

# Expresión y distribución de moléculas de adhesión en la nefritis tubulointersticial aguda medicamentosa y en otras enfermedades renales

A. Molina, T. Bricio, A. Martín y F. Mampaso

Sección de Inmunopatología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

## Introducción

La adhesión celular y los mecanismos de reconocimiento se encuentran entre los requerimientos más básicos para la evolución de organismos pluricelulares. La organización de las células animales en tejidos diferenciados se postula que depende de interacciones, tanto célula-célula como célula-matriz extracelular. La localización de las células, en principio, puede realizarse a través de estas interacciones, que regularían la adherencia, y gradientes quimiotácticos que dirigirían la migración celular. Este principio básico de la biología opera del mismo modo en las células del sistema inmune, que dependen de interacciones de este tipo para su activación y respuesta directa ante una infección. La regulación de la adhesión se hace así muy importante, ya que las células del sistema inmune deben circular como células no adherentes, tanto en sangre como en linfa, y ser células adherentes en los tejidos. En presencia de un antígeno extraño deben ser capaces de congregarse en ganglios, atravesar las barreras que constituyen el endotelio y la membrana basal, agregarse en los sitios de infección y adherirse a las células portadoras del antígeno extraño.

Hay tres familias de moléculas de adhesión que median las interacciones célula-célula y célula-matriz: 1) la familia de las integrinas; 2) la superfamilia de las inmunoglobulinas, y 3) las selectinas (fig. 1).

Las integrinas son receptores de superficie celular compuestas de dos cadenas polipeptídicas (alfa y beta). Estos receptores de adhesión se dividen a su vez en subfamilias que tienen en común la cadena beta y una cadena alfa variable. Típicamente se clasifican en tres subfamilias (beta 1, beta 2 y beta 3) (tabla I). En este trabajo

nos centraremos en dos de estas subfamilias, las integrinas beta 1 y las beta 2. Las integrinas beta 1 o proteínas VLA (*very late antigens*) están compuestas por una cadena beta 1 (130 kDa) y una cadena alfa variable. Las beta 2 son las integrinas leucocitarias (Leu-CAMs) y están constituidas por tres miembros (LFA-1, Mac-1 y p150,95), formadas por una cadena beta 2 (95 kDa) y una cadena alfa. Entre las moléculas de adhesión pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas destacan los ligandos de algunas de las integrinas, como ICAM-1, ICAM-2 y VCAM-1, y otras moléculas como CD2 (LFA-2) y LFA-3 (tabla I). Por último, la familia de las selectinas, que están implicadas predominantemente en la interacción de linfocitos y neutrófilos con el endotelio vascular, está formada por tres miembros (tabla I); GMP-140 (CD62), ELAM-1 y MEL-14 (actualmente se ha propuesto denominarlas P-selectina, E-selectina y L-selectina, respectivamente<sup>1</sup>).

## Estructura de las moléculas de adhesión

Las integrinas son proteínas integrales de membrana constituidas por un heterodímero alfa-beta, con pesos moleculares que oscilan entre 95 y 200 kDa. La estructura de cada subunidad es la típica de las proteínas de membrana: un dominio extracelular largo, un dominio transmembrana y un dominio citoplásmico corto<sup>2,3</sup>.

Las cadenas alfa de las integrinas se han dividido en dos grupos: las subunidades alfa con dominio I y las que sufren cortes proteolíticos y posterior unión por medio de un puente disulfuro intracatenario. Al primer grupo pertenecen las integrinas leucocitarias (beta 2) y al segundo grupo las proteínas VLA (beta 1), aunque hay excepciones, como alfa 1 y alfa 2, que poseen el dominio I típico de las integrinas beta 2. El dominio I (dominio interactivo) es una secuencia de 200 aminoácidos (aas) que se cree confiere especificidad a las integrinas leucocitarias, del mismo modo que la secuencia tripeptídica RGD (arginina-glicina-aspartato) es el sitio específico de unión para el ligando de alguna de las integrinas beta 1 y de todas las

Correspondencia: Dr. F. Mampaso.  
Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar, km 9,100.  
28034 Madrid.

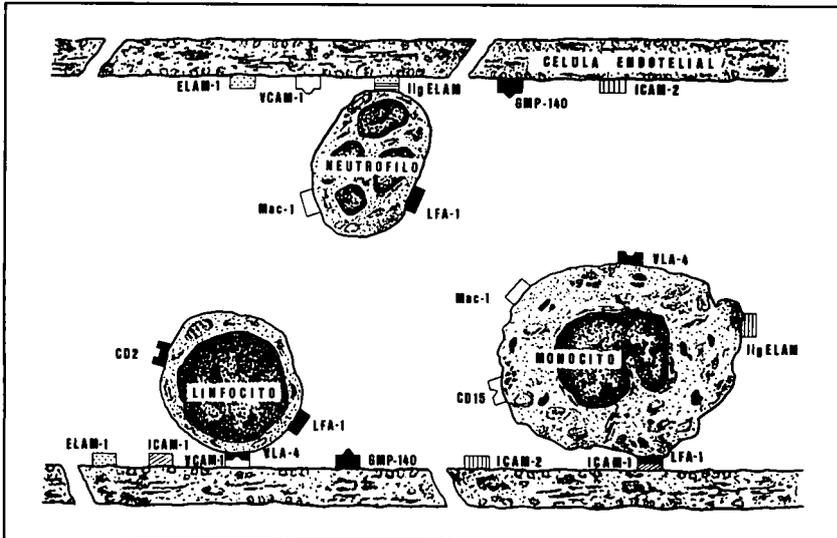


Fig. 1.—Representación gráfica del sistema de interacción entre leucocitos y endotelio vascular.

citoadhesinas (beta 3) responsables de la agregación plaquetaria.

Un aspecto común de las cadenas alfa es la localización en su dominio extracelular de tres o cuatro sitios de unión para cationes divalentes y la existencia de lugares potenciales para la N-glicosilación (unión de azúcares) que aparece en ambas cadenas y antes de ser transportadas como moléculas maduras a la superficie celular.

Las moléculas de adhesión pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas tienen en común un mismo elemento repetitivo típico de las inmunoglobulinas: un dominio formado por 90-100 aminoácidos y unido por un puente disulfuro intracatenario. Estos dominios están formados por estructuras beta laminar antiparalelas<sup>4</sup>.

Un aspecto interesante de las moléculas de adhesión pertenecientes a esta superfamilia, que no encontramos

Tabla 1. Expresión y función de las moléculas de adhesión

Familia	Receptor	Expres. (no leuc. *)	Expres. (leuc. °)	Ligando **	Función primaria
Integrinas	VLA-1 ( $\alpha 1\beta 1$ )	F, MB	LT, LB	LM, CO	Morfogénesis y cicatrización
	VLA-2 ( $\alpha 2\beta 1$ )	P, F, EN, EP	LT	LM, CO	
	VLA-3 ( $\alpha 3\beta 1$ )	EP, F		FN, LM, CO	
	VLA-4 ( $\alpha 4\beta 1$ )	CN, F	LT, LB, M, LGG	FN, VCAM-1,?	
	VLA-5 ( $\alpha 5\beta 1$ )	F, EN, EP, P	LT, TM	FN	
	VLA-6 ( $\alpha 6\beta 1$ )	P	LT	LM	
	LFA-1 ( $\alpha L\beta 2$ )		LT, LB, M, G	ICAM-1,2	Adhesión de células inmunes
	Mac-1 ( $\alpha M\beta 2$ )		M, G	C3bi, FX, FB	
	p150,95 ( $\alpha X\beta 2$ )		M, G	C3bi?	
	gpIIb/IIIa ( $\alpha IIb\beta 3$ )	P		FB, FN, vWF	
VNR ( $\alpha v\beta 3$ )	EN	M, LB	VN, FB, vWF, TB	Morfogénesis y cicatrización	
Inmunoglobulinas	ICAM-1	EN	LT, LB	LFA-1, Mac-1	Adhesión leuc. a EN activado Colaboración actividad <i>killer</i> LT
	ICAM-2	EN		LFA-1	
	VCAM-1 (INCAM-110)	EN activado		VLA-4	
	CD2 (LFA-2)		LT, NK	LFA-3	
	LFA-3	Amplia	CPA	CD2	
Selectinas	ELAM-1	EN activado		Ligando ELAM?	Adhesión de leuc. a EN activado
	GMP-140	EN y P activados		CD15, LNFIll	
	Mel-14		N, LT	?	

\* F: fibroblastos; MB: asociado a membrana basal; P: plaquetas; EN: célula endotelial; EP: célula epitelial; CN: cresta neural, melanocitos.

° LT: linfocitos T; LB: linfocitos B; M: monocitos; LGG: linfocitos granulares grandes; TM: timocitos; G: granulocitos; NK: células *natural killer*; CPA: célula presentadora de antígeno; N: neutrófilo.

\*\* LM: laminina; CO: colágeno; FN: fibronectina; FX: factor X; FB: fibrinógeno; vWF: factor von Willebrand; TB: trombospondina; LNFIll: lactosa-n-fucopentosa III.

en otros miembros como inmunoglobulinas o moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, es que estas últimas siempre presentan un número par de dominios, mientras que moléculas como ICAM-1 tienen un número impar (un total de cinco). Los tres dominios intermedios de esta molécula tienen un puente disulfuro, pero el primero y último tienen dos. ICAM-2, que se une al mismo receptor que ICAM-1 (LFA-1), tiene dos únicos dominios, uno de ellos con dos puentes. VCAM-1, ligando de VLA-4, está formado por seis dominios y el del extremo N-terminal posee dos puentes disulfuro. Por último, CD2 y LFA-3, receptor y ligando, tienen dos dominios cada uno y sólo uno de ellos está unido covalentemente con dos puentes disulfuro para CD2 y con tres para LFA-3. El extremo citoplásmico de CD2 es inusual, ya que posee una región rica en aminoácidos básicos (histidina y prolina). Por otra parte, LFA-3 tiene dos isoformas, productos de procesamientos distintos del ARN mensajero. Una forma se ancla a la membrana por una cola glicofosfatidil inositol y la otra tiene un segmento transmembrana clásico. Ambas isoformas son totalmente activas en la adhesión CD2-dependiente, pero su significado funcional no se conoce aún.

Las selectinas, que en un principio se conocían como receptores *homing*, tienen la misma estructura básica consistente en un extremo N-terminal homólogo a lectina y que es el responsable del reconocimiento de azúcares de otras proteínas de la superficie celular, que constituyen su ligando. A continuación tienen un dominio homólogo al factor de crecimiento epidérmico (secuencia de 34-40 aas), seguido por una secuencia homóloga al factor regulador de complemento, que se encuentra en muchas otras moléculas, y que constituye un elemento repetitivo: dos veces en Mel-14 (L-selectina), seis veces en ELAM-1 (E-selectina) y nueve en GMP-140 (P-selectina)<sup>4</sup>.

### Función de las moléculas de adhesión

La LFA-1 es una molécula expresada en leucocitos (al igual que el resto de Leu-CAMs) que media la adhesión celular en un amplio espectro de interacciones de células inmunes a través de la unión a sus ligandos ICAM-1 e ICAM-2 (pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas)<sup>3-5</sup>. Entre las funciones leucocitarias que median esta interacción se pueden incluir la respuesta T cooperadora y de linfocitos B, la actividad *killer* de los linfocitos, así como la citotoxicidad antígeno-dependiente mediada por los monocitos y granulocitos y la adherencia de los leucocitos a células endoteliales, fibroblastos y células epiteliales. La localización de los linfocitos en órganos linfoides, sitios de inflamación y rechazo; depende de su interacción específica con el endotelio vascular. Una vía de interacción la proporciona LFA-1 a través de la unión a sus ligandos (ICAMs); media, por tanto, la adhesión de los linfocitos a las células endoteliales, esencial para su entrada en los tejidos. En los lugares de inflamación, en los que se produce una importante extravasación de linfoci-

tos, se ha podido comprobar que hay un gran aumento de la expresión de ICAM-1. La adhesión dependiente de LFA-1 a las células endoteliales está mediada por ICAM-1 en un tercio de los casos y en dos tercios por ICAM-2. Sin embargo, en las células endoteliales estimuladas se observa un aumento de la expresión de ICAM-1 y no de ICAM-2. La adherencia de los linfocitos T y linfoblastos al endotelio se lleva a cabo tanto por una vía LFA-1-dependiente como LFA-1-independiente. La misma estimulación que aumenta una vía aumenta también la alternativa, LFA-1-independiente (vía VLA-4/VCAM-1). El papel de la LFA-1 es también esencial en la adhesión de los linfocitos a las vénulas de endotelio alto de los órganos linfoides, lugares muy importantes en el trasiego de linfocitos. La LFA-1 traduce una señal desde el interior de la célula al exterior, pero también internaliza una señal que proporciona información al linfocito T de su ambiente e influye en la activación y diferenciación de éstos.

Un tema muy importante, y sobre el que se ha postulado mucho, es la regulación que controla la adhesión/separación de las células a través de receptores de adhesión/ligando. LFA-1/ICAM muestra una regulación tanto a corto como a largo plazo a través de LFA-1 e ICAM-1, respectivamente. El mecanismo de adhesión LFA-1/ICAM-1 tiene la capacidad de regular tanto la adhesión antígeno-dependiente como la entrada de linfocitos en los lugares de inflamación.

La primera función que se descubrió de Mac-1<sup>5</sup> fue su capacidad de unirse a eritrocitos cubiertos con C3bi. Mac-1 sería el equivalente al receptor del complemento tipo 3, por lo que también recibe el nombre de CR3. Mac-1, por tanto, puede mediar la fagocitosis y la lisis de eritrocitos, o de las células diana, cubiertos con C3bi. Pero Mac-1 también juega un importante papel en las interacciones adhesivas de las células mieloides. La agregación de neutrófilos, por ejemplo, es inhibida por anticuerpos Mac-1 y no por AcMo LFA-1. Del mismo modo, Mac-1 también está implicado en la quimiotaxis de los neutrófilos y monocitos, así como de la adherencia a monocapas de endotelio y epitelio.

Al igual que Mac-1, p150,95 tiene actividad para unirse a C3bi, por lo que también se ha denominado CR4<sup>5</sup>; probablemente tiene también un papel como proteína de adhesión general. Así, con un AcMo para p150,95 se puede inhibir parcialmente la adhesión de neutrófilos a sustratos. Los estudios orientados a conocer las funciones de esta molécula de adhesión son hasta ahora muy contradictorios.

Las proteínas VLA constituyen la subfamilia de integritas receptores de componentes de la matriz extracelular (MEC), principalmente fibronectina, colágeno y laminina<sup>2,6</sup>. La expresión de las proteínas VLA es distinta para cada uno de los heterodímeros alfa-beta y depende, igualmente, de que se trate de poblaciones de leucocitos en reposo o activados. De esta forma, tras la activación de linfocitos T, los niveles de VLA-1 y VLA-2 aumentan lentamente con el tiempo; VLA-3 también aumenta, pero en

menor medida, y VLA-4 se mantiene elevada. Por otro lado, VLA-5 aumenta su expresión en poblaciones de células activadas y VLA-6 disminuye.

En general, excepto posiblemente para los granulocitos, la conclusión del análisis de las proteínas VLA en leucocitos en reposo y activados es que estas células están dotadas de una diversidad de integrinas beta 1 que permite predecir su adhesión a una gran variedad de ligandos reconocidos por estas proteínas. En cuanto a su significado funcional, se baraja la hipótesis de que algunas de estas integrinas (por ejemplo, VLA-4, VLA-5 y VLA-6 en linfocitos T y monocitos y VLA-4 en linfocitos B) facilitarían la extravasación y migración a través del tejido, y que otras integrinas, como VLA-1 y VLA-2, fueran cobrando importancia durante o después de dicha activación.

Los miembros de la subfamilia de integrinas VLA representan la clase predominante de integrinas receptores de la MEC en los linfocitos. Cada una de las integrinas VLA media la adhesión de al menos una de las tres glicoproteínas mayoritarias de la MEC (fibronectina, colágeno y laminina); además, cada ligando es reconocido por más de una VLA; sin embargo, se observa especificidad en la unión del ligando a cada una de las integrinas. De esta forma, aunque VLA-1 y VLA-2 son receptores de colágeno en otros tipos celulares, sólo VLA-3 media la interacción de los linfocitos a colágeno.

La proteína VLA-5 en los linfocitos es idéntica al receptor clásico de fibronectina. Este receptor reconoce la secuencia RGD de este constituyente de la matriz extracelular. El tripéptido RGD se ha demostrado que es crítico para el reconocimiento mediado por integrinas de varios ligandos de la MEC.

VLA-4 es también un receptor de la fibronectina, pero sin embargo no reconoce la secuencia RGD, sino otra secuencia distinta (CS-1). VLA-4 y VLA-5 median la unión a fibronectina de linfocitos T y células NK (*natural killer*); sin embargo, la unión de los linfocitos B está mediada únicamente por VLA-4, lo que posiblemente signifique que la unión a fibronectina sea funcionalmente distinta para los linfocitos B. Por otro lado, VLA-6 es un receptor de laminina para plaquetas y linfocitos T.

En cuanto a la regulación de las interacciones linfocito/MEC, los estudios realizados demuestran que es un proceso dinámico con capacidad para regularse no sólo a nivel de receptor, sino también del ligando de la MEC. Aunque la adhesión de muchos tipos celulares a los componentes de la MEC es constitutiva, en el caso de los linfocitos, esta adhesión es mínima a pesar de la existencia de una expresión relevante de receptores en la superficie celular. Al activar los linfocitos T, por ejemplo con ésteres de forbol, se observa una adhesión fuerte a fibronectina y laminina. Este cambio que se observa en la adhesión de linfocitos T a fibronectina y laminina no conlleva ningún cambio en la expresión en superficie de VLA-4, VLA-5 y VLA-6, lo que hace pensar en cambios cualitativos en las proteínas VLA ya existentes en la superficie celular de los linfocitos en reposo. Podría ocurrir que la activación

de la célula T regulara la función de las integrinas VLA, bien por medio de un cambio conformacional o provocando «microagrupamientos» de estos receptores en la superficie de la célula T.

Funcionalmente el efecto de la MEC sobre los linfocitos se podría clasificar en tres categorías: migración, reconocimiento y transducción de la señal y diferenciación. Los linfocitos migran a través de tejidos atravesando el endotelio vascular y la membrana basal, pero también puede ocurrir el proceso inverso, la salida de linfocitos desde el tejido a los vasos linfáticos. Durante la migración en tejido, los linfocitos se adhieren a los componentes de la MEC. Por ejemplo, la laminina es el componente principal de la membrana basal, por lo que la adhesión a laminina mediada por VLA-6 será crítica en la migración a través de la membrana basal. La adhesión de linfocitos T a la MEC mediada por VLAs probablemente es importante también a la hora de inmovilizar linfocitos activados en el sitio donde tiene lugar una respuesta inmune.

En cuanto al reconocimiento y traducción de la señal en los linfocitos, es ciertamente relevante la estructura de las integrinas VLA. De esta forma, al poseer un dominio extracelular que contiene el sitio de unión a los componentes de la MEC, un dominio transmembrana y un dominio citoplásmico en contacto con el citoesqueleto, es fácil suponer que constituyen verdaderas vías de comunicación entre el exterior y el interior celular. A nivel de diferenciación linfocítica, el significado es el mismo, ya que constituyen un medio de comunicación entre la célula en diferenciación y el microambiente en el que se va a desarrollar ésta (ya sea médula ósea o timo).

Hay que destacar el papel de VLA-4, no como receptor de fibronectina, sino como molécula de adhesión capaz de mediar la interacción célula-célula<sup>4</sup>. Esta importante función de VLA-4 se la proporciona su capacidad para unirse a otra molécula de adhesión perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, VCAM-1 (INCAM-110), molécula de adhesión celular inducible. VLA-4 se expresa en linfocitos en reposo y en los monocitos. VCAM-1 es inducido por mediadores inflamatorios en el endotelio y presenta una cinética similar a ICAM-1. La interacción VLA-4/VCAM-1 proporciona un segundo mecanismo de interacción linfocito-endotelio diferente a la vía LFA-1/ICAM. Ambas vías parecen ser independientes y se ha confirmado gracias a una deficiencia congénita que afecta a las integrinas beta 2 (deficiencia en la adhesión leucocitaria) y no a VLA-4. De esta forma se ha podido comprobar que los linfocitos de estos individuos mantienen la capacidad de migrar a través del endotelio a los sitios de inflamación vía VLA-4/VCAM-1.

CD2 (LFA-2) es un miembro de la familia de las inmunoglobulinas que se expresa en los linfocitos T y que interacciona con otra molécula de adhesión perteneciente a la misma familia (LFA-3)<sup>7</sup>. Si bloqueamos la interacción CD2/LFA-3 con AcMo para cualquiera de ellas conseguiremos inhibir la actividad *killer* de los linfocitos T. LFA-3 se expresa, entre otros muchos tipos celulares, en los eri-

trocitos, por lo que se cree que el complejo CD2/LFA-3 está implicado en la formación de rosetas. CD2 únicamente es capaz de interactuar con LFA-3 si el linfocito T está activado, lo que parece ser debido a la regulación de la carga negativa de la superficie del linfocito T, cuyo principal responsable es el ácido siálico. Las cargas negativas provocan repulsión entre las células, lo que parece estar reducido en los linfocitos T activados. La interacción CD2/LFA-3 puede contribuir de esta forma a aumentar de 4-30 veces la respuesta inmune.

Las selectinas son tres moléculas que ayudan a regular la unión de leucocitos a endotelio en lugares de inflamación<sup>4</sup>. ELAM-1 es una selectina que se expresa en endotelios estimulados con agentes inflamatorios y media así la adhesión de neutrófilos al endotelio activado por vía distinta de ICAMs e integrinas leucocitarias. Mel-14 también contribuye a la migración de neutrófilos a los lugares de inflamación, si bien esta molécula no se expresa en el endotelio, sino en neutrófilos y en linfocitos. Ambas moléculas de adhesión funcionan en pasos previos a la unión de los neutrófilos al endotelio, antes de que tenga lugar la migración transendotelial, en donde intervendrían vías de adhesión distintas, como LFA-1/ICAM o VLA-4/VCAM-1. La tercera selectina, GMP-140 (CD62), se almacena en gránulos alfa de plaquetas y en cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, y son rápidamente movilizados a la superficie de estas células tras su activación, donde mediarán la adhesión de los neutrófilos y monocitos.

### Expresión de moléculas de adhesión en tejido renal humano

*Riñón normal:* Los estudios realizados mediante la utilización de marcadores monoclonales específicos muestran que la subunidad beta 1 de la familia de las integrinas se localiza tanto en glomérulos como en el intersticio renal<sup>8</sup>. Kerjaschki y cols.<sup>9</sup> confirman posteriormente que dentro de esta subunidad beta 1, la VLA-5 (el receptor específico de la fibronectina) se localiza, a nivel glomerular, preferentemente en mesangio y en las paredes capilares glomerulares. Más recientemente, Cosio y cols.<sup>10</sup> evalúan la distribución de los componentes VLA-1/VLA-5 de esta subunidad beta 1 y observan que VLA-3 es la molécula de adhesión predominante en el glomérulo renal. La localización de VLA-3 en el mesangio, y particularmente en el endotelio y podocitos, sugiere que esta proteína juega un papel determinante en la adhesión de estas dos últimas células a la membrana basal glomerular. En este mismo estudio, estos autores observan que VLA-1 se localiza exclusivamente en mesangio y de forma focal, siendo negativos los hallazgos para VLA-2 y VLA-4. Finalmente, se confirma que VLA-5, el receptor específico para fibronectina, se localiza tanto en células mesangiales como endoteliales. Creemos podría ser de interés, y en base a los estudios realizados en nuestro laboratorio, la observación de que la molécula VLA-1, además de localizarse en el mesangio, lo hace con un grado variable de intensidad en el intersticio renal (fig. 2) (datos no publicados). También he-

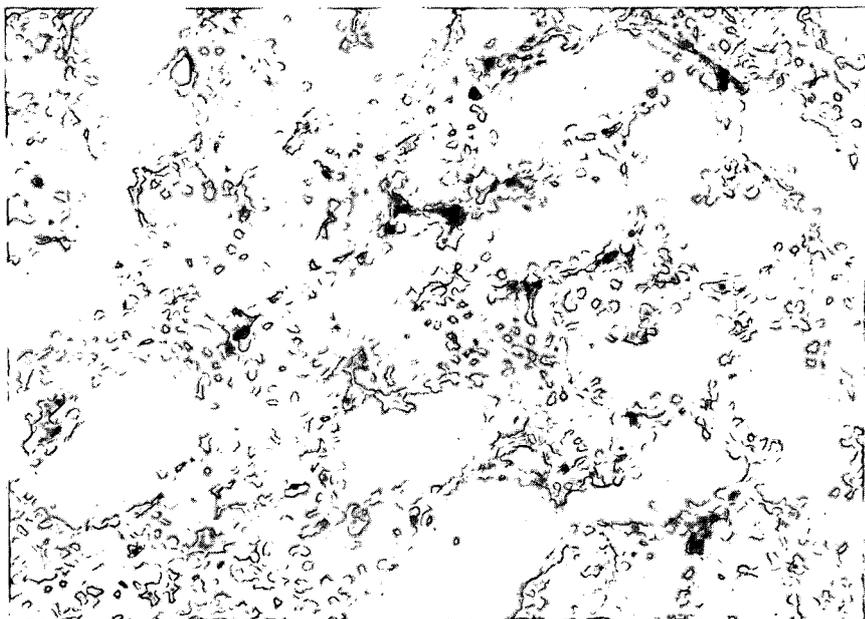


Fig. 2.—Tejido renal normal mostrando positividad para VLA-1 en el endotelio (inmunofosfatasa  $\times 200$ ).

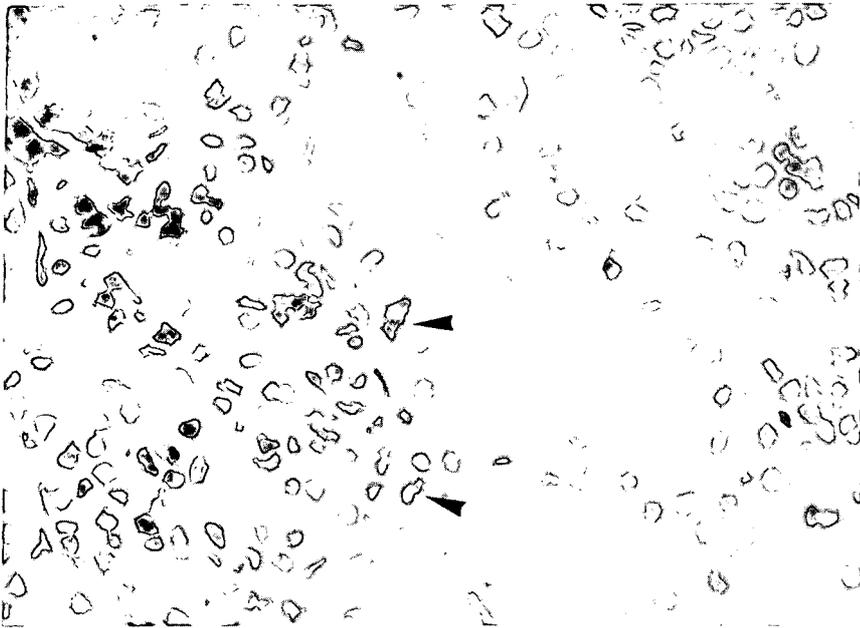


Fig. 3.—El mismo tejido renal expresando proteína VLA-4 (flechas) en macrófagos tisulares y células dendríticas (inmunofosfataza  $\times 250$ ).

mos constatado que VLA-4 se expresa de forma focal en el epitelio tubular, así como en células (macrófagos tisulares y células dendríticas) y matriz de intersticio renal (figura 3)<sup>11</sup>.

En tejido renal humano normal, la subunidad beta 2 de la familia de las integrinas se detecta en las células hematopoyéticas circulantes, así como en los macrófagos tisulares y en células dendríticas<sup>12</sup>.

Entre las moléculas de adhesión incluidas en el grupo de la superfamilia de las inmunoglobulinas, ICAM-1 (figura 4) e ICAM-2 se expresan en los endotelios de la vascularización renal, incluyendo capilares glomerulares e intertubulares<sup>13</sup>. LFA-2 se puede detectar en los linfocitos T circulantes, mientras que VCAM-1, al ser una molécula inducible tras su activación mediante interferón gamma, IL-1 y TNF (fig. 5), no se expresa en condiciones fisiológicas<sup>14</sup>.

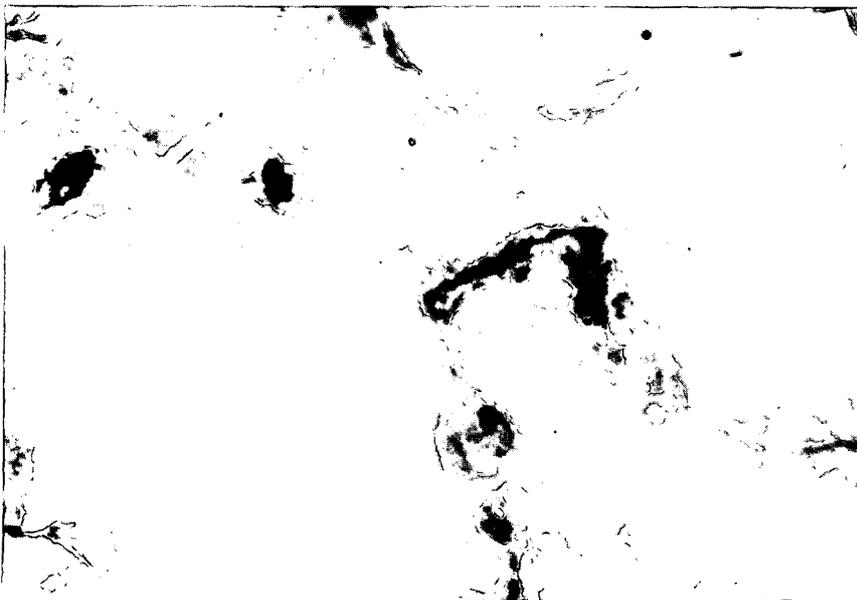


Fig. 4.—Expresión de moléculas ICAM-1 en la microcirculación renal normal (inmunofosfataza  $\times 450$ ).

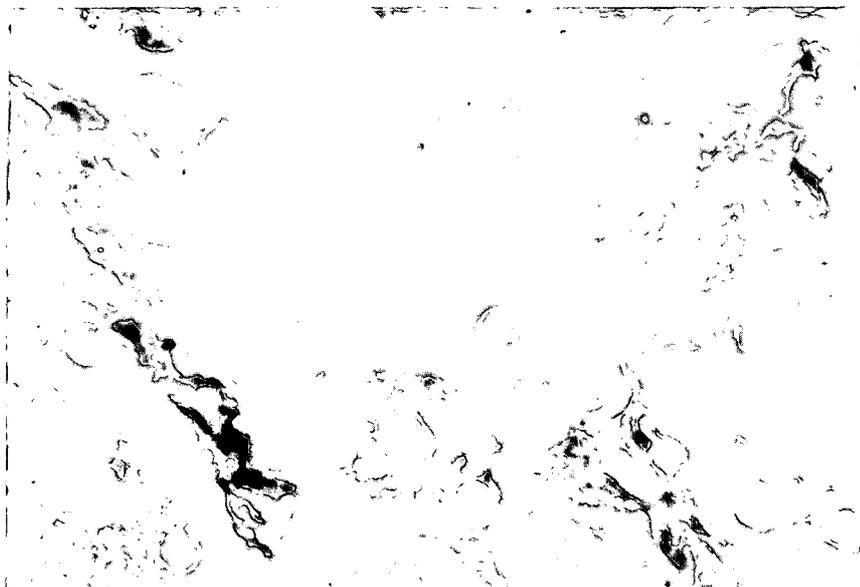


Fig. 5.—Expresión anómala de moléculas VCAM-1 en los capilares endoteliales en el rechazo renal (inmunofosfatasa  $\times$  600).

Igualmente, entre las moléculas de adhesión denominadas selectinas, ELAM-1 solamente se expresa en endotelios activados en el seno de una respuesta inflamatoria<sup>15</sup>.

**Enfermedades renales:** Recientemente han aparecido en la literatura diversos trabajos en los que se demuestra la expresión de moléculas de adhesión en el seno de diferentes enfermedades renales, incluyendo: glomerulonefritis, nefritis tubulointersticiales y el rechazo renal.

**Glomerulonefritis:** Kerjaschki y cols.<sup>9</sup> observan un discreto aumento de la expresión de VLA-5 en el mesangio en las glomerulonefritis membranoproliferativas, nefropatía IgA y enfermedad de Goodpasture. Por el contrario, no encuentra diferencias en la expresión de esta molécula de adhesión en casos de cambios mínimos, esclerosis focal y segmentaria y síndrome de Alport. Recientemente, Muller y cols.<sup>16</sup> estudiaron la expresión de ICAM-1 en diferentes formas de glomerulonefritis, correlacionando dicha expresión con la expresión anómala de antígenos de clase II en las células del epitelio del túbulo renal. Estos autores encuentran que en el 3 % de las glomerulonefritis en las que no se asociaba un infiltrado celular intersticial existía una expresión anómala de ICAM-1 en el epitelio tubular. Sin embargo, esta expresión anómala de ICAM-1 en el epitelio tubular alcanzaba cifras de hasta el 50 % cuando existía una infiltración del intersticio por células hematopoyéticas. En ambas situaciones, la expresión anómala de ICAM se correlacionaba con la expresión, asimismo anómala, de antígenos de clase II en el epitelio tubular. Estos autores sugieren un papel de las células del epitelio tubular activadas en la presentación de antígeno y en el daño renal mediado por células, facilitado por la expresión de moléculas de adhesión.

**Nefritis tubulointersticiales:** Dentro de este grupo de enfermedades renales, las nefritis tubulointersticiales de

origen medicamentoso constituyen una entidad clinicopatológica que cada vez se sospecha y diagnostica con mayor frecuencia. Aunque los mecanismos patogénicos responsables no son conocidos completamente, numerosos autores han sugerido un papel importante de la respuesta celular inmune en el desarrollo de esta enfermedad<sup>17,18</sup>. Nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar la expresión de los receptores de superficie celular LFA-1 y VLA-4, así como sus respectivos ligandos, ICAM-1 y VCAM-1, en biopsias renales de 10 pacientes con historia reciente de ingesta medicamentosa y fracaso renal agudo. Los anticuerpos monoclonales específicos para dichas moléculas de adhesión proceden del laboratorio del doctor Sánchez-Madrid. Hemos observado que el 95 y el 50 % del componente celular intersticial expresaba moléculas LFA-1 y VLA-4, respectivamente. No constatamos una diferencia sustantiva en la expresión de ICAM-1 en el endotelio vascular en los casos de nefritis tubulointersticiales al compararlo con controles de tejido renal normal. En ninguno de nuestros casos se evidencia expresión anómala de ICAM-1 en el epitelio tubular. Sin embargo, VCAM-1, que es el ligando de la molécula VLA-4, mostró en todos los casos una expresión anómala intensa, tanto en el endotelio vascular como en el 30 % del epitelio del túbulo renal. Estos resultados indican que el componente celular intersticial en este tipo de lesión renal parece estar facilitado por ambos mecanismos de adhesión celular, es decir, vía LFA-1/ICAM-1 y VLA-4/VCAM-1 (manuscrito en preparación).

**Rechazo renal:** La observación de que anticuerpos anti-LFA-1 previenen el rechazo del injerto sugiere que las moléculas de adhesión leucocitarias pueden desarrollar un importante papel en los mecanismos de rechazo. En un trabajo reciente, Bishop y cols.<sup>19</sup> demuestran una ex-

presión anómala de ICAM-1 por el epitelio tubular durante el curso del rechazo renal, sugiriendo que la adhesión de los linfocitos a las células del túbulo renal está mediada preferentemente por la interacción LFA-1/ICAM-1, y que la expresión anómala concomitante de antígenos de clase II durante el rechazo haría al epitelio tubular más vulnerable a la acción de las células inmunes efectoras.

### Bibliografía

1. Bevilacqua M, Butcher E, Furie Barbara, Furie Bruce, Gallatin M, Gimbrone M, Harlan J, Kishimoto K, Lasky L, McEver R, Paulson J, Rosen S, Seed B, Siegelman M, Springer T, Stoolman L, Tedder T, Varki A, Wagner D, Weissman I y Zimmerman G: Selectins: A family of adhesion receptors. *Cell*, 67:233, 1991.
2. Hemler ME: VLA proteins in the integrin family: structures, function, and their role on leukocytes. *Ann Rev Immunol*, 8:365-400, 1990.
3. Larson RS y Springer TA: Structure and function of leukocyte integrins. *Immunological Rev*, 114:181-217, 1990.
4. Springer TA: Adhesion receptor of the immune system. *Nature*, 346:425-434, 1990.
5. Kishimoto TK, Larson RS, Corbi AL, Dustin ML, Stauton DE y Springer TA: The leukocyte integrins. *Adv Immunol*, 46:149-182, 1989.
6. Shimizu Y y Shaw S: Lymphocyte interactions with extracellular matrix. *FASEB J*, 5:2292-2299, 1991.
7. Dustin ML y Springer TA: Role of lymphocyte adhesion receptors in transient informations and cell locomotion. *Ann Rev Immunol*, 9:27-66, 1991.
8. De Strooper B, Van der Schueren B, Jaspers M, Saison M, Spaepen M, Van Leuven F, Van der Berghe H y Cassiman JJ: Distribution of the  $\beta_1$  subgroup of the integrins in human cells and tissues. *J Histochem Cytochem*, 37:299-307, 1989.
9. Kerjaschki D, Ojha PP, Susani M, Horvat R, Binder S, Hovorka A, Hillemanns P y Pytela R: A  $\beta_1$ -integrin receptor for fibronectin in human kidney glomeruli. *Am J Pathol*, 134:481-489, 1989.
10. Cosio FG, Sedmark DD y Nahman NS Jr: Cellular receptors for matrix proteins in normal human kidney and human mesangial cells. *Kidney Int*, 38:886-895, 1990.
11. Molina A, Mampaso F, Bricio T, Alvarez V, Liaño F y Sánchez-Madrid F: Expresión de moléculas de adhesión en la nefritis tubulointersticial medicamentosa. *Inmunología*, 10 (Suppl. 10):7-8 (abstract), 1991.
12. Springer TA, Dustin ML, Kishimoto TK y Marlin SD: The lymphocyte function-associated LFA-1, CD2 and LFA-3 molecules: Cells adhesion receptors of the immune system. *Ann Rev Immunol*, 5:223-252, 1987.
13. Rothelin R, Dustin ML, Marlin SD y Springer TA: A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *J Immunol*, 137:1270-1274, 1986.
14. Elice MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luowskyi S, Hemler ME y Lobb R: VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell*, 6:577-584, 1990.
15. Rice GE, Munro JM, Corless C y Bevilacqua MP: Vascular and non-vascular expression of ICAM-110. A target for mononuclear leukocyte adhesion in normal and inflamed human tissues. *Am J Pathol*, 138:385-393, 1991.
16. Muller GA, Markovic-Lipovski J y Muller CA: Intercellular adhesion molecule-1 expression in human kidneys with glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 36:203-208, 1991.
17. Cheng HF, Nolasco F, Cameron JS, Hildreth G, Neild G y Hartley B: HLA-DR display by renal tubular epithelium and phenotype of infiltrate in interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 4:205-215, 1989.
18. Giménez A y Mampaso F: Characterization of inflammatory cells in drug-induced tubulointerstitial nephritis. *Nephron*, 43:239-240, 1986.
19. Bishop GA y Hall BM: Expression of leukocyte and lymphocyte adhesion molecules in the human kidney. *Kidney Int*, 36:1078-1085, 1989.