

Espondiloartropatías y las moléculas de adhesión

Dra. ALICIA ORDUZ M.

Bacterióloga Rotante Hospital Militar Central (HMC). Laboratorio de Inmunología H.M.C.

Dr. CARLOS ALBERTO CAÑAS D.

Residente de Reumatología – Unidad de Reumatología Hospital San Juan de Dios – Universidad Nacional de Colombia – Santa Fe de Bogotá.

Dra. LUZ MABEL AVILA P.

Bacterióloga Laboratorio de Inmunorreumatología Hospital Militar Central – Santafé de Bogotá.

Dr. ANTONIO IGLESIAS G.

Profesor Asociado – Unidad de Reumatología Hospital San Juan de Dios – Universidad Nacional de Colombia – Santa Fe de Bogotá

Dr. RAFAELVALLE O.

Jefe Servicio de Reumatología – Hospital Militar Central.

Introducción

Las espondiloartropatías (EAS) son un amplio grupo de enfermedades reumáticas que comparten varias características clínicas comunes, y se diferencian entre ellas por determinados compromisos particulares en órganos blancos. En el grupo de las EAS se incluyen la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reiter, artritis reactivas, artritis psoriática, la espondiloartropatía no diferenciada y las artropatías enteropáticas⁽¹⁾. Las investigaciones realizadas con relación a la etiopatogenia de estas entidades, indican que existen unos mecanismos comunes, en los cuales ciertas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), como el grupo de las HLA-B27 y un factor exógeno de tipo microbiano están directamente implicados⁽²⁾. Una mayor participación de uno u otro factor se presentan en cada patología. En la Espondilitis Anquilosante por ejemplo, parece tener mas importancia el factor genético que el inductor de tipo microbiano. Por el contrario en las Artritis Reactivas, la naturaleza del agente “artritogénico” es posiblemente más importante que la base genética⁽¹⁾. La expresión final de estos eventos es la generación de un proceso inflamatorio cuyo blanco principal es el tejido osteoarticular.

La participación de las moléculas de adhesión en los procesos inflamatorios se va acla-

rando, y se entiende que su expresión a nivel de las células inflamatorias y el endotelio vascular son necesarias para el desarrollo de dicha reacción⁽³⁾. La medición de estas moléculas en los tejidos y a nivel circulante, van generando una mejor comprensión de la patogénesis, y su posible papel en la práctica clínica como marcadores de actividad de las enfermedades⁽⁴⁾.

El papel que juegan las moléculas de adhesión en las reacciones inflamatorias que se aprecian en las EAS es motivo de recientes y futuras investigaciones, que ayudarán a la mejor comprensión de éstas entidades.

Patogénesis de las espondiloartropatías

Factores Genéticos:

Los estudios encaminados a estudiar la participación de factores genéticos en las EAS, se centra principalmente en el papel que se desempeñan las moléculas del CMH tipo I. Brewerton en 1973, informa la asociación que existe entre la molécula HLA B27 y la espondilitis anquilosante⁽⁵⁾. Desde entonces se han informado 11 variables de esta proteína que tienen relación posiblemente con la distribución racial-geográfica⁽⁶⁾. Así la B2701 y la B2710 se asocian con la presentación de la enfermedad en caucásicos, B2703 con la población negra africana (Gambia), B2704 y B2706 con orientales, B2705 con una distribución similar entre raza blanca y amarilla⁽⁶⁻⁷⁾. Así también se ha notado que no existe una relación positiva con la B2707 y la B2711⁽⁶⁻⁷⁾. Pero la asociación más importante es con determinadas secuencias de aminoácidos presente entre los residuos 72 y 77 de la subunidad α -1 de la HLA B27, la cual está presente en las variables mas relacionadas con la

enfermedad. La secuencia más estudiada es la QTDRED, la cual se ha conocido como un "péptido artritrogénico"⁽⁸⁾. Schwimmbek en 1987 informa la existencia de la misma secuencia de aminoácidos en la posición 188 – 193 de la enzima Nitrogenasa de la *Klebsiella pneumoniae* K43, microorganismo asociado con la entidad desde 1976 según las descripciones de Ebringer⁽⁹⁾. Estos hallazgos plantean la posibilidad de que la presencia de dicha secuencia peptídica en ambos organismos desencadena en el huésped una reacción inmunológica por mimetismo molecular. El péptido artritrogénico también fue localizado por Lipsky (1989), en un plásmido de la *Shigella flexnerii*⁽¹⁾. Como los plásmidos son intercambiados, se plantea además que pueden ser expresados en diferentes "bacterias o clamidias artritrogénicas" (*Salmonella*, *Campilobacter*, *Yersinia*, *Clamidia*, etc.)⁽¹⁾.

Otro factor genético observado es el polimorfismo de las proteasas LMP2 y LMP7, que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes que cursan con uveítis⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Mecanismos inmunológicos:

Aunque un fenómeno autoinmune parece posible en las EAS, es decir que exista una reactividad inmune contra un autoantígeno, hay mayor evidencia para pensar que se trata de una respuesta a un antígeno exógeno. Por estudios de microscopía inmunoelectrónica, se detectan antígenos de *Yersinia* y estructuras bacterianas en el citoplasma de fagocitos del líquido sinovial (de polimorfonucleares de la fase aguda, y de mononucleares de la fase crónica)⁽¹²⁾. Se postula además que estos agentes pueden localizarse lejos de las articulaciones, por ejemplo en el intestino o en la vía biliar, situación en la cual habría una reactividad a distancia donde sería importante la participación de las moléculas de adhesión, cuya expresión podría tener un patrón similar en el tracto digestivo y en las articulaciones⁽¹³⁾. También se puede pensar en una reacción relacionada con mimetismo molecular⁽⁷⁾.

El reclutamiento de linfocitos T (LT) activados (CD45RO+) en la articulación, sin relación con los LT que se encuentran en la periferia, hacen presumir de la existencia de una reactividad localizada muy específica, situación que apoyaría aún más las teorías inmunológicas antes citadas⁽¹⁴⁾.

El perfil de citoquinas ha sido valorado en las EAS para entender tanto la patogénesis, como las posibles implicaciones en las intervenciones terapéuticas. Los niveles séricos de interleuquina-6 y de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) son más altos en los casos con EAS en fase activa que en los controles sanos o pacientes inactivos⁽¹⁵⁾. Estos niveles son menos elevados que los observados en AR activa. Otro marcador serológico estudiado es el factor estimulante angiogénico de las células endoteliales (ESAF), cuyos altos niveles se correlacionan con el desarrollo de sacroilitis y entesopatías⁽¹⁶⁾. Se presume que la activación local angiogénica es importante en la génesis de los fenómenos entesopáticos.

Reacción inflamatoria en las espondiloartropatías

En las EAS se pueden afectar por reacción inflamatoria las cápsulas articulares y los ligamentos intracapsulares de las grandes articulaciones sinoviales (diartrodiales), de las cartilaginosas como los discos intervertebrales, articulaciones manubrioesternales y sínfisis púbica, así como las inserciones ligamentosas de ciertos procesos espinosos de las vértebras, cresta iliaca, trocánteres, patela, calcáneo y clavícula. En su fase inicial se presenta una inflamación que lleva fenómenos erosivos a nivel óseo. Microscópicamente se demuestra infiltración por linfocitos y células plasmáticas. Estos fenómenos son seguidos por una cicatrización con neoformación ósea, donde participan como antes se mencionó péptidos angiogénicos. Este proceso cicatrizal en el caso por ejemplo de la espondilitis anquilosante lleva a la neoformación ósea la cual es la causa de los espolones (ej.: a

nivel calcáneo) y sindesmofitos que al final llevan a la fusión intervertebral o la anquilosis de las sacroiliacas y de articulaciones no espinales (ej.: caderas)⁽¹⁷⁾.

En las articulaciones sinoviales (diartrodiales), se observan cambios histopatológicos similares a los de la artritis reumatoidea. Hay una proliferación vellosa del tejido sinovial e hiperplasia de los sinoviocitos con ocasional formación de células multinucleadas. Acompañando la proliferación sinovial se observa una infiltración linfoplasmocitaria. La formación de agregados linfocitarios de tipo nodular es menos frecuente que en artritis reumatoidea. La proporción de las subpoblaciones de LT y de macrófagos HLA-DR+ no difiere en la artritis reumatoidea. El proceso cicatrizal antes mencionado si es diferente a dicha entidad encontrándose una tendencia a la formación de tejido fibroso y óseo que lleva a la anquilosis articular⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

Es de anotar que en la espondilitis anquilosante también se puede afectar la válvula aórtica con igual hallazgo histopatológico: reacción linfocitaria y tendencia a la fibrosis⁽¹⁷⁾.

Las moléculas de adhesión y la inflamación

La inflamación es caracterizada por el acúmulo de leucocitos y otras células mesenquimatosas en sitios donde se presentan diferentes tipos de lesión tisular o el desarrollo de procesos infecciosos. Una reacción inflamatoria crónica en ausencia de un factor desencadenante o microorganismo, se presenta en las llamadas enfermedades autoinmunes dentro de las cuales se encuentran por ejemplo la artritis reumatoidea o las EAS. El reciente conocimiento de las moléculas que gobiernan la atracción hacia determinado sitio de las células inflamatorias, su adherencia al endotelio regional y su posterior migración a los tejidos tiene una gran importancia para el entendimiento de cómo se generan estas enfermedades, y cómo podemos modificar con los tratamientos estas alteraciones⁽³⁾.

Moléculas de adhesión:

Son moléculas encargadas de la unión entre dos células, o entre una célula y componentes del tejido conectivo extracelular. Se han agrupado en tres grupos: selectinas, integrinas y miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Las selectinas:

Inicialmente fueron relacionadas con la adhesión de linfocitos de los nódulos linfáticos periféricos⁽²⁰⁾. Son las moléculas encargadas del "rolling" o rodamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial⁽²¹⁾. Comprenden tres proteínas: La selectina L (CD62L), que se expresa en los leucocitos (linfocitos, monocitos, granulocitos), la selectina E (CD62E, molécula de adhesión leucocitaria endotelial o ELAM-1) en las células endoteliales y la selectina P (CD62P) en las plaquetas, las células endoteliales y los megacariocitos⁽²²⁾. Son proteínas compuestas de cuatro tipos de dominios: uno del tipo "lectina C" que está en el extremo libre de la molécula, varios del tipo "factor de crecimiento epidérmico" (seis en la E, dos en la L y nueve en la P) que se localizan en el intermedio de la fracción extracelular, uno del tipo "proteína reguladora del complemento" que se continúa con el dominio transmembranal y una cola terminal carboxilo intracelular⁽²³⁾.

La selectina P se encontró inicialmente en las plaquetas a nivel intracelular, dentro de los gránulos secretorios que se expresan en la superficie durante su activación. Posteriormente, también se identificó en las células endoteliales en los cuerpos de Wiebel Palade. Una vez en la membrana, la selectina P interacciona con sus ligandos como son algunas glicoproteínas portadoras de sialilatos, como la denominada sialil Lewis, y el CD15⁽²³⁻²⁴⁾.

La selectina E se expresa en las células endoteliales activadas por la IL-1 o el TNF- α ⁽³⁾. Reconoce a través de su dominio lectina C ligandos con oligosacáridos Lewis y sialil-Lewis (la ausencia de sialil-Lewis en la superficie de los neutrófilos genera un rodamiento defectuo-

so cuya manifestación clínica es la presencia de infecciones recurrentes)⁽²⁴⁾. La selectina E se encuentra en concentraciones altas en los procesos inflamatorios de la piel y de la membrana sinovial. Participa en la adhesión de neutrófilos, monocitos y algunas poblaciones de linfocitos T con células endoteliales venulares. La glicoproteína de membrana CLA-1 (cutaneous lymphocytic antigen-1), que se encuentra en la superficie de algunos linfocitos, también ha sido informada como un ligando de la selectina E⁽²⁵⁾.

La selectina L se expresa en la mayoría de los linfocitos, neutrófilos y monocitos⁽³⁾. Tiene como ligando Gly-CAM, CD34 y MadCAM-1, expresados en células linfoides de las mucosas y en células endoteliales. El Gly-CAM (Glycan Cell Adhesion Molecule), forma parte de un complejo molecular de mucina que transporta Glicano. El CD34 es una molécula parecida a la sialomucina (sialomucin-like). La MadCAM (Mucosal Vascular Adressin Cell Adhesión Molecule-1) es una adresina y puede unirse también a otras moléculas como la integrina α 4- β 7, y se expresa principalmente en las células endoteliales de tejido linfático asociado con mucosas⁽²²⁾.

Un resumen de las selectinas y sus ligandos mas importantes se indican en la tabla 1.

Las Integrinas

Son heterodímeros compuestos de una cadena alfa y otra beta. Se han descrito 20 proteínas de este tipo, resultantes de la combinación de 14 formas de cadenas alfa y 8 de cadenas beta. Se agrupan en 8 subfamilias, denomina-

das: β 1, β 2, β 3, β 4, β 5, β 6, β 7 y β 8 integrinas. Las más importantes desde el punto de vista de la inflamación son las β 1, β 2, β 3 y β 7^(22, 26).

β 1 Integrinas: También conocidas como moléculas VLA (Very Late Activation), porque fueron identificadas por primera vez en linfocitos T estimulados in vitro por períodos de dos a cuatro semanas. Luego se encontraron estas moléculas en todos los tipos de leucocitos excepto los neutrófilos. Medían la unión de dichas células a componentes de la matriz extracelular (fibronectina, colágeno, laminina y vitronectina). La VLA-4 que se ha encontrado en los linfocitos y monocitos se une además a VCAM-1 (Vascular Cell Adhesión Molecules-1), de las células endoteliales activadas por citoquinas⁽⁴⁾.

Participan además en el proceso de migración leucocitaria. Al actuar con sus ligandos se generan señales intracelulares que determinan cambios en la morfología celular y regulación de la expresión de genes (por ejemplo de ligandos)⁽⁴⁾.

β 2 Integrinas: Se han descrito en este grupo tres moléculas, que comparten la misma cadena beta (CD18), se diferencian en su cadena alfa (CD11a, CD11b y CD11c), y se denominan respectivamente: LFA-1, Mac-1 y gp 150/95. La LFA-1 se encuentra en linfocitos, monocitos y macrófagos, e interactúa con tres ligandos: ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3 (ICAM: Intercellular Adhesión Molecule-1), moléculas de las superfamilias de las inmunoglobulinas. La Mac-1 se une al ICAM-1, al fibrinógeno y es además receptor del complemento (CR3). La

Tabla 1. Selectinas, su localización y ligandos más importantes

SELECTINA	NOMBRE ALTERNO	LOCALIZACION	LIGANDO
L-selectina	LAM-1, CD62L	Leucocitos	GlyCAM, CD34, MadCAM-1
E-selectina	ELAM-1, CD62E	Célula endotelial	Sialyl-Lewis, CLA
P-selectina	PADGEM, CD62P	Célula endotelial, plaquetas	Sialyl-Lewis, Lig de select P-1

Tabla 2. Integrinas, su localización, ligandos más importantes y función.

SUBFAMILIA β1			
MOLECULA	EXPRESION	LIGANDO	FUNCION
CD49a/CD29 VLA-1	Todos los leucocitos excepto el neutrófilo	Colágeno Laminina	Adhesión
CD49b/CD29 VLA-2	Linfocito B Monocitos	Colágeno Laminina	Adhesión
CD49c/CD29 VLA-3	Linfocito B	Fibronectina Laminina	Adhesión
CD49d/CD29 VLA-4	Linfocito T	Fibronectina VCAM-1	Adhesión Activación
CD49e/CD29 VLA-5	Monocitos, linfocitos y plaquetas	Fibronectina	Adhesión Activación
CD49f/CD29 VLA-6	Monocitos, linfocitos y plaquetas	Laminina	Adhesión
SUBFAMILIA β2			
CD11a/CD18 LFA-1	Linfocito T, linfocito B, Monocito, granulocitos	ICAM-1 ICAM-2 ICAM-3	Adhesión Activación
CD11b/ CD18 Mac-1	Monocito, granulocitos	ICAM-1 C3b Fibrinógeno	Adhesión Activación
CD11c/CD18 p150/95	Monocito, granulocitos	C3bi Fibrinógeno	Adhesión Activación
SUBFAMILIA β3 Glicoproteínas I, II y III de adhesión y agregación plaquetarias			
SUBFAMILIA β7 β 7 α 4 (L-PAM-1)			
	Leucocitos de tejido linfoide intestinal	MadCAM VCAM-1 Fibronectina	Adhesión Activación

gp 150/95 también se une al fibrinógeno y la fracción C3bi del complemento⁽²³⁾.

Una mutación en el gen que codifica para CD18 genera el síndrome de deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD), la cual se caracteriza por infecciones recurrentes bacterianas y por hongos. En estos pacientes los neutrófilos y monocitos no se adhieren ni migran a través de las células endoteliales, aunque su rodamiento es normal⁽²⁷⁾.

β 3 Integrinas: Hacen parte de este grupo moléculas de adhesión plaquetaria y el receptor para la vitronectina.

β 7 Integrinas: Se expresan en leucocitos localizados en el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal. Estas moléculas dirigen la migración hacia las placas de Peyer, al interactuar con el ligando MadCAM, que es expresado en el endotelio de vénulas postcapilares. Una de éstas moléculas, la β 7 α 4 (L-PAM-1), se une además al VCAM-1 y la fibronectina⁽¹³⁾.

En la tabla 2 se indican las integrinas, el sitio donde se expresan, sus ligandos más importantes y su función.

Superfamilia de las inmunoglobulinas:

El tercer grupo de las moléculas de adhesión son proteínas que característicamente poseen una o más regiones o dominios de inmunoglobulinas, que consiste en una asa donde hay un puente disulfuro. Existen 7 miembros de esta familia que tienen bastante importancia en la inflamación: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, PECAM-1, MadCAM y el CD44⁽²³⁾.

ICAM-1. Se expresa en las células endoteliales activadas, y es ligando de las integrinas leucocitarias. Mediadores de la respuesta inflamatoria como las citocinas, inducen una mayor expresión de ICAM-1 en las células endoteliales y otras células como fibroblastos queratinocitos etc. Los ligandos del ICAM-1 son la LFA-1 y la Mac-1. Puede medirse en forma circulante.

ICAM-2. Se expresa en células endoteliales y linfocitos no activados. Su principal ligando es la LFA-1. Su expresión no aumenta en presencia de mediadores de la respuesta inflamatoria. No existe en forma soluble.

ICAM-3. Se expresa en las células linfoides y en las células endoteliales activadas. Su ligando al igual que las ICAM-2 es solamente las LFA-1.

VCAM-1. Se aumenta drásticamente en presencia de citocinas mediadoras de la respuesta inflamatoria. Al unirse a sus ligandos VLA-4 y α 4- β 7, favorece la interacción selectiva de linfocitos y monocitos con las células endoteliales, facilitando la diapédesis, o paso de leucocitos a los tejidos a través del endotelio. La VCAM-1 también se expresa en células dendríticas, algunos macrófagos, células del sinovio y precursores de células de músculo esquelético.

La presentación del VCAM en la superficie celular, se realiza más tardíamente en los procesos inflamatorios, y está más implicado en la infiltración linfocitaria de la fase crónica. Hoy en día se implica además en la génesis de la aterosclerosis. Se puede medir esta molécula a nivel sanguíneo.

PECAM-1 (CD31). Está involucrada también en la trans migración de los linfocitos a través de las células endoteliales venulares.

MadCAM-1. Se expresa principalmente en las células endoteliales de los tejidos linfoides de las mucosas. Su ligando es la selectina L.

El CD44. Es un receptor del ácido hialurónico y del colágeno. Parece que participa en los fenómenos de metástasis de células tumorales. Se encuentran principalmente en linfocitos, monocitos, neutrófilos y células endoteliales^(13, 22-23).

En la tabla 3 se resumen las moléculas más importantes de la superfamilia de las inmunoglobulinas, su localización, ligandos más importantes y función.

Tabla 3. Superfamilia de las inmunoglobulinas, su localización, ligandos más importantes y función.

MOLECULA	EXPRESION	LIGANDO	FUNCION
CD2	Linfocito T, NK	LFA-3 CD59	Adhesión Activación
CD4	Linfocito T	MCMH-II	Adhesión Activación
CD8	Linfocito T	MCMH-I	Adhesión Activación
CD28	Linfocito T	B7-1 (CD80) B7-2 (CD86)	Activación
CD31	Linfocitos	CD31	Activación?
PECAM-1	Plaquetas Cel. Endoteliales		
CD54 ICAM-1	Amplia	LFA-1 Mac-1	Adhesión Activación
CD102 ICAM-2	Cel. Endoteliales Linfocitos	LFA-1	Adhesión Activación
CD50 ICAM-3	Cel. Endoteliales Linfocitos	LFA-1	Adhesión Activación
CD106 VCAM-1	Cel. Endoteliales Macrófagos	VLA-4 L-PAM-1	Adhesión Activación
Mad CAM-1	Cel. Endoteliales	Selectinas L L-PAM-1	Adhesión Activación

Patogénesis de la inflamación y su relación con las moléculas de adhesión:

Hasta hace relativamente poco, solo las sustancias quimioatrayentes como ciertas fracciones del complemento, o ciertos péptidos de origen microbiano, eran los responsables del llamado y la infiltración de las células inflamatorias

en los tejidos. Hoy en día este conocimiento es mucho más amplio y se incluyen diferentes tipos de “moléculas de adhesión”, las cuales se expresan tanto en los leucocitos como en las células endoteliales, ya sea en forma constitucional como inducida. Varias citoquinas son importantes mediadores de la activación y poste-

rior expresión en la membrana celular de dichas moléculas. Por ejemplo: el leucocito que está circulando cumpliendo una función de patrullaje es activado por citoquinas circulantes, que se liberaron en un sitio distante, generándose cambios en el citoesqueleto y expresándose algunos tipos de moléculas de adhesión como es la selectina L que determina el "rolling", o rodamiento del leucocito por la superficie endotelial⁽²¹⁾. A su vez en la célula endotelial también se expresa un ligando para dicha molécula como es el GlyCAM-1. El leucocito se dirige a su blanco por el llamado "gradiente quimioatractivo"⁽²⁸⁾. Una vez en el sitio de la inflamación, dichas células que están en movimiento se detienen como consecuencia de otros procesos que determinan la expresión de otras moléculas de adhesión como pueden ser la $\beta 2$ Integrinas y la LFA-1, la cual se une con su ligando en el endotelio, el ICAM-1, fijándose en forma más fuerte la célula inflamatoria con el endotelio y algunas formas de tejido conectivo con la matriz extracelular que puede estar expuesto⁽³⁾. Se inician en este momento otros cambios estructurales que permiten el paso hacia el tejido a través del espacio intercelular endotelial (diapedesis). En estos procesos participan varias citoquinas liberadas como consecuencia de la reacción inflamatoria. Ya en su posición final el granulocito o monocito, se transforman en células liberadoras de mediadoras de la inflamación generando más quimioatracción y daño en las células del tejido blanco y de su matriz extracelular. En esta posición la expresión de moléculas como la CD44 que se una al tejido extracelular es importante para su permanencia, y detener su migración⁽²⁹⁾.

El conocimiento de estas moléculas, además de mejorar la comprensión de la inflamación a nivel molecular, ha servido para ayudar a entender el mecanismo de acción de varios medicamentos antirreumáticos. Por ejemplo se sabe que los corticoesteroides, los antiinflamatorios no esteroideos, las sales de oro, el metotrexate y la colchicina, actúan en parte inhibiendo dichas moléculas de adhesión.

Moléculas de adhesión en enfermedades inflamatorias articulares

La enfermedad donde más se ha estudiado la presencia y acción de las moléculas de adhesión, es la AR, donde se ha podido valorar el efecto inductor de las citoquinas tales como el TNF- α y la IL-1, su expresión a nivel de la membrana sinovial, del líquido sinovial y a nivel periférico. El papel de estas moléculas en la patogénesis de la AR, está relacionado con: 1. Unión de las células inflamatorias (macrófagos, linfocitos, polimorfonucleares) al endotelio sinovial, 2. Migración trasendotelial de dichas células inflamatorias hacia el sinovio, 3. y su permanencia por unión a sinoviocitos y matrix extracelular, 4. Participación en la activación celular cuando se lleva a cabo presentación antigénica, jugando un papel de coestimuladoras (interacción $\alpha L\beta 2/ICAM-1$), 5- posible actividad angiogénica de algunas de ellas (ej: VCAM, E-selectina), y 6.- Su liberación a nivel circulante que podría tener un efecto a nivel sistémico⁽²⁹⁾.

Posible papel de las moléculas de adhesión en la patogénesis de las EAS

Una forma de explicar el por qué determinadas células inflamatorias se concentran en un tejido u órgano, se debe a la expresión endotelial "regional" de moléculas de adhesión. Hasta antes de conocer estas proteínas, la infiltración de una célula inflamatoria se creía que era debido solamente a la presencia de un antígeno en el sitio de la reacción. Se ha postulado la presencia de una reacción cruzada de tipo secundario por la similitud de un antígeno exógeno con uno endógeno⁽¹⁾. Con el descubrimiento de que la expresión de las moléculas de adhesión se presenta en determinados tejidos u órganos, se puede también explicar como en un sitio distante de donde se encuentra un antígeno que motiva una respuesta inflamatoria, se pue-

de presentar también dicha reacción, sin aislarse en el tejido blanco de la reacción el antígeno implicado. Los hallazgos de investigaciones recientes, demuestran que en la reacción primaria pueden liberarse o activarse células inflamatorias que tienen moléculas de adhesión cuyos ligandos se encuentran dispersos en diferentes sitios. Eventos de este tipo se postulan que están presentes en la génesis de las "artritis reactivas"⁽¹³⁾.

Con respecto a las EAS, los informes de la literatura relacionados con la participación de las moléculas de adhesión en la patogénesis son escasos, y hacen parte de estudios conjuntos con otras enfermedades como la AR, donde el número de casos con las enfermedades que nos ocupa son pequeños, no permitiéndose realizar un análisis de los datos obtenidos.

Un estudio realizado por Salmi y col.⁽¹³⁾ da una luz importante para el entendimiento de la patogénesis a través de éstos mecanismos. Se conoce que en los humanos los linfocitos que se activan en los tejidos linfáticos asociados al intestino pueden circular y localizarse en los nódulos linfáticos periféricos, la piel y la sinovial inflamada. Esta localización depende de su adherencia a las células endoteliales, participando en este caso diferentes tipos de ligandos. Aislado linfocitos de la lámina propia del intestino humano, se estudió *in vitro* el reconocimiento que hacen de células endoteliales derivadas de otros tejidos, encontrando su capacidad de unión con endotelio de las mucosas y de la sinovial. El mecanismo molecular de esta especificidad de localización de dichos linfocitos activados, depende de las integrinas LPAM-1 ($\alpha 4/\beta 7$), VLA-4 ($\alpha 4/\beta 1$) y el LFA-1, cuyos ligandos a nivel endotelial serían el MadCAM-1 para el primero, el VCAM-1 para el segundo y los ICAM 1,2 y 3 para el tercero respectivamente. La reacción más fuerte se presentó con el LPAM-1. Esta capacidad dual de los linfoblastos mucosos pueden ayudar a explicar la patogénesis de las artritis reactivas que son frecuentemente asociadas con enfermedades inflamatorias e infecciosas del intestino^(13, 29).

Las moléculas de adhesión como índice de actividad de la enfermedad

En las artropatías inflamatorias se ha observado un incremento de las moléculas de adhesión tanto en el tejido como en el líquido sinovial. También están aumentadas las llamadas formas "solubles" de dichas moléculas que circulan en la sangre y también incrementan sus niveles, condición que podría ser útil en el futuro para evaluar la actividad de la enfermedad. En el LES, la AR y las vasculitis, la medición de dichos niveles circulantes podrían ser utilizados para tal fin. Por ejemplo en el LES, hay una elevación de los niveles de VCAM-1⁽³⁰⁾, en la AR también se eleva esta molécula, y cuando hay asociación con vasculitis, se presenta también un incremento marcado de la ICAM-3. En el caso de las vasculitis aumenta la E selectina y el VCAM-1⁽³²⁾.

Un estudio realizado por Salmi y col. dan una luz importante para el entendimiento de la patogénesis a través de éstos mecanismos. Todos estos estudios y el conocimiento exacto del papel de las moléculas de adhesión en EAS pueden en un futuro identificar el grado de actividad y alternativas terapéuticas.

Conclusiones

Las EAS tienen una patogénesis relacionada con una base genética relacionada al antígeno HLA-B27, postulándose la existencia de una reacción inmune cruzada con antígenos exógenos de etiología microbiana, evidenciándose por ejemplo que presentan en común un péptido artritogénico. Sin embargo estos fenómenos no lo explican todo. Recientemente con el conocimiento de las moléculas que participan en la adhesión entre los leucocitos y el endotelio, se ha ampliado el entendimiento de su papel en las reacciones inflamatorias. La expresión tisular de estas moléculas de adhesión, sus niveles transcelulares y sanguíneos, se empiezan a asociar con el grado de actividad de una enfermedad inflamatoria determinada. Es importante además la comprensión de

cómo ligandos endoteliales se expresan "regionalmente", hecho que podría explicar la selectividad del daño inmunológico. Se empiezan a conocer estudios a nivel molecular de estas interacciones que podrían presentarse en las EAS. Sin embargo el conocimiento es escaso aún. Se deben plantear estudios para conocer mejor qué tipo de moléculas de adhesión se expresan mejor en el tejido sinovial de los pacientes con espondilitis anquilosante y artritis reactivas, además de conocer mejor sobre los niveles de estas moléculas a nivel del líquido sinovial y la sangre en los diferentes estadios de dichas enfermedades. El conocimiento de estos fenómenos podría contribuir al desarrollo de nuevas teorías con respecto a la patogénesis, marcadores de actividad y mecanismos de acción de los medicamentos entre otros.

Referencias

- Careless D.J., Inman R.D. Etiopathogenesis of reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Curr Op Rheum.* 1995; 7: 290-298.
- Rubin C.A., Amos C.Z., Wade J., Martin JR., Bale S.J., Little A.H., Gladman DD, Bonney G., Rubenstein JD, Siminovitch K.A., Investigating the genetic basis for ankylosing spondylitis: Linkage studies with the major compatibility complex. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1212-1220.
- Cronstein BN, Weissmann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 147-157.
- Etzioni A. Adhesion molecules – Their role in Health and disease. *Pediatr Res* 1996; 39:191-198.
- Brewerton DA, Caffrey M., Hart F.D., Ankylosing spondylitis and HLA B27. *Lancet* 1973; 1: 904-908.
- Asimkhan M. Spondyloarthropathies-spondyloarthropathies (Editorial review). *Curr Op Rheum* 1966; 8: 267-268.
- Avila M, Gomez P, Rios R, Vélez P, Iglesias A, Valle R. Aspectos inmunológicos de las espondiloartropatías seronegativas (EAS). *Rev Col Reumatol* 1994; 1: 90-100.
- Yu David TS., Choo Y, Schaack T. Molecular Mimicry in HLA-B27 related Arthritis. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 581-591.
- Schimmbeck PL., Michael BA., Oldstone MD. Molecular mimicry between Human Leukocyte Antigen B27 and Klebsiella. *Am J. Med* 1988, (sup 6A): 51-53.
- Westman P, Partanen J, Leirisalo-Repo M, Koskimies S. Tap1 and Tap2 polymorphism in HLA B27 positive. Subpopulations. No allelic differences in Ankylosing and Reactive Arthritis. *Human Immunology* 1995; 44: 236-342.
- Burney RD., Pile KD., Gibson K., Calin A., Kennedy CG., Sinnot PJ., Powis SH., Wordsworth P. Analysis of the MCH class II encoded components of the HLA class I antigen processing pathway in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 58-60.
- Merilahti R, Pelliniemi L.J., Soderstrom KO., Von Essen R, Simila A., Toivanen A. Electron microscopy and immunolabelling of Yersinia antigens in human synovial fluid cells. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12: 255-259.
- Salmi M. Andrew DP., Butcher EC., Jalkanen S. Dual binding capacity of mucosal immunoblasts to mucosal and synovial endothelium in human. Dissection of the Molecular Mechanism. *J Exp. Med* 1995; 181: 137-149.
- Braun J., Grolms M., Distler A., Sieper J. The specific antibacterial proliferation of reactive arthritis synovial T cells is not due to their higher proportion of CD45 RO+ cells compared to peripheral blood. *J Rheumatol* 1994; 21: 1702-1707.
- Grafacos J., Collado A., Filella X., Samarti R., Canefe J., Llana J., Molena R., Ballesta A., Muñoz Gomez J. Serum cytokines (IL-6, TNF a, IL-1b, and IFN-γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;13: 175-180.
- Jones PBB, Makki R.J, Weiss JB. Endothelial cell stimulating angiogenesis factor: a new biological marker for disease activity in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 332-335.
- Vernon- Roberts B. Ankylosing spondylitis: pathology. En *Rheumatology*. John H Klippel-Paul A Dieppe (eds) 1994 Mosby. 3: 28.1- 3: 28.6.
- Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 213-223.
- Cawley MID, Chalmers TM, Kellgren JH., Ball J. Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 345-358.
- Gallatin M, St Jhon TP, Sieglman M., Reichert R, Butcher EC., Weissman IL. Lymphocyte homing receptors. *Cell* 1986; 44: 673-680.

21. Ley K, Gaetgens P, Kennie C, Singer MS, Lasky L.A, Rosen SD. Lectin-like cell adhesion molecule 1 mediates leukocyte rolling mesenteric venules in vivo. *Blood* 1991; 77:2553-2555.
22. Carlos TM., Harlan JM. Leukocytes-Endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84:2068-2101.
23. González-Amaro R, Portales-Pérez DP, Baranda L., Sánchez-Madrid F. Antígenos de diferenciación leucocitaria. *Rev Mex, Reumat.* 1996; 11: 42-51.
24. Mc Ever RP., Beckstead JH., Moore KL., Marshall-Carlson L, Bainton DF. GMP-140, a platelet α -granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies. *J Clin Invest* 1989; 84: 92-98.
25. Berg. EL. Robinson MK., Mansson O., Butcher EC., Magnani JL. A carbohydrate domain common to both sialyl Le (a) and sialyl Le (x) is recognized by the endothelial cell leukocyte adhesion molecule ELAM-1. *J Biol Chem* 1991; 266: 14869-14872.
26. Smyth SS, Juneckis CC, Parise LV. Regulation of vascular integrins. *Blood* 1993; 81: 2827-2835.
27. Sligh JE., Hurwihz MY, Zhu C, Anderson DC, Beauder AL. An initiation condon mutation in CD18 in association with the moderate phenotype of leukocyte adhesion deficiency. *J Biol Chem.* 1992; 267: 714-718.
28. Messadi DV. Pober JS, Fiers W, Gimbrone MA JR, Murphy GF. Induction of an activation antigen on postcapillary venular endothelium in human skin organ culture. *J Immunol* 1987; 139: 1557-1566.
29. Mojciak C, Shevach EM. Adhesion molecules. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 991-1004.
30. Wellicome SM., Kapahi P, Mason JC, Yarwood H, Haskaard KO. Detection of a circulating form of vascular cell adhesion molecule-1: raised levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 412-418.
31. Voskyl AE, Martin S, Melchers I, Zwinderman AH, Weichselbraun I, Breedveld FC. Levels of circulating intercellular adhesion molecules 1 and 3 but no circulating endothelial leukocyte adhesion molecule are increased in patients with rheumatoid vasculitis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 311-315.
32. Blann AD, Henich A, Jayson MIV. Altered levels of soluble adhesion molecule in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 814-819.