antes de que sea dirigido por el gradiente de S1P hacia el linfático eferente. S1P y S1PR1 son requeridas también por las células T naive maduras para egresar del timo, para la migración de las células T activadas hacia afuera de los nódulos linfáticos, y para la migración de las células B secretoras de antígenos desde los órganos linfoides secundarios.

Nuestro entendimiento del rol de S1P y S1PR1 en el tráfico de células T esta basado en buena parte por estudios de una droga llamada fingolimod (FTY720), la cual se une a S1PR1 y causa su internalización. El fingolimod bloquea el egreso de las células T de los órganos linfoides, actuando de esta manera como una droga inmunosupresora. Está aprobada para el

tratamiento de la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central. Existe gran interés en el uso de fingolimod y otras drogas con un mecanismo de acción similar para el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes o para evitar el rechazo de injertos. Otra evidencia experimental del rol central de la S1P en el tráfico de células T naive viene de estudios de ratas con ablación genética de S1PR1. En estas ratas, hay falla de las células T en salir del timo y poblar órganos linfoides secundarios. Si las células T naive de las ratas knockout de S1PR1 son inyectadas en la circulación de otras ratas, las células entran a los nódulos linfáticos pero no son capaces de salir de éstos.

Recirculación de las células T a través de otros tejidos linfoides.

El alojamiento de las células T naive a tejidos linfoides asociados a intestinos, incluyendo las placas de Peyer, y los nódulos linfáticos mesentéricos, es fundamentalmente igual al alojamiento en otros nódulos linfáticos y depende de la interacción de las células T con las HEVs, que es mediada por las selectinas, integrinas y quimiocinas.

Una característica particular del alojamiento de las células T naive en los nódulos linfáticos mesentéricos y las placas de Peyer es la contribución de una molécula de la superfamilia de las Ig llamada MadCAM-1 (Molécula de Adhesión celular de Adresina Mucosal 1), que es expresada en las HEVs en estas ubicaciones, a diferencia del resto del cuerpo. Las células T naive expresan dos ligandos que se unen al MadCaM-1, la L-selectina y una integrina llamada $\alpha_4\beta_7$, contribuyendo ambas a la fase de rodamiento de las células T naive que se alojan en los tejidos asociados a intestinos.

La migración de las células T naive al bazo no esta tan finamente regulada como el alojamiento en los nódulos linfoides. El bazo no contiene HEVs, y aparentemente las células t naive son distribuidas a la zona marginal y a los senos de la pulpa roja por mecanismos pasivos que no incluyen selectinas, integrinas ni quimiocinas. De todas formas las quimiocinas que unen CCR7 si participan dirigiendo las células T naive hacia la pulpa blanca. A pesar de que el alojamiento de las células T naive en el bazo aparenta ser menos regulado que el alojamiento en los nódulos linfáticos, la tase de paso de los linfocitos a través del bazo es bastante alta, cerca de la mitad de la población total de linfocitos circulantes cada 24 horas.

Migración de los linfocitos T efectores a los sitios de infección.

Las células T efectoras que se han generado por activación de las células T naive inducidas por antígenos, salen de los tejidos linfoides secundarios a través del drenaje linfático y regresan a la sangre circulante. Muchas de las funciones protectoras y antimicrobianas de las células T efectoras deben ser ejecutadas localmente en los sitios de infección, por lo tanto esas células deben ser capaces de dejar los tejidos linfoides. Durante la diferenciación de las células T naive, a células efectoras, en los órganos linfoides periféricos, las células son sometidas a un cambio de expresión de los receptores de quimiocinas S1PR1 y moléculas de adhesión, lo que determina el comportamiento migratorio de estas células. La expresión de S1PR1 es suprimida por varios días después de la activación inducida por antígenos de las células T naive lo que permite que las células salgan de los nódulos linfoides ya que el gradiente de S1P es disminuido. Ésta supresión de S1PR1, es controlada en parte por unas citoquinas llamadas Interferones tipo 1, que son expresadas durante la respuesta inmune innata a las infecciones, como luego discutiremos.

La estimulación antigénica y los interferones en conjunto aumentan la expresión de una proteína de membrana de linfocitos T, llamada CD69, que se une al S1PR1 y bloquea su expresión en la superficie. Condicionando que la célula T activada se vuelve transitoriamente insensible al gradiente de S1P. Esto permite que la célula T activada por antígenos, permanezcan en el órgano linfoide y sean sometidas a expansión clonal y diferenciación hacia células T efectoras, un proceso que puede tomar varios días.

Cuando la diferenciación hacia células T efectoras es completada, las células vuelven a expresar S1PR1 y por lo tanto responden al gradiente de concentración de S1P, que es bajo en el tejido linfoide, pero alto en el drenaje linfático. La expresión de CCR7 también está marcadamente reducida en las células T efectoras, por lo que estas células no están obligadas a permanecer en la zona de células T donde ligandos de CCR7 → CCL19 y CCL20 son producidos. Estos cambios en la expresión de S1PR1 y CCR7 favorecen el egreso de las células T efectoras, fuera del tejido linfoide hacia los eferentes linfáticos y el regreso subsecuente a la sangre circulante.

La expresión de L-selectinas, que es requerida para la entrada de las células T naive a los tejidos linfoides secundarios, también es reducida en las células T que se diferenciaron recientemente, de esta manera dos moléculas esenciales, necesarias para el reingreso de las células T a los órganos linfoides secundarios a través de las HEVs (L-selectina y CCR7), no están presentes en las células T efectoras, lo que previene que estas células regresen a los tejidos linfoides y las mantiene disponibles para la migración a los tejidos infectados.

Las células T efectoras circulantes se alojan preferiblemente en los sitios de infección por un proceso de múltiples pasos dependiente de selectinas, integrinas y quimiocinas. Al igual que con los neutrófilos y monocitos, el reclutamiento selectivo de las células T efectoras a los sitios de infección mas no a los tejidos sanos, es inicialmente dependiente de la respuesta inmune innata a los microbios, llevando a la expresión inducida por quimiocinas de ligandos para E-selectinas, P-selectinas e integrinas en las células endoteliales de la vénula poscapilar, y a la producción local de varias quimiocinas que son desplegadas en el revestimiento endotelial de las vénulas poscapilares. Las células T efectoras en la circulación expresan ligandos de selectinas e integrinas, y receptores de quimiocinas que se unen a los diferentes tipos de selectinas, integrinas y quimiocinas respectivamente que son inducidas por las respuestas inmunes innatas.

El resultado neto es una adhesión mejorada de las células T al endotelio y a transmigración a través de la pared de la vénula. Debido a que las células T naive no presentan ligandos para E-selectinas, P-selectinas, ni los receptores de quimiocinas, no son reclutadas eficientemente a los sitios de infección.

La activación inducida por antígenos de las células T efectoras en los tejidos inflamados y la presencia continua de quimiocinas; mantiene las integrinas de estas células en estado de alta afinidad, lo que favorece la retención de estas células T efectoras en estos sitios. La mayoría de las células efectoras que se introducen a un sitio de infección eventualmente mueren luego de realizar sus funciones protectoras en dichos sitios.

Existen diferentes subconjuntos de células T efectoras, cada uno con distintas uniones, a la vez que tienen diferentes, aunque a veces se superponen, patrones de migración. Las células T efectoras incluyen a las CD8⁺ citotóxicas y a las CD4⁺ coadyuvantes (ayudadoras/helper). Las Helper incluyen a los subtipos T_H1, T_H2 y T_H17, de las cuales cada una expresa diferentes tipos de citoquinas, y protege contra diferentes tipos de microbios. Por ahora, es importante saber que la migración de cada subconjunto es diferente. Esto se debe a que la colección de los receptores de quimiocinas, y las moléculas de adhesión de cada subconjunto difiere de tal manera que resulta en el reclutamiento parcial de cada subconjunto a los tejidos inflamados suscitado por diferentes tipos de infecciones.

Algunas células efectoras son propensas a migrar a tipos particulares de tejido. Esta capacidad de migración selectiva es adquirida durante la diferenciación de las células T efectoras desde sus precursores naive en los tejidos linfoides secundarios. Permitiendo que grupos distintos de células T efectoras migren a diferentes sitios, el sistema inmune adaptativo dirige células con funciones efectoras especializadas a las ubicaciones donde están mejor calificadas para manejar distintos tipos de infecciones. Los ejemplos más claros de poblaciones de células T efectoras que se alojan específicamente en diferentes tejidos, son las que se alojan en piel e intestinos. El alojamiento en piel de las células T efectoras expresan un ligando de carbohidrato para E-selectina llamado CLA-1 (antígeno linfocitario cutáneo 1) y los receptores de quimiocinas CCR4 y CCR10 que se unen a CCL17 y CCL27, quimiocinas que son comúnmente expresadas en la inflamación de la piel.

Las células T efectoras que se alojan en intestino, expresan la integrina $\alpha_4\beta_7$, que se une al MadCAM-1 en las células endoteliales intestinales, y el CCR9 que se une al CCL25, una quimiocina que se expresa en la inflamación de los intestinos. Remarcablemente estos diferentes fenotipos migratorios de las células T efectoras que se alojan en piel e intestino, pueden ser inducidos por distintas señales distribuidas por las células T naive, en el momento de la presentación antigénica por las células dendríticas ya sea en nódulos linfoides subcutáneos o en tejidos linfoides asociados a intestinos respectivamente.

A pesar de que la base molecular para la impresión de este fenotipo migratorio es desconocida, hay evidencia de que las células dendríticas en las placas de Peyer producen ácido retinoico, el cual promueve la expresión de $\alpha_4\beta_7$ y CCR9 por las células T en respuesta. Similarmente las células dendríticas en los nódulos linfáticos drenantes de la piel producen vitamina D, la cual instruye a las células T a expresar CLA-1, CCR4 y CCR10. Otras células T expresan una integrina llamada CD103 ($\alpha_E\beta_7$) que se puede unir a las moléculas de E-cadherinas en las células epiteliales, permitiendo que las células T se mantengan como linfocitos intraepiteliales residentes tanto en el intestino como en la piel.

Migración de Células T de Memoria.

Las células T de memoria son heterogéneas en sus patrones de expresión de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas, al igual que en su inclinación de migrar a diferentes tejidos. Debido a que la identificación de las células T de memoria todavía es imperfecta, la distinción entre células T efectoras y de memoria en estudios experimentales es a menudo poco precisa. Dos subconjuntos de células T de memoria llamados de memoria central y de memoria efectora fueron inicialmente identificados basándose en las diferencias en la expresión de L-selectinas y CCR7. Los linfocitos T de memoria central fueron definidos como las células T sanguíneas humanas CD45RO⁺ que expresan altos niveles de CCR7 y L-selectina, las células T de memoria efectoras fueron definidas como células CD45RO⁺ sanguíneas que expresan bajos niveles de CCR7 y L-selectina, pero expresan otros receptores de quimiocinas que se unen a quimiocinas inflamatorias. Estos fenotipos sugieren que las células T de memoria central se alojan en los órganos linfoides secundarios, mientras que las de memoria efectora se alojan en los tejidos periféricos. A pesar de que ambas subpoblaciones pueden ser detectadas en ratones, estudios de alojamiento experimental indican que la expresión de CCR7 no es un marcador definitivo para distinguir entre subconjuntos de células T de memoria central y de memoria efectoras. Sin embargo, está claro que algunas células T de memoria permanecen o tienden a alojarse en órganos linfoides secundarios mientras que otras migran a tejidos periféricos especialmente a las mucosas.

En general las células T de memoria efectoras que se alojan en los tejidos periféricos, responden a estimulación antigénica produciendo de manera rápida citoquinas efectoras, mientras que las células de memoria central basadas en tejido linfóide tienden a proliferar más (proveyendo de un pool de células para respuestas conocidas) y proveer funciones ayudadoras a las células B.

MIGRACIÓN DE LINFOCITOS B.

Las células B naive usan el mismo mecanismo básico usado por las células T naive para alojarse en tejidos linfoides secundarios a lo largo del cuerpo, lo que mejora u probabilidad de responder a antígenos microbianos en diferentes ubicaciones. Las células B inmaduras salen de la médula ósea a través de la sangre y entran a la pulpa roja del bazo, migran a la periferia de la pulpa blanca, y luego, mientras maduran, se mueven a la pulpa blanca en respuesta a una quimiocina llamada CXCL13, que se une al receptor de quimiocina CXCR5 expresada por la célula B. Una vez completada la maduración en la pulpa blanca, las células B naive foliculares reingresan a la circulación y se alojan en los nódulos linfoides y los tejidos linfoides asociados a intestinos. El alojamiento de las células B naive de la sangre a los nódulos linfáticos involucra interacciones de rodamiento (arrastre) en las HEVs, activación por quimiocinas de las integrinas y arresto estable como describimos anteriormente para las células T naive.

Una vez que las células B naive entran al estroma de los órganos linfoides secundarios, migran a los folículos, lugar donde puedan tropezarse con el antígeno y activarse. Esta migración de las células B naive a los folículos es mediada por la CXCL13 producida en los folículos, que se une al receptor CXCR5 de las células B naive, el alojamiento de las células B naive en las placas de Peyer involucra CXCR5 y la integrina $\alpha_4\beta_7$, que se una a MadCAM-1. Durante el curso de las respuestas de células B a antígenos proteicos, las células B y T ayudadoras deben interactuar directamente, lo que es posible gracias a movimientos altamente regulados de ambos tipos celulares en los órganos linfoides secundarios.

El egreso de las células B de los órganos linfoides secundarios depende de S1PR1. Esto se ha demostrado con mayor facilidad en células B secretoras de anticuerpos, las cuales dejan los órganos linfoides secundarios de donde fueron generadas a partir de células B naive por activación antigénica y se alojan en la médula ósea o en ubicaciones tisulares. Células secretoras de anticuerpos deficientes en S1PR1 tienen una habilidad disminuida para alojarse en la médula ósea desde el bazo o para formar tejidos linfoides asociados a intestinos. Presumiblemente, las células B naive que han entrado a los nódulos linfoides secundarios pero no son activadas por antígenos, regresan a la circulación, como lo hacen las células T naive, pero como es controlado este proceso aún no está claro.

Subconjuntos de células B comprometidas a producir tipos particulares de anticuerpos migran de los tejidos linfoides secundarios hacia tejidos específicos. Diferentes poblaciones de células B pueden secretar diferentes tipos de anticuerpos, llamados isotipos, cada uno de los cuales ejecuta un conjunto de distintas funciones efectoras. Muchos plasmocitos productores de anticuerpo migran a la médula ósea donde secretan anticuerpos por largos periodos. La mayoría de las células plasmáticas alojadas en la médula ósea producen anticuerpos IgG, que luego son distribuidos a por el torrente sanguíneo. Las células B en los tejidos linfoides asociados a mucosas, usualmente se comprometen con la expresión del isotipo de anticuerpo IgA, posiblemente alojándose específicamente en tejidos mucosos revestidos por epitelio. Este patrón de alojamiento combinado con la diferenciación local en la mucosa de células B a plasmocitos secretores de IgA sirve para optimizar la respuesta a infecciones de la mucosa. La IgA es eficientemente secretada a la luz de los tejidos revestidos por epitelio mucosal, como los intestinos y el tracto respiratorio. Los mecanismos mediante los cuales diferentes poblaciones de células B migran a los tejidos son, similares a los procesos que describimos para la migración específica hacia tejidos de las células T efectoras, y dependen de la expresión de distintas combinaciones de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas en cada subconjunto de células B.

Por ejemplo, el alojamiento en la médula ósea de plasmocitos secretores de IgG que expresan VLA-4 y CXCR4, se produce mediante la respectiva unión a las VCAM-1 y a CXCL12 expresadas en las células endoteliales sinusoidales de la médula ósea.

En contraste el alojamiento en la mucosa de los plasmocitos productores de IgA que expresan $\alpha_4\beta_7$, CCR9 y CCR10 se produce mediante la unión respectiva con MadCAM-1, CCL25 y CCL28 expresados en las células de la mucosa endotelial.

Las Células B secretoras de IgG, son también reclutadas a los sitios de inflamación crónica en varios tejidos, este patrón de alojamiento puede ser atribuido a CXCR3 y VLA-4 presentes en las células B, que e unen a VCAM-1 CXCL9 y CXCL10, que son comúnmente encontrados en la superficie endotelial de los sitios de inflamación crónica.