

# Mecanismos que controlan la migración del linfocito T a la piel

*Mechanisms that control T lymphocyte migration into the skin*

**Yuri Alexander Usuga<sup>1</sup>, Margarita María Velásquez<sup>2</sup>.**

1. Residente de segundo año, Sección de Dermatología, Departamento de Medina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Profesora, Sección de Dermatología, Departamento de Medina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Medellín, Colombia

## Resumen

La piel es un órgano complejo que cumple funciones de barrera física e inmunológica. La presencia de numerosos tipos celulares explica su participación en la inmunidad innata y adaptativa y su capacidad de iniciar una cascada de eventos con repercusión sistémica, a la vez que la hace órgano blanco de procesos patológicos sistémicos.

Uno de los principales componentes del sistema inmunitario cutáneo son las células de Langerhans, especializadas en la captura y presentación de antígenos; ante estímulos como la captura de antígenos extraños o propios alterados, migran al ganglio linfático para presentar los antígenos a los linfocitos T. Una vez activados, los linfocitos T pueden migrar a la piel gracias a la expresión de CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*), cuyo ligando, la E-Selectina, se expresa en los endotelios dérmicos. Este proceso de migración y alojamiento en la piel está controlado por quimiocinas, citocinas y moléculas de adhesión que se presentan en el texto.

**PALABRAS CLAVE:** sistema inmunitario cutáneo, células de Langerhans, integrinas, selectinas, quimiocinas, CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*).

## Summary

The skin is a complex organ formed by different cell types that carry on physical, chemical and immunological processes, including mechanisms of innate and adaptive immunity, which are activated when the tissue is injured.

The adaptive response is begun by dendritic cells located in the epidermis. Langerhans cells uptake, process and present antigens to T cells in local lymph nodes. This process leads to the sensitization of T cells that express CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*) molecules, which allows them to bind endothelial adhesion molecules, penetrate into the epidermis and reside in the skin like memory T cells capable of triggering an inflammatory response upon activation by antigen presenting cells. This process is controlled by factors like chemokines, cytokines, interleukins, and adhesion molecules that together guide the migration and homing of T cells in the skin.

**KEY WORDS:** skin immune system, Langerhans cells, integrin, selectin, chemokines, CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*).

## Introducción

La piel es un órgano dinámico formado por diferentes

tipos celulares que participan en procesos mecánicos, bioquímicos e inmunológicos. La función de la barrera inmunológica está modulada en gran medida por el tipo

## Correspondencia:

Margarita Velásquez

Email: mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 20 de junio de 2010.

Aceptado: 3 de noviembre de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

de noxas a las que está expuesta. Al igual que el sistema gastrointestinal, que posee estrategias de respuesta inmunitaria según el tipo de antígenos a los que está expuesto, la piel posee componentes del sistema inmunitario relacionados con su función de barrera. Se destaca la función de las células de Langerhans, presentadoras profesionales de antígeno, que forman una red por toda la epidermis, vigilantes ante los retos antigénicos, y de los queratinocitos, células inmunológicamente activas<sup>1-5</sup>.

Los leucocitos circulantes constantemente vigilan sitios potenciales para la entrada de patógenos; se movilizan rápidamente de la sangre a los tejidos para mediar de forma efectiva las defensas del huésped. La entrada de los neutrófilos, que caracterizan la respuesta inflamatoria inmediata, es seguida por la infiltración de células mononucleares. Las enfermedades inflamatorias crónicas de la piel, como la psoriasis, la dermatitis atópica, el liquen plano y el lupus eritematoso sistémico, y condiciones como la dermatitis de contacto, se han asociado con alteraciones de la inmunidad celular en respuesta a un antígeno no identificado<sup>6-9</sup>.

La dilatación vascular temprana y la acumulación perivascular de los linfocitos, neutrófilos y monocitos son seguidos por la acumulación de estas células en las puntas de las papillas dérmicas y en la epidermis<sup>10</sup>; así, los mecanismos responsables de la infiltración de los leucocitos en la piel tienen una gran relevancia con la patogénesis de las condiciones mencionadas, y pueden apuntar hacia importantes blancos para futuras estrategias de tratamiento<sup>4,5,11,12</sup>.

Cohnheim *et al.* fueron los primeros en observar los pasos de la respuesta inflamatoria en un modelo *in vivo* de inducción de inflamación con la aplicación tópica de aceite de ricino en las orejas de conejo. Con microscopía infravital se observó el paso de los leucocitos de la sangre hacia los tejidos y se pudieron observar los pasos secuenciales de la dilatación vascular, el rodamiento de los leucocitos hacia el endotelio, el anclaje y la migración transendotelial hacia el foco inflamatorio<sup>13-15</sup>.

En los últimos 10 años se han investigado intensamente las bases moleculares para la secuencia de estos eventos. Al contrario de lo que se pensaba, las vénulas capilares no son espectadores pasivos, sino que sufren profundos cambios morfológicos y funcionales, buscando activamente y filtrando leucocitos con el fenotipo apropiado, semejante a lo que ocurre en la vénulas de endotelio alto de los ganglios linfáticos<sup>3,7,10,16,17</sup>. Una vez dentro de la pared vascular, las complejas interacciones entre los leucocitos y la matriz extracelular determinan la velocidad y la dirección del movimiento del leucocito y su retención en la piel o su regreso a la circulación<sup>18-20</sup>.

El rodamiento, la adhesión y la migración transendotelial están mediados por un grupo de receptores y li-

gandos denominados moléculas de adhesión, expresadas en las células endoteliales, los leucocitos y los tejidos. Las moléculas de adhesión organizan y dirigen el tránsito celular a la piel con la colaboración de las citocinas, especialmente, de las quimiocinas<sup>6,8,10</sup>.

Se han descrito cuatro grupos principales de moléculas de adhesión con base en sus características estructurales y funcionales: las selectinas, las integrinas, los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas y las cadherinas. De estas moléculas se hablará en mayor detalle posteriormente<sup>21</sup>.

## Etapas del proceso de migración del linfocito T a la piel

### Rodamiento

La migración de los leucocitos desde la circulación hacia los tejidos linfáticos secundarios y los sitios de inflamación involucra interacciones selectivas y secuenciales entre las moléculas de adhesión leucocitaria y sus ligandos específicos expresados en el endotelio vascular<sup>11,16,22,23</sup>.

En condiciones no inflamatorias, los leucocitos viajan en el espacio vascular de forma lenta, lineal y sin unirse al endotelio. En el proceso inflamatorio, se generan rápidamente interacciones reversibles y débiles entre el endotelio y los leucocitos, y la migración de estos últimos a la piel depende de la expresión de las moléculas de adhesión<sup>1,4,24</sup>.

Las moléculas de adhesión son glucoproteínas presentes en la superficie celular. Estas proteínas son indispensables para eventos fisiológicos y fisiopatológicos, así como para el desarrollo embrionario y la histogénesis. Como se mencionó anteriormente, hay cuatro grandes familias de moléculas de adhesión: las integrinas, las inmunoglobulinas, las selectinas y las cadherinas. Otras moléculas de adhesión que han sido descritas, entre éstas, CD44, aún no han sido clasificadas en ninguna de las familias previamente enunciadas<sup>1,4,17,20</sup>.

Las selectinas son moléculas con una región de lectina que reconoce los carbohidratos presentes en las células inflamatorias. La interacción entre selectinas y carbohidratos es débil y breve, pero es suficiente para que el leucocito explore la superficie del endotelio vascular en busca de las quimiocinas necesarias para su activación y migración. Si durante este tiempo el leucocito no es activado, se mantendrá en la circulación. En los vasos de la piel, las selectinas de mayor importancia son E-selectina, también denominada ELAM-1 (*Endothelium Leukocyte Adhesion Molecule 1*), y P-selectina; éstas se expresan y redistribuyen rápidamente luego de la activación del endotelio<sup>1,5,19,25</sup>.

Selectina	Tamaño	Distribución	Ligando
Selectina L (CD62L)	90 a 110 kDa (variación debida a glucosilación)	Leucocitos; mayor expresión en linfocitos T vírgenes	Lewis X sialilado sobre GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1
Selectina E (CD62E)	110 kDa	Endotelio activado por citocinas (TNF-α e IL-1)	Lewis X sialilado (por ejemplo, CLA-1) sobre diversas glucoproteínas
Selectina P (CD62P)	140 kDa	Gránulos de almacenamiento y superficie de plaquetas y endotelio	Lewis X sialilado sobre PSGL-1 y otras glucoproteínas

**TABLA 1.** Selectinas y sus ligandos.

kDa: kilodaltons; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; IL-1: interleucina 1; CLA-1: antígeno leucocitario cutáneo; GlyCAM-1: molécula de adhesión con glucano 1; MadCAM-1: molécula de adhesión de tipo 1 de adhesina de la mucosa; PSGL-1: ligando glucoproteico de selectina E.

La E-selectina es regulada positivamente en respuesta al interferón gamma (IFN-γ), al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y a la interleucina 1 (IL-1). El pico de expresión de la E-selectina es a las 4 horas y declina 24 horas después del estímulo. La inhibición de las citocinas mencionadas reduce la expresión de E-selectina y P-selectina<sup>6,7,26,27,28,29</sup>.

Los ligandos de las selectinas son carbohidratos que pueden clasificarse como moléculas de sialomucina. El ligando de P-selectina es PSGL-1 (*P-Selectin Glycoprotein Ligand-1*) o CD162. Los ligandos de E-selectina son E-selectina ligando 1, CD43 y CD44. La deficiencia de PSGL-1 y CD43 reduce de manera acentuada la interacción entre E-selectina y el linfocito T y, más importante aún, modula el edema y la cascada inflamatoria<sup>30,31</sup>.

Las interacciones de la selectinas y sus ligandos son reguladas por las enzimas α-1,3 fucosil-transferasa IV y VII (FucT-IV y FucT- VII), las cuales son necesarias para la glucosilación de los ligandos de las selectinas. La deficiencia en estas enzimas, principalmente de la FucT-VII, reduce significativamente el reclutamiento de leucocitos<sup>7,13,14,32</sup>.

Los linfocitos activados en la piel pueden expresar una molécula llamada CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*), ligando de E-selectina. Se considera una modificación de PSGL-1 y contiene una estructura de tipo carbohidrato similar al sialil-Lewis E. De 80% a 90% de las células T presentes en la inflamación cutánea son positivas para CLA, mientras que sólo 5% a 10% de los linfocitos presentes en las inflamaciones en sitios diferentes a la piel son positivas para CLA. El 10% al 15% de los linfocitos T de memoria CD3+CD45RO+ son positivos para CLA<sup>4,33,34</sup>.

La inducción de CLA se produce durante la activación de la célula T virgen en los ganglios linfáticos asociados a la piel, donde existe un microambiente de factores de crecimiento y citocinas específicas, como

TGF-β1 (*Transforming Growth Factor-beta 1*) e IL-6. La expresión de CLA es regulada por FucT-VII, la cual es, a su vez, regulada por la IL-12 y el TGF-β1. Por lo anterior, la FucT-VII es un blanco terapéutico para modular el reclutamiento de células T en diferentes enfermedades cutáneas<sup>8,34,35</sup>.

La E-selectina contiene un dominio de lectina en su región NH<sub>2</sub> que le permite reconocer carbohidratos<sup>4,8,36</sup>. Diferentes estudios *in vitro* han demostrado que la E-selectina puede unirse a CLA<sup>8,34</sup>. La interacción CLA/E-selectina facilita la entrada de linfocitos T circulantes a la piel. Por lo tanto, el antígeno CLA es un receptor de asentamiento cutáneo para los linfocitos T circulantes de memoria. Sin embargo, éstas no son las únicas moléculas implicadas en la migración transendotelial de las células T CLA+, VLA-4 y LFA-1 del linfocito T y VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) e ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) de la célula endotelial también participan en este proceso<sup>8,34,37</sup>.

Cuando los linfocitos T CLA+ se activan pueden producir citocinas que estimulan respuesta Th1 (IFN-γ, IL-2) o inducir respuesta Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13)<sup>9,18-38</sup>.

Una tercera selectina es la L-selectina, expresada por los linfocitos; su ligando se expresa en las vénulas de endotelio alto de los ganglios linfáticos, por lo que median la migración a estos órganos linfáticos secundarios<sup>7,13,14,32</sup>. En la **TABLA 1** se presentan las selectinas y sus ligandos.

## Adhesión

La unión con las selectinas no es lo suficientemente fuerte como para retener los linfocitos hacia la pared de los vasos, por lo que la transmigración endotelial requiere moléculas secundarias de adhesión<sup>9,17,39</sup>. Estas moléculas secundarias de adhesión hacen parte de la familia de las integrinas. Mientras las selectinas son constitutivamente activas, las integrinas se activan sólo para mediar la

adhesión. El rodamiento activa las integrinas e involucra quimiocinas y otros mediadores presentes en el endotelio<sup>9,34,38</sup>.

Las integrinas son una gran familia de proteínas de la superficie celular que regulan la adhesión entre las células y de éstas con la matriz extracelular como respuesta al desarrollo normal y a la respuesta inmunitaria e inflamatoria; también se unen a moléculas solubles, como el fibrinógeno y el factor de von Willebrand. Son heterodímeros compuestos de dos cadenas de polipéptidos ( $\alpha$  y  $\beta$ ). Se unen fuertemente a sus ligandos después de recibir señales que inducen el cambio de su conformación<sup>9,40-43</sup>.

Las integrinas se clasifican según la cadena  $\beta$ ; las  $\beta_1$  son receptores que se unen a la matriz extracelular. Se agrupan como VLA (*Very Late Activation*). Se han identificado desde la VLA-1 hasta VLA-9; las  $\beta_2$  son las integrinas de los leucocitos (LFA-1 y Mac-1), y las  $\beta_3$  son CD41 y CD61<sup>9,42</sup>.

La mayoría de las integrinas que interactúan con las células endoteliales son las  $\beta_2$  integrinas: LFA-1 ( $\alpha$ L $\beta_2$  o CD11a/CD18), Mac-1 ( $\alpha$ M $\beta_2$  o CD11b/CD18) y las  $\alpha_4$  integrinas ( $\alpha_4\beta_1$  o VLA-4 y  $\alpha_4\beta_7$ )<sup>7,11,43</sup>. El bloqueo de Mac-1 ha demostrado inhibir la migración intravascular de los neutrófilos<sup>7,11,43</sup>.

Los ligandos de LFA-1 son ICAM-1 e ICAM-2 expresados en la célula endotelial; hacen parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas. VLA-4 y  $\alpha_4\beta_7$  se unen a VCAM-1 y Mad-CAM-1, respectivamente.

Luego de la unión de la integrina a su ligando, viene la activación de las integrinas, mediada por quimiocinas. Las quimiocinas se agrupan en cuatro grupos según la posición de sus dos primeros aminoácidos: CXC, CC, XC y CX3C. La mayoría son inducidas durante la inflamación por la IL-1 y el TNF- $\alpha$  en varias células del sistema inmunitario, así también como en fibroblastos, condroctitos y células tumorales. Su función básica es ejercer un efecto de atracción sobre las células diana. Los receptores de las quimiocinas están acoplados a la proteína-G. Esta interacción induce a la postre a un cambio de conformación en la célula diana, lo cual permite su migración a través del endotelio<sup>4,5,44</sup>.

En la piel, los linfocitos T CLA+ migran y se adhieren en presencia de las quimiocinas CCL17 (TARC) y CCL27 (CTARCK). CCL17 se une al receptor de quimiocinas CCR4. CCL27 se une al receptor CCR10 y es secretada constitutivamente por los queratinocitos, pero también, aumenta por citocinas proinflamatorias<sup>10,40,41</sup>.

Poco conocimiento se tiene sobre la ruta que toman las quimiocinas, pero los linfocitos se mueven a través de la membrana endotelial alcanzando la membrana basal y luego son liberados al tejido. Estos vasos por donde se extravasan los leucocitos no se escogen de forma alea-

toria; este proceso es mediado por la cantidad de moléculas de adhesión expresadas en la superficie celular, lo cual es referido como "el código de dirección celular"<sup>5,8,45</sup>.

Los linfocitos T también expresan receptores de componentes del complemento, como C5a, que dirigen su migración, y receptores de quimiocinas, como CCL1, CCL17 y CCL27<sup>10,13,42</sup>.

El arrastre de los monocitos a través de los vasos de la dermis permite mediar una respuesta rápida ante la detección de un estímulo inflamatorio. Este proceso es facilitado por fractalquina/CX3CL1<sup>10,24,32</sup>.

En la fase inicial de la sensibilización de contacto, los neutrófilos y las células T se someten a migración por las moléculas de adhesión. La rápida generación de quimiotácticos, como C5a y LTB4 (leucotrieno B4), atrae neutrófilos por vía de la interacción con el receptor de leucotrienos (B4, BLT1) y promueve la retención de leucocitos dentro de las vérulas de la dermis<sup>10,26,34</sup>.

En la fase tardía de la sensibilización, la  $\alpha_4$  integrina media la regulación en alta en los leucocitos por medio de la molécula de adhesión vascular celular-1 (VCAM-1). Otra molécula de adhesión importante en este proceso es LFA-1, la cual interactúa con ICAM-1 y CD44<sup>11,23,35</sup>.

El colágeno se une a las integrinas  $\alpha_1\beta_1$  y  $\alpha_2\beta_1$ , las cuales pueden contribuir a la migración intradérmica de las células T<sup>11</sup>.

La  $\alpha$ E-integrina (CD103) facilita la interacción de las células T con las células epidérmicas y su retención en la piel. En esta fase, la piel sufre edema debido al incremento en la permeabilidad capilar. La unión de quimio-atrayentes con los receptores de los leucocitos acoplados a la proteína-G induce señales de transducción, las cuales llevan a la retención de leucocitos y su posterior migración<sup>11,45,46</sup>.

## Transmigración endotelial

Este mecanismo no está tan bien caracterizado como los dos anteriores; las diferentes uniones intercelulares pueden deshacerse lo que permite la migración celular sin mostrar daño alguno. El 90% de los linfocitos cutáneos se extravasan alrededor de las vérulas poscapilares del plexo dérmico superficial. Las evaluaciones por microscopía electrónica han demostrado que los pseudópodos de las células T pasan a través de las uniones intercelulares con un movimiento ameboide. Se han identificado moléculas de adhesión específicas para este proceso, como PECAM-1 (*Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1*), CD99, VE-cadherina y JAM (*Human Junction Adhesion Molecule-A, -B y -C*), las que se ubican en el borde lateral de la célula endotelial. JAM-B y -C se ligan a las integrinas VLA-4 y Mac-1, respectivamente<sup>12,46,47</sup>.

PECAM-1 se expresa en células endoteliales, plaquetas y leucocitos. Estas moléculas son capaces de hacer

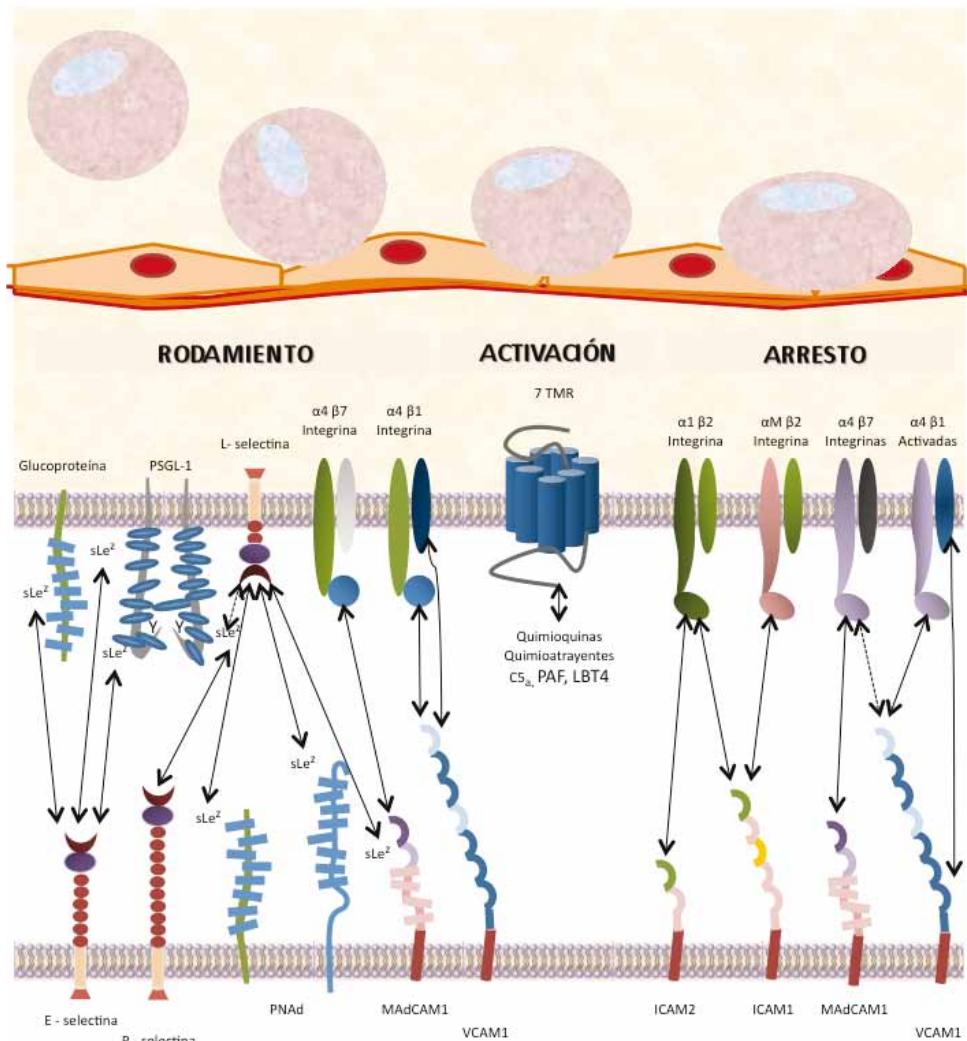


FIGURA 1. Mecanismo de reclutamiento por medio de las selectinas.

interacciones homofílicas, mediando la interacción de células endoteliales adyacentes y autorizando el paso de los linfocitos a través del endotelio. Esta transmigración es inhibida por anticuerpos contra PECAM-1, lo cual indica que esta molécula juega un papel crítico en este proceso<sup>12,47</sup>. También se ha visto obstrucción de la transmigración al inhibir CD99. En el tiempo, primero ocurre la de PECAM-1 y luego la de CD99, lo cual sugiere que la transmigración es controlada, por lo menos, por dos pasos distintos que actúan de manera secuencial<sup>9,23</sup>.

E-cadherina es importante para mantener el contacto entre las células endoteliales, lo que representa una barrera para la extravasación de los leucocitos *in vivo*; los anticuerpos contra ésta, disocian este contacto y permiten la migración más rápida de neutrófilos al sitio de inflamación<sup>12,46</sup>.

JAM-A se expresa en las uniones epiteliales, en los bordes intercelulares de las células endoteliales, leuco-

citos y en plaquetas, y contribuye a la función de LFA-1 en la transmigración de células T. Para este proceso se necesita la activación por parte de las quimiocinas CCL17, CCL27 o CCL20<sup>9,12,48</sup>.

## Posicionamiento del linfocito T en la dermis

Los linfocitos pueden utilizar  $\beta 1$  integrinas para unirse a la membrana basal. Los receptores de los linfocitos incluyen  $\alpha 1 \beta 1$  y  $\alpha 2 \beta 1$  integrinas, los cuales se unen a la laminina y al colágeno;  $\alpha 5 \beta 1$  se une a la fibronectina. También, por este tipo de integrinas se pueden unir al colágeno tipo IV<sup>46,47,49</sup>.

El CD44 se une a varios proteoglucanos de la membrana basal o a hialuronidasa. De tal manera que los factores que alteran de forma significativa la conformación de la membrana basal pueden alterar ampliamente el

Ligando	Receptor	Distribución celular	Papel de las células T en el tránsito
CXCL9, 10,11	CXCR3	Células T (Th1>Th2), células B y células NK	Reclutamiento de linfocitos Th1 en sitios inflamatorios como intestino y SNC
CXCL12	CXCR4	Células progenitoras, linfocitos, monocitos, macrófagos, CD.	Reclutamiento temprano de células T en la inflamación pulmonar
CXCL13	CXCR5	Células B, células T de memoria	Migración de los linfocitos hacia las células foliculares B
CXCL16	CXCR6	Células T de memoria	Reclutamiento de células Th1 para los sitios inflamatorios
CCL1, 4	CCR8	Células Th2	Reclutamiento de células Th2 para los sitios inflamatorios
CCL3, 4, 5	CCR5	Progenitores, células Th1 monocitos, macrófagos y CD	Reclutamiento de células tipo Th1 en los sitios inflamatorios.
CCL3, 5, 14, 15, 16 Y 23	CCR1	Células T de memoria	Reclutamiento a mayor tipo de inflamación.
CCL5, 7, 8, 13, 15, 24 Y 26	CCR3	Eosinófilos, basófilos, células T y mastocitos	Reclutamiento a sitios de inflamación tipo Th2 incluyendo pulmones y piel.
CCL17, CCL22	CCR4	Células T	Reclutamiento de células T (Th2>Th1) para sitios inflamatorios, incluyendo piel y pulmones
CCL19, 21	CCR7	Células T , B , CD	Alojamiento para órganos linfáticos secundarios
CCL25	CCR9	Macrófagos, CD, timocitos	Alojamiento de células T en el intestino delgado, selección de timocitos
CCL27	CCR10	CLA+ células T	Alojamiento de las células T en la piel

**TABLA 2.** Quimiocinas que dirigen la migración de linfocitos T a la piel.

Modificada de: Schon MP, Zollner TM, Henning Boehncke. The Molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. J Invest Dermatol. 2003;121:951-62

CD: células dendríticas; CLA: antígenos cutáneo leucocitario; células NK: asesinas naturales; Th1: células ayudadoras tipo 1; Th2: células ayudadoras de tipo 2.

tránsito y posicionamiento del linfocito T en condiciones normales y patológicas<sup>9,50</sup>.

## Posicionamiento del linfocito T en la epidermis

Los linfocitos intraepidérmicos son sólo el 2% y en su mayoría son CD8+. La integrina  $\alpha$ E $\beta$ 7 es la principal responsable de la adhesión con la E-cadherina y es estimulada por varias citocinas, principalmente por el factor transformador de crecimiento  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1).

Otra molécula de adhesión identificada es la molécula de adhesión de linfocito, epitelio y endotelio (*Lymphocyte Endothelial Epithelial-Cell Adhesion Molecule*, LEEP -CAM), expresada en la región suprabasal de la epidermis. También está VCAM-1, que se

expresa en los sitios de infiltración temprana de los linfocitos T CD4+ <sup>9</sup>.

## Papel de las quimiocinas en la migración transendotelial de los linfocitos hacia la piel

En contraste con las moléculas de adhesión, cuyas funciones han sido descritas en las diferentes fases de reclutamiento de los linfocitos a la piel, el papel exacto de las quimiocinas en este proceso no se ha definido con exactitud<sup>10,51</sup>. Esto se debe, en parte, a que las quimiocinas actúan formando gradientes de concentración, son proteínas altamente básicas y al secretarse son inmovilizadas en las células o en la matriz extracelular, interac-

Localización	Antígenos	Enfermedad
Epidermis	-Queratinocitos -Melanocitos -Células de Langerhans	-Dermatitis de contacto -Dermatitis atópica -Pénfigos -Lupus eritematoso -Eritema multiforme -Psoriasis -Vitílico -Liquen plano -Dermatomiositis -Fotosensibilización
Unión dermoepidérmica	-Componentes de la membrana de queratinocitos -Lámina lúcida -Lámina densa -Fibrillas de anclaje	-Penfigoide ampolloso -Epidermólisis ampollosa -Dermatitis herpetiforme -Dermatosis IgA lineal
Dermis e hipodermis	-Fibroblastos -Células endoteliales -Células cebadas -Anexos pilosos y glandulares -Adipocitos	-Vasculitis necrotizantes cutáneas -Esclerodermia -Angioedema

**TABLA 3.** Enfermedades asociadas con la respuesta inmunitaria de la piel dirigida hacia los autoantígenos

tuando con glucosaminoglucanos con carga negativa. Las quimiocinas muestran diferentes afinidades con respecto a los diversos glucosaminoglucanos que pueden variar dependiendo del tipo de célula, la localización y la presencia de inflamación<sup>51-54</sup>.

La oligomerización de las quimiocinas ocurre en los glucosaminoglucanos y provee un mecanismo para la formación del gradiente<sup>13,28,52,53</sup>. Las quimiocinas cercanas a su sitio de producción pueden formar oligómeros en el endotelio o en la matriz extracelular; así se crean y preservan altas concentraciones de quimiocinas próximas al sitio de inflamación inicial. Esto causa que los leucocitos se muevan hacia el gradiente de las quimiocinas<sup>10,52,54</sup>.

La confirmación de este concepto ha demostrado que los leucocitos son capaces de detectar gradientes de quimiocinas distantes y pueden dirigir su migración en busca del sitio de mayor concentración. Estos gradientes pueden variar entre diferentes quimiocinas. Como se explicó anteriormente, hay quimiocinas implicadas en el alojamiento de los linfocitos T en la piel, CCL17 y CCL22. CCL17 tiene una expresión constitutiva e inducible en vérulas cutáneas, fibroblastos y queratinocitos<sup>49,53</sup>.

Por otra parte, el CCL27 se produce en los queratinocitos, pero no en fibroblastos ni en endotelio dérmico; por lo tanto, es más probable que CCL27 sea secretado hacia la dermis papilar y expuesto en la superficie de las células endoteliales después del tránsito. Algunos autores plantean que CCL17 y su receptor CCR4 reclutan

linfocitos hasta la dermis, mientras que CCL27 y su receptor CCR10 los lleva hasta la epidermis. Si se acepta esta misma hipótesis, las células T CCR4+ pueblan preferencialmente la dermis y no la epidermis, mientras que los linfocitos T CCR10+ se detectan tanto en la dermis como en la epidermis<sup>48,49,51</sup>. Sin embargo, hay evidencia experimental de que el bloqueo de CCL27 es suficiente para inhibir la inflamación cutánea, lo que sugiere una interacción compleja entre las diferentes quimiocinas<sup>48</sup>.

## Quimiocinas que dirigen la migración del linfocito T a la piel

En la TABLA 2 se presentan las quimiocinas que median la migración de linfocitos a la piel y sus receptores.

## Migración de linfocitos T en algunas patologías cutáneas

La piel puede verse comprometida por múltiples procesos alérgicos e infecciosos, presentando formas clínicas variables como resultado de interacciones complejas entre los componentes estáticos y dinámicos de la dermis y la epidermis<sup>55</sup>.

El sistema inmune cutáneo participa en la vigilancia contra agentes extraños por medio de procesos de respuesta inmune innata (como la inflamación) y de la res-

puesta adaptativa (originada del reclutamiento de linfocitos T de memoria producto de la expansión clonal como respuesta a antígenos encontrados en la interfase cutánea con el ambiente)<sup>55,56</sup>. En la piel, un importante número de mediadores como las citocinas proinflamatorias, las prostaglandinas, los leucotrienos, los péptidos antimicrobianos y los neuropéptidos son producidos en respuesta a diversos agentes. En algunos casos la producción de estos mediadores frente a un antígeno determinado, ya sea un agente infeccioso, sustancias del ambiente o autoantígenos, puede ser excesiva dando como resultado procesos de hipersensibilidad<sup>52,53,56</sup>. Concretamente en relación con los autoantígenos, diversas enfermedades se han relacionado con las reacciones de hipersensibilidad. En la TABLA 3 se presentan algunas de estas enfermedades y se señala la localización de las células o componentes celulares frente a los cuales se ha establecido el proceso autoinmunitario y la célula blanco de la respuesta<sup>56,57</sup>.

Algunas patologías pueden deberse a efectos del reclutamiento y estimulación persistente de los linfocitos T, como en el caso de la psoriasis, el linfoma cutáneo de células T y la enfermedad injerto contra huésped. Todas estas patologías representan ejemplos de una inadecuada vigilancia inmunitaria en piel, sin embargo las manifestaciones clínicas y el pronóstico son determinados por el fenotipo funcional y el perfil de las citocinas de las células T específicas, el tipo de antígeno (autoantígeno, antígeno derivado de agentes infecciosos, entre otros) y el fondo genético de cada individuo<sup>57</sup>.

En psoriasis la migración de linfocitos T es facilitada por la expresión de moléculas de adhesión como CD2:LFA-3, LFA-1:ICAM-1 y la producción de quemoquinas tales como CCL17, CXCL9 (monoquina inducida por interferón  $\gamma$ ), CXCL10, CCL22, CCL5, CCL27 (quimioquina atrayente de la célula T cutánea), CCL20 (proteína inflamatoria del macrófago), CCL19 y CXCL8 (quimioquina atrayente del neutrófilo), generadas durante la fase eferente de la respuesta inmune, dada luego de los estímulos precipitantes de reactivaciones, tales como el trauma local, las infecciones y los fármacos<sup>7,20,37,57</sup>.

En el linfoma cutáneo los linfocitos T de memoria migran a la piel gracias a la expresión del CLA, cuyo ligando en el endotelio es la E-selectina la cual es expresada por las células endoteliales. La migración es dirigida por las quimiocinas asociadas a la piel, como CCL17 (CCL, ligando de quemoquina, expresada por las células endoteliales y queratinocitos basales) y CCL22 (expresada por las células de Langerhans), las cuales se unen al CCR4 (receptor de quemoquinas 4)<sup>58,59</sup>.

Los linfocitos se localizan alrededor de las células de Langerhans conformando los microabscesos de Pautrier. En etapas avanzadas de la enfermedad, el clon de lin-

citos T malignos pierden el epidermotropismo, invaden extensamente la dermis y posteriormente migran e invaden los ganglios linfáticos y la médula ósea<sup>58,59,60</sup>.

## Referencias

1. Castrillón L, Palma A, Padilla C. La función inmunológica de la piel. Dermatología Revista Mexicana. 2008;52:211-24.
2. Woodland D, Kohlmeier J. Migration, maintenance and recall of memory T cells in peripheral tissues. Nat Rev Immunol. 2009;9:153-61.
3. Sallusto F, Lanzavecchia A. Heterogeneity of CD41 memory T cells: Functional modules for tailored immunity. Eur J Immunol. 2009;39:2076-82.
4. Ebert L, Schaefer P, Moser B. Chemokine-mediated control of T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues. Molecular Immunology. 2005;42:799-809.
5. Oh ST, Schramme A, Tilgen W, Gutwein P, Reichrath J. Overexpression of CXCL16 in lesional psoriatic skin. Dermatoendocrinol. 2009;1:114-8.
6. Oostingh G, Schlickum S, Friedl P, Scho M. Impaired induction of adhesion molecule expression in immortalized endothelial cells leads to functional defects in dynamic interactions with lymphocytes. J Invest Dermatol. 2007;127:2253-8.
7. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, Carey W, Gratton D, Gulliver WP, et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. J Am Acad Dermatol. 2001;45:665-74.
8. Deane J, Hickey M. Molecular mechanisms of leukocyte trafficking in T-cell-mediated skin inflammation: Insights from intravital imaging. Expert Rev Mol Med. 2009;11:e25.
9. Schon MP, Zollner TM, Henning Boehncke. The Molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. J Invest Dermatol. 2003;121:951-62.
10. Wolf-Henning B. Lymphocyte homing to the skin. Immunology, immunopathology and therapeutic perspectives. New York: CRC Press; 2005. p. 29-52.
11. Wolf-Henning B. Lymphocyte homing to the skin. Immunology, immunopathology and therapeutic perspectives. New York: CRC press; 2005. p. 185-98.
12. Issekutz T. Inhibition of lymphocyte endothelial adhesion and *in vivo* lymphocyte migration to cutaneous inflammation by ta-3, a new monoclonal antibody to rat Ifa-ll. J Immunol. 1992;149:3394-402.
13. Ludwig R, Zollner T, Santoso S. Junctional adhesion molecules (JAM)-B and -C contribute to leukocyte extravasation to the skin and mediate cutaneous inflammation. J Invest Dermatol. 2005;125:969-76.
14. Bengtson P, Lundblad A, Larson G, Pahlsson P. Polymorphonuclear leukocytes from individuals carrying the G329A mutation in the (alpha) 1, 3-fucosyltransferase- VII gene (FUT7) roll on E-and P-selectins. J Immunol. 2002;169:3940-6.
15. Kubes P, Kerfoot SM. Leukocyte recruitment in the microcirculation: the rolling paradigm revisited. Leukocyte recruitment in the microcirculation: The rolling paradigm revisited. News Physiol Sci. 2001;1:76-80.

16. Dwir O, Steeber DA, Schwarz US, Camphausen RT, Kansas GS, Tedder TF, et al. L-selectin dimerization enhances tether formation to properly spaced ligand. *J Biol Chem.* 2002;277:21130-9.
17. Agace WW, Higgins JM, Sadasivan B, Brenner MB, Parker CM. T-lymphocyteepithelial-cell interactions: Integrin alpha (E) (CD103) beta (7), LEEP-CAM and chemokines. *Curr Opin Cell Biol.* 2000;12:563-8.
18. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines. A new classification system and their role in immunity. *Immunity.* 2000;12:121-7.
19. Berthod F, Germain L, Li H, XuW, Damour O, Auger FA. Collagen fibril network and elastic system remodeling in a reconstructed skin transplanted on nude mice. *Matrix Biol.* 2001;20:463-73.
20. Feigelson SW, Grabovsky V, Winter E, Chen LL, Pepinsky RB, Yednock T et al. The Src kinase p56 (lck) up-regulates VLA-4 integrin affinity. Implications for rapid spontaneous and chemokine triggered T cell adhesion to VCAM-1 and bronectin. *J Biol Chem.* 2001;276:13891-901.
21. Homey B, Wang W, Soto H, Buchanan ME, Wiesenborn A, Catron D et al. The orphan chemokine receptor G protein-coupled receptor-2 (GPR-2, CCR10) binds the skin-associated chemokine CCL27 (CTACK/ALP/ILC). *J Immunol.* 2000;164:3465-70.
22. Ferenczi K, Fuhlbrigge RC, Pinkus J, Pinkus GS, Kupper TS. Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2002;119:1405-10.
23. Ikegami-Kuzuhara A, Yoshinaka T, Ohmoto H, Inoue Y, Saito T. Therapeutic potential of a novel synthetic selectin blocker, OJ-R9188, in allergic dermatitis. *Br J Pharmacol.* 2001;134:1498-504.
24. Alon R, Feigelson S. From rolling to arrest on blood vessels: Leukocyte tap dancing on endothelial integrin ligands and chemokines at sub-second contacts. *Semin Immunol.* 2002;14:93-104.
25. Rottman JB, Smith TL, Ganley KG, Kikuchi T, Krueger JG. Potential role of the chemokine receptors CXCR3, CCR4, and the integrin αEβ7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Lab Invest.* 2001;81:335-47.
26. Smithson G, Rogers CE, Smith PL, Scheidegger EP, Petryniak B, Myers JT et al. Fuc-TVII is required for T helper 1 and T cytotoxic 1 lymphocyte selectin ligand expression and recruitment in inflammation, and together with Fuc-TIV regulates naive T cell trafficking to lymph nodes. *J Exp Med.* 2001;194:601-14.
27. Yu B, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Maeda S, Yanagihara Y, et al. Differential regulation of thymus- and activation-regulated chemokine induced by IL-4, IL-13, TNF-alpha and IFN-gamma in human keratinocytes and fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2002;30:29-35.
28. Anaya-Prado R, Ramos-Kelly JR, Toledo-Pereyra LH, Walsh J, Ward PA. Multiple selectin blockade with a small-molecule selectin inhibitor does not affect survival after a second inflammatory challenge with nonlethal LPS. *J Invest Surg.* 2002;15:171-80.
29. Grabbe S, Varga G, Beissert S, Steinert M, Pendl G, Seeliger S et al. b2 integrins are required for skin homing of primed T cells but not for priming naive T cells. *J Clin Invest.* 2002;109:183-92.
30. Hwang ST, Fitzhugh DJ. Aberrant expression of adhesion molecules by Sezary cells: Functional consequences under physiologic shear stress conditions. *J Invest Dermatol.* 2001;116:466-70.
31. Biedermann T, Schwarzer C, Lametschwandtner G, Thoma G, Carballido-Perrig N, Kund J, et al. Targeting CLA/E-selectin interactions prevents CCR4-mediated recruitment of human Th2 memory cells to human skin in vivo. *Eur J Immunol.* 2002;32:3171-80.
32. Issekutz AC, Issekutz TB. The role of E-selectin, P-selectin, and very late activation antigen-4 in T lymphocyte migration to dermal inflammation. *J Immunol.* 2002;168:1934-9.
33. Cinamon G, Grabovsky V, Winter E, Franitzka S, Feigelson S, Shamri R et al. Novel chemokine functions in lymphocyte migration through vascular endothelium under shear flow. *J Leukoc Biol.* 2001;69:860-6.
34. Asadullah K, Volk HD, Sterry W. Novel immunotherapies for psoriasis. *Trends Immunol.* 2002;23:47-53.
35. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulate chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:535-41.
36. Leonard WJ. TSLP: Finally in the limelight. *Nat Immunol.* 2002;3:605-7.
37. Ludwig RJ, Schultz JE, Weber C, Kaufmann R, Podda M, Zollner TM. Platelet activation in psoriasis: A possible link to inflammation? *J Invest Dermatol.* 2001;117:766.
38. Ley K. Functions of selectins. *Results Probl Cell Differ.* 2001;33:177-200.
39. Kunkel EJ, Butcher EC. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes. *Immunity.* 2002;16:1-4.
40. Mackay CR. Chemokines: Immunology's high impact factors. *Nat Immunol.* 2001;2:95-101.
41. Pauls K, Schön M, Kubitzka RC, Homey B, Wiesenborn A, Lehmann P et al. Role of integrin αE (CD103) β7 for tissue specific epidermal localization of CD8+ T lymphocytes. *J Invest Dermatol.* 2001;117:569-75.
42. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3:673-80.
43. Weninger W, Ulfman LH, Cheng G, Souchkova N, Quackenbush EJ, Lowe JB, et al. Specialized contributions by alpha (1,3) fucosyl transferase-IV and Fuc-TVII during leukocyte rolling in dermal microvessels. *Immunity.* 2000;12:665-76.
44. Khor SP, McCarthy K, DuPont M, Murray K, Timony G. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, allometry, and dose selection of rPSGL-Ig for phase I trial. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;293:618-24.
45. Olsen TS, Ley K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol.* 2002;283:7-28.

46. Takagi J, Erickson HP, Springer TA. C-terminal opening mimicks 'inside-out' activación of integrin alpha 5 beta 1. *Nat Struct Biol.* 2001;8:412-6.
47. Grabovsky V, Dwir O, Alon R. Endothelial chemokines destabilize L-selectin mediated lymphocyte rolling without inducing selectin shedding. *J Biol Chem.* 2002;277:20640-50.
48. Homey B, Alenius H, Muller A, Soto H, Bowman EP, Yuan W, et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell mediated skin inflammation. *Nat Med.* 2002;8:157-65.
49. Kunkel EJ, Boisvert J, Murphy K, Vierra MA, Genovese MC, Wardlaw AJ, et al. Expression of the chemokine receptors CCR4, CCR5, and CXCR3 by human tissue-infiltrating lymphocytes. *Am J Pathol.* 2002;160:347-55.
50. Zhao LC, Edgar JB, Dailey MO. Characterization of the rapid proteolytic shedding of murine L-selectin. *Dev Immunol.* 2001;8:267-77.
51. Soler D, Humphreys TL, Spinola SM, Campbell JJ. CCR4 versus CCR10 in human cutaneous TH lymphocyte tracking. *Blood.* 2002;101:1677-82.
52. Onufre JJ, Horuk R. Chemokines, chemokine receptors and small-molecule antagonists: Recent developments. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23:459-67.
53. Owen C. Chemokine receptors in airway disease: Which receptors to target? *Pulm Pharmacol Ther.* 2001;14:193-202.
54. Kuschert GS, Coulin F, Power CA, Proudfoot AE, Hubbard RE, Hoogwerf AJ, et al. Glycosaminoglycans interact selectively with chemokines and modulate receptor binding and cellular responses. *Biochemistry.* 1999;38:12959-68.
55. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Eng J Med* 1999;341:1817-28.
56. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005;352:2314-24.
57. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113: 1664-75.
58. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;143:854-59.
59. Girardi M, Edelson RL. Cutaneous T-cell lymphoma: pathogenesis and treatment. *Oncology* 2000;14:1061-70.
60. Yusuf-Makagiansar H, Anderson ME, Yakoviera TV, Murray JS, Siahaan TJ. Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to inflammation and autoimmune diseases. *Med Res Rev* 2002;2:146-67.