

FORMACION CONTINUADA

Moléculas de adhesión en nefrología

V. Alvarez-Chiva y E. Muñoz de Bustillo

Servicio de Nefrología. Hospital de la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid.

Las moléculas de adhesión juegan un papel crucial tanto en la interacción célula-matriz extracelular como en la interacción célula-célula durante los procesos de diferenciación celular, vigilancia inmunológica, hemostasia, reparación tisular e invasión tumoral^{1,2}. Los receptores de la membrana celular que llevan a cabo todos estos mecanismos pertenecen a varias familias de moléculas. Entre ellas destacan: 1) las integrinas; 2) los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, 3) la familia de las selectinas, y 4) un grupo de moléculas responsables de la localización preferente de células inmunes en ciertos tejidos («Homing»). Brevemente vamos a resumir algunas de las características funcionales y estructurales de estas moléculas de adhesión celular, haciendo especial énfasis en su posible papel en las nefritis, la hemodiálisis, el trasplante renal y en el uso terapéutico de reactivos antirreceptores de adhesión.

LA FAMILIA DE LAS INTEGRINAS

El nombre de integrina refleja la función que estas proteínas desempeñan en la integración del citoesqueleto intracelular con el medio extracelular, generando señales en ambos sentidos. Las integrinas son heterodímeros compuestos por dos glicoproteínas de membrana, denominadas subunidades α y β , unidas por enlaces no covalentes (fig. 1). Varias subfamilias de integrinas se han definido basándose en la capacidad de sus cadenas β de asociarse con un grupo específico de subunidades α . De esta forma podemos encontrar: a) subfamilia $\beta 1$ o VLA (Very Late Activation antigens) ($\beta 1$: $\alpha 1$ - $\alpha 8$); b) subfamilia $\beta 2$ o integrinas específicas de leucocito ($\beta 2$: αL , αM , αX); c) subfamilia $\beta 3$ o citoadhesinas ($\beta 3$: $\alpha 2$ - αV), y d) subfamilia $\beta 7$, de expresión restringida a los leucocitos ($\beta 7/\alpha 4$, αE) (tabla I). Estudios más recientes han demostrado la existencia de al menos ocho subunidades β diferentes y se están identificando nuevas asociaciones heterodiméricas α - β ¹⁻³.

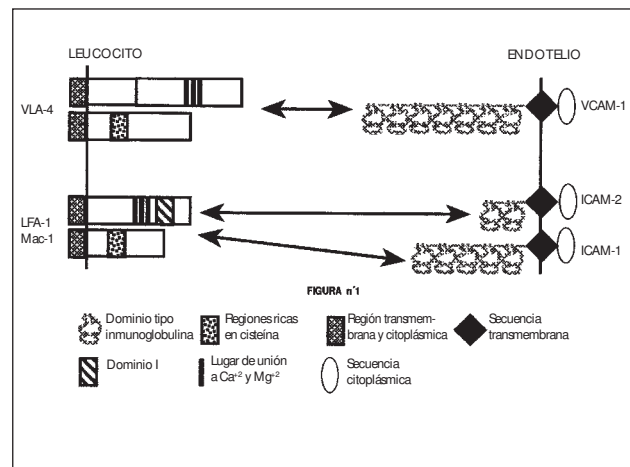


Fig. 1.—Interacción entre las integrinas y las moléculas de adhesión de las superfamilias de las inmoglobulinas en el leucocito y el endotelio.

Subfamilia $\beta 1$ de las integrinas (proteínas VLA)

Los antígenos VLA (α : $\beta 1$) fueron en un principio definidos como moléculas expresadas por células T de larga duración⁴. Todas ellas comparten la misma subunidad $\beta 1$ y pertenecen a un grupo de proteínas que participan en el reconocimiento de componentes de la matriz celular^{5,6}, siendo expresados por gran número de tipos celulares de muy diversos órganos y tejidos (tabla I). De entre los leucocitos, las células T en reposo expresan VLA-4, VLA-5 y VLA-6 y los monocitos expresan VLA-4 y VLA-5. No se han detectado integrinas VLA en la superficie celular de los neutrófilos, y los eosinófilos tan sólo expresan VLA-4^{6,7}.

Las proteínas VLA actúan principalmente como receptores de la matriz celular, y la mayoría de ellas reconocen más de un ligando (tabla I). De esta forma, VLA-2 puede funcionar como receptor para la laminina o para el colágeno en diferentes células.

Por otra parte, un único componente de la matriz extracelular puede ser reconocido por varias integrinas $\beta 1$. Así, la laminina es reconocida por VLA-1, VLA-2, VLA-3, VLA-6 y VLA-7. De forma similar, VLA-1, VLA-2 y VLA-3 reconocen al colágeno. Por otro lado, la fibronectina interacciona con VLA-5, VLA-4, VLA-3 y $\alpha V\beta 1$ ⁸.

Tabla I. Familia de receptores de adhesión: miembros, distribución celular y ligandos

Familia de receptores de adhesión celular	Ligandos	Distribución celular
INTEGRINAS		
1. Subfamilia $\beta 1$		
$\alpha 1\beta 1$ (VLA-1)	COL, LM	Amplia
$\alpha 2\beta 1$ (VLA-2)	COL, LM	Amplia
$\alpha 3\beta 1$ (VLA-3)	COL, LM, FN	Amplia
$\alpha 4\beta 1$ (VLA-4)	FN, VCAM-1	Leucocitos melan.
$\alpha 5\beta 1$ (VLA-5)	FN	Amplia
$\alpha 6\beta 1$ (VLA-6)	LM	Plaquetas
$\alpha 7\beta 1$	–	Granulocitos Melan.
2. Subfamilia $\beta 2$		
$\alpha L\beta 2$ (LFA-1)	ICAM-1,2,3	Leucocitos
$\alpha M\beta 2$ (Mac-1)	ICAM-1, FG, C3bi, Fx	Cél. mieloides
$\alpha X\beta 2$ (gp 150,95)	FG, C3bi	Cél. B Cél. mieloides
3. Subfamilia $\beta 3$		
$\alpha II\beta 3$ (gpIIb-IIIa)	FG, vWF, VN	Plaquetas
$\alpha V\beta 3$	FG, vWF, VN, FN	CE
4. Subfamilia $\beta 7$		
$\alpha 4\beta 7$	MadCAM-1, FN VCAM-1	LIE Cél. T y B activadas
$\alpha e\beta 7$		Céls. T

Abreviaturas: COL = Colágeno; LM = Laminina; FN = Fibronectina; Melan. = Células del melanoma; FG = Fibrinógeno; X = Factor X de la coagulación; vWF = Factor von Willebrand; VN = Vitronectina; LIE = Linfocitos intraepiteliales; CE = Célula endotelial.

Además de presentar esta capacidad para unirse a la matriz celular, algunas integrinas $\beta 1$ median la adhesión intercelular. La VLA-4 participa en la unión de linfocitos y monocitos al endotelio activado⁹ a través del reconocimiento de VCAM-1, una molécula de adhesión de las células vasculares que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas¹⁰.

La alteración del nivel de expresión de diversas integrinas se ha implicado en múltiples procesos clínicos, tales como la asociación de la expresión de VLA-3 y VLA-2 con una mayor capacidad de metastatizar de ciertos tumores^{11,12}. Asimismo, VLA-2 parece que actúa como receptor de ciertos virus respiratorios¹³.

Subfamilia $\beta 2$ de las integrinas

La subfamilia $\beta 2$ la constituyen tres receptores de adhesión leucocitarios: LFA-1 (αL : $\beta 2$), Mac-1 (αM : $\beta 2$) y gp150 (αX : $\beta 2$). El receptor LFA-1 es expresado por todos los leucocitos, mientras que el Mac-1 y gp150 sólo se detectan en leucocitos de la serie mieloide^{2,3}. Su función principal consiste en la adhesión intercelular. LFA-1 actúa principalmente en la adhesión leucocitaria al endotelio, en la citotoxicidad celular y en la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B. Todas estas funciones son mediadas por la interacción de la integrina LFA-1 con, al menos, uno de sus tres contra-receptores ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3¹⁴⁻¹⁶. Estos tres ligandos son glicoproteínas de la superficie celular que estructuralmente pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas¹⁷. De forma similar a LFA-1, Mac-1 y gp150 median la unión de monocitos y granulocitos al endotelio. Asimismo, Mac-1 participa en la agregación de los granulocitos y en la quimiotaxis¹⁵, interaccionando con ICAM-1¹⁸, además de actuar como un receptor de complemento tipo 3 (CR3) dada su capacidad para unirse a iC3b^{1,2,19}. Más aún, Mac-1 y gp150 reconocen factores de coagulación y se unen al fibrinógeno²⁰.

Tabla II. Familia de receptores de adhesión: miembros, distribución celular y ligandos

Familia de receptores de adhesión celular	Ligandos	Distribución
SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS		
CD2	CD58	Células T, NK
CD4	MHC-clase II	Células T Monocitos
CD8	MHC-clase I	Células T
ICAM-1, 2, 3	LFA-1	Amplia
VCAM-1	$\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$	Amplia
SELECTINAS		
Selectina-L (LAM-1)	GlyCAM-1	Leucocitos
Selectina-E (ELAM-1)	sLe ^x CLA (HECA-452)	CE
Selectina-P (CD62)	sLe ^x + proteína	CE, plaquetas

Abreviaturas: CE = Células endoteliales.

La importancia de las funciones mediadas por las integrinas $\beta 2$ se demuestra por la existencia de una enfermedad autosómica recesiva denominada deficiencia de adhesión leucocitaria (DAL), que se caracteriza por una expresión defectuosa de las integrinas $\beta 2$ en la superficie celular leucocitaria²¹. Los pacientes aquejados de esta enfermedad padecen infecciones bacterianas y fúngicas frecuentes que, en

los casos más graves, conducen a la muerte en la infancia. El defecto molecular se ha demostrado que radica en alteraciones genéticas (mutaciones) localizadas en el gen $\beta 2$, lo cual afecta al proceso de expresión de diferentes complejos $\alpha:\beta 2$. La enfermedad se caracteriza por un defecto en la movilización de los monocitos y de los granulocitos hacia el lugar donde se lleva a cabo la respuesta inflamatoria secundaria a un defecto de función de las integrinas leucocitarias²¹.

Subfamilia $\beta 3$ de las integrinas

Consta de dos miembros: las glicoproteínas plaquetarias $\alpha II\beta 3$ (gp IIb-IIIa) y el receptor de la vitronectina ($V\beta 3$)¹. En la trombostenia de Glanzmann existe un déficit de $\alpha II\beta 3$ que se traduce en una incapacidad de las plaquetas de estos individuos para agregarse tras su activación.

El receptor de vitronectina se une a múltiples ligandos, entre ellos la vitronectina, el fibrinógeno, la trombospondina y el factor Von Willebrand. Este receptor aparece en la mayoría de las células mesenquimales (tabla I).

Subfamilia $\beta 7$ de las integrinas

La expresión de las integrinas de la familia $\beta 7$ está limitada a los leucocitos. Consta de dos miembros, $\alpha 4\beta 7$ y $\alpha e\beta 7$: 1) $\alpha 4\beta 7$ se expresa en subpoblaciones de linfocitos T y en todos los linfocitos B. Esta integrina dirige las migraciones de linfocitos a las placas de Peyer, donde interacciona con el ligando MadCAM-1, expresado por el endotelio de las vénulas postcapilares. Además, $\alpha 4\beta 7$ interacciona también con la fibronectina y VCAM-1, los dos ligandos conocidos de VLA-4. 2) Por otro lado, $\alpha e\beta 7$ se expresa en las células T que infiltran la mucosa intestinal, lo que sugiere un papel de estas moléculas en el «homing» de los linfocitos²².

SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Está constituida por un gran número de glicoproteínas de superficie caracterizadas por poseer dominios estructurales parecidos a los de las inmunoglobulinas. A esta familia pertenecen moléculas con funciones heterogéneas (tabla II), incluyendo a los receptores antigénicos de los linfocitos T y B (TCR), las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y los CD2, CD4, CD8, y CD58. Todos ellos juegan un papel esencial en la respuesta inmune, al igual que en las interacciones célula-célula¹⁷ (fig. 1).

Esta familia también incluye otras moléculas con función más restringida a los contactos intercelulares, tales como el ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1 y CD31 (tabla II). La función de la integrina LFA-1 en la adhesión intercelular está mediada por la interacción con al menos uno de sus tres contrarreceptores ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3. Asimismo, VLA-4 participa en la unión del linfocito, el monocito y el eosinófilo al endotelio previamente activado por citoquinas, a través del reconocimiento de VCAM-1, una glicoproteína de la superficie celular endotelial.

La importancia de las dos vías moleculares de adhesión celular, LFA-1/ICAM y VLA-4/VCAM-1, se demuestra en el papel que ambas desempeñan en todos los procesos clínicos que implican el reclutamiento y la migración de los leucocitos hacia los tejidos dañados para participar en la respuesta inflamatoria².

FAMILIA DE LAS SELECTINAS

Las selectinas comparten rasgos estructurales comunes que incluyen un dominio similar a las lectinas; otro, tipo factor de crecimiento epidérmico y, por último, varios dominios similares a aquellos que se encuentran en las proteínas que unen complemento² (fig. 2). Se han descrito hasta el momento tres miembros de la familia de las selectinas: a) selectina-L (LAM-1), presente en los leucocitos y que participa tanto en su unión al endotelio durante la recirculación linfocitaria como en su migración hacia los puntos donde tiene lugar la respuesta inflamatoria. Estudios realizados *in vivo* indican que la selectina-L

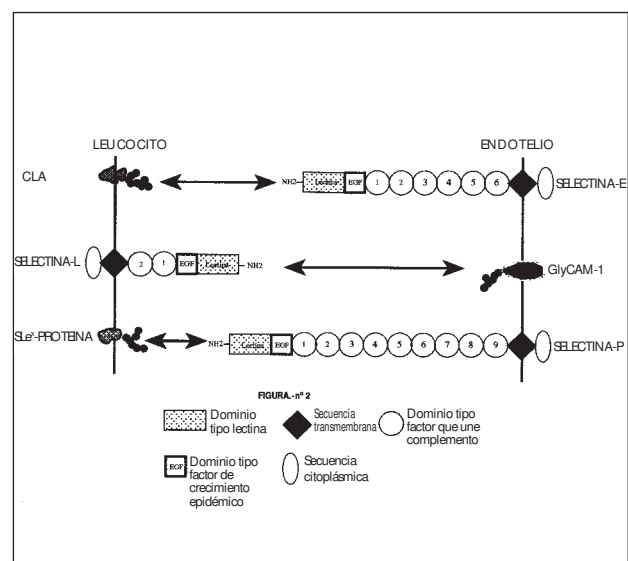


Fig. 2.—Interacción entre las moléculas de adhesión de la familia de las selectinas con sus respectivos receptores en el leucocito y el endotelio.

interviene en la adhesión inicial y en el rodamiento («rolling») del leucocito sobre el endotelio, proceso previo a su unión más firme y a su extravasación (figura 3). Además, la selectina-L interacciona con la adresina vascular GlyCAM-1, siendo esta unión la que permite la migración linfocitaria; b) selectina-E (endotelial) (ELAM-1), que puede expresarse en las células endoteliales con su activación, y c) selectina-P (plaquetaria) (CD-61), que aparece tanto en las plaquetas activadas como en las células endoteliales (tabla II). Ambas moléculas, la selectina-E y la selectina-P, se interrelacionan con varios epítomos glucídicos de varios oligosacáridos del grupo Lewis x de neutrófilos y monocitos²³.

ADRESINAS Y OTROS RECEPTORES

Actualmente se sabe que un gran número de moléculas de adhesión de linfocitos y células endoteliales participa en la interacción de los leucocitos con el endotelio de las vénulas, así como con el endotelio inflamado activado por citoquinas²⁴. Entre todas estas moléculas encontramos otras pertenecientes a diferentes familias de receptores de adhesión, tales como la L-selectina, ligandos oligosacáridos para las selectinas, integrinas de la familia $\beta 1$ y $\beta 7$, así como CD44. El principal miembro de esta familia es el CD44, que participa en la unión celular al ácido hialurónico y que parece involucrado en la activación de las células T, en la interacción entre la célula y la matriz extracelular y en la inducción de la agregación celular (tabla III). La expresión de CD44 se ha relacionado con el potencial metastásico de ciertos carcinomas²⁵.

Las adresinas son moléculas de adhesión expresadas en el endotelio de los tejidos linfoides. Son proteínas con un alto grado de glicosilación, habiéndose descubierto hasta la fecha dos: la GlyCAM-1, que actúa como ligando para la selectina-L, y la MadCAM-1, que es un ligando de $\alpha 4\beta 7$ (fig. 2).

Tabla III. Familia de receptores de adhesión: miembros, distribución celular y ligandos

Familia de receptores de adhesión celular	Ligandos	Distribución celular
OTROS RECEPTORES		
CD44	Acido hialurónico, FN	Amplia
GlyCAM-1	Selectina-L	CEa
MAdCAM-1	Integrina $\alpha 4\beta 7$	CEa

Abreviaturas: FN = Fibronectina; CEa = Células endoteliales altas.

MOLECULAS DE ADHESION EN NEFROLOGIA

Moléculas de adhesión en la respuesta inflamatoria

En el proceso inflamatorio, distintos receptores de adhesión participan de un modo cooperativo en las diferentes etapas de la interacción de los leucocitos con el endotelio, así como con otras células (fig. 3). De esta forma, las adresinas y las selectinas son responsables de la interacción inicial o rodamiento («rolling») de los leucocitos sobre las células endoteliales². Esta primera interacción, en conjunción con diferentes mediadores solubles de inflamación, desencadena una etapa posterior en la que intervienen otras moléculas de adhesión. En esta segunda etapa, las integrinas LFA-1 y VLA-4 se unen a ligandos de la superfamilia de las inmunoglobulinas (ICAM-1,2 y VCAM-1), en un proceso que hace posible la unión firme de los leucocitos al endotelio. La extravasación de estos leucocitos y su posterior migración hacia el tejido inflamado es dependiente de la interacción de diferentes integrinas $\beta 1$ con proteínas de la matriz extracelular²⁶. Para llevar a cabo su migración, los leucocitos mononucleares (linfocitos y monocitos) emplean un repertorio de integrinas diferentes a los leucocitos polimorfonucleares. Así, los linfocitos pueden utilizar tanto la vía de adhesión VLA-4/VCAM-1 como LFA-1/ICAM-1,2 para unirse al endotelio, mientras que los neutrófilos se unen a través de las integrinas de la subfamilia $\beta 2$ (LFA-1 y Mac-1/ICAM-1)²⁷.

Moléculas de adhesión en las nefritis

El estudio de la expresión de las moléculas de adhesión ha servido para conocer la patogenia de distintas entidades como la nefritis Tubulointersticial medicamentosa, en la que se ha demostrado que las

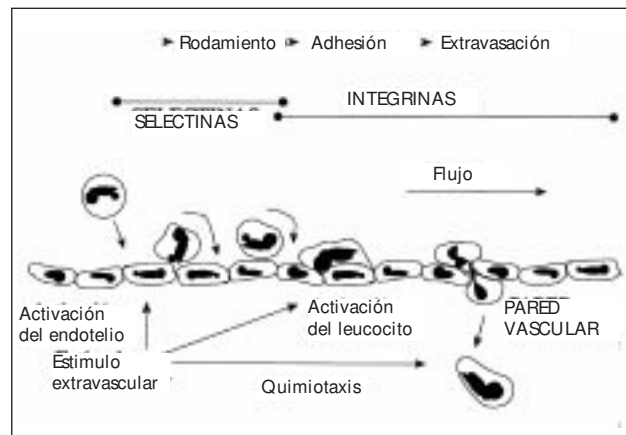


Fig. 3.—Intervención de las distintas moléculas de adhesión en el proceso inflamatorio.

células que infiltran el intersticio son casi en su totalidad LFA-1 positivas, siendo hasta el 50 % positivas para VLA-4. Asimismo, se ha demostrado la presencia de VCAM-1 en el endotelio vascular²⁸.

Por otro lado, en diversas glomerulonefritis primarias se ha estudiado el patrón de expresión de las moléculas de adhesión, encontrándose ciertas características especiales con respecto a ICAM-1 y VCAM-1^{29,30}, aunque todavía faltan estudios más amplios con otros anticuerpos que nos permitan demostrar su posible utilidad diagnóstica.

En este mismo sentido se ha demostrado que en los pacientes con lupus eritematoso sistémico que desarrollan vasculitis existe un claro incremento en la expresión de VLA-4 en los linfocitos, que se considera importante en la patogenia de esta complicación de la enfermedad³¹.

Estudios experimentales apoyan asimismo el papel de estas moléculas de adhesión en el desarrollo de enfermedad renal. Así, se ha objetivado que para la patogénesis de la nefritis nefrotóxica de la rata es esencial la acción de las integrinas CD11b, VLA-4 e ICAM-1³².

Todos estos datos han conducido al desarrollo de diversos protocolos terapéuticos con anticuerpos monoclonales frente a las moléculas de adhesión en diversas nefritis. Así, en la nefritis por cloruro de mercurio, la utilización de anticuerpos monoclonales (mab) contra VLA-4 ha logrado impedir la aparición de proteinuria, bloqueando además la aparición de anticuerpos anti-MBG e impidiendo la infiltración intersticial renal³³. En este mismo sentido, en la glomerulonefritis extracapilar experimental de la rata se ha conseguido prevenir la aparición de enfermedad mediante el uso de anticuerpos frente a ICAM-1³⁴. Asimismo, el empleo de antagonistas del receptor de interleukina-1 mejora la glomerulonefritis asociada a anticuerpos anti-membrana basal glomerular al interferir con los efectos inflamatorios que se producen con la activación de los fenómenos de adhesión de la célula³⁵.

Moléculas de adhesión en la neutropenia inducida por hemodiálisis

Las integrinas Mac-1 y gp150/95 que participan en la adhesión de las células mieloides al endotelio se expresan en una mayor concentración en la membrana plasmática de los neutrófilos de los pacientes en hemodiálisis con dializador de cuprofán³⁶. Sin embargo, se ha observado una disminución en la expresión de L-selectina (LAM-1) en los neutrófilos de estos pacientes. Estudios de cinética han demostrado que estos procesos de regulación al alza y a la baja de la expresión antigénica se llevan a cabo con gran

celeridad, correlacionándose con el grado máximo de neutropenia³⁷.

La importancia fisiológica de este aumento en la expresión de Mac1 y gp150/95 en la adhesión de los neutrófilos al endotelio durante la hemodiálisis permanece todavía poco clara. De cualquier modo, sí parece demostrado que estas moléculas actúan reforzando la adhesión inicial, así como regulando la quimiotaxis, la diapedesis y la migración de los neutrófilos a través del endotelio. El descenso rápido de L-selectina (LAM-1) que aparece de forma simultánea a la disminución en el número de neutrófilos en los pacientes dializados con cuprofán parece indicar un papel importante de estas moléculas en los primeros pasos de la interacción entre los neutrófilos y el endotelio, así como en su extravasación^{37,38}.

Las moléculas de adhesión en el trasplante de órganos

Las principales causas de la pérdida de los órganos trasplantados son el rechazo y las complicaciones derivadas del tratamiento inmunosupresor. El rechazo es mediado por linfocitos T que atacan las células endoteliales y parenquimatosas que poseen antígenos de histocompatibilidad diferentes. Los mecanismos por los que determinadas células se acumulan en el tejido rechazado no se conocen con exactitud, si bien se sabe que la activación de las células endoteliales y la expresión de ciertas moléculas de adhesión son procesos fundamentales a este respecto. Por todo esto, el estudio de las moléculas de adhesión se ha convertido en una de las líneas de investigación básicas en el diagnóstico de rechazo y en la utilización de terapéuticas antirrechazo más eficaces que la inmunosupresión convencional³⁹. Con fines diagnósticos se ha analizado la expresión de diferentes moléculas de adhesión en el rechazo, siendo el incremento de la expresión de VCAM-1 en los capilares del riñón, hígado y corazón un marcador característico de rechazo en dichos órganos⁴⁰⁻⁴². En el rechazo renal también se objetiva un incremento de la expresión de VCAM-1 en las células del epitelio tubular⁴⁰. La expresión de la otra molécula expresada por el endotelio, ICAM-1, no varía en los casos de rechazo renal ni cardíaco, pero sí aumenta en el rechazo hepático, localizándose en los conductos biliares y en el endotelio⁴². Como medio de diagnóstico precoz, se ha determinado la presencia de la E-selectina en los capilares del órgano rechazado antes de que fuera posible el diagnóstico histológico de rechazo, desapareciendo la expresión de la E-selectina cuando aparece la infiltración celular.

Además del interés del estudio de las moléculas de adhesión en el órgano rechazado con fines diagnósti-

cos, en la actualidad se están analizando las moléculas de adhesión que se desprenden de las células y circulan libres por el plasma. Así, se ha detectado ICAM-1 en forma soluble en la bilis de pacientes con rechazo hepático, lo que constituye un valioso dato para su diagnóstico precoz⁴². Otras moléculas de adhesión solubles están siendo actualmente estudiadas en este mismo sentido.

Por otro lado, se han estudiado las características de las células que infiltran el órgano rechazado, observándose que son VLA-4 y LFA-1 positivas, lo cual se ha visto se correlaciona con un incremento en la expresión de sus receptores en el endotelio. En términos similares, el estudio de las moléculas de adhesión en el tejido renal ha demostrado ser de gran interés en el diagnóstico diferencial entre el rechazo y la nefropatía por ciclosporina⁴³, muy similares tanto clínica como histológicamente. Así, tanto la expresión de VLA-4 en las células infiltrantes como la de VCAM-1 por parte del endotelio es significativamente mayor en el rechazo en relación con la nefropatía por ciclosporina, lo que constituye un método inmunohistoquímico de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de ambos procesos⁴³.

Una vez demostradas las implicaciones de las moléculas de adhesión en el rechazo, y con objeto de mejorar los resultados que se obtienen con la inmunoterapia convencional, se han elaborado diversos tratamientos con anticuerpos monoclonales que interfieren con la adhesión leucocitaria. Hasta el momento se han utilizado diversos anticuerpos en los trasplantes de órgano animal y humano con resultados notables. Los casos más espectaculares han sido la utilización de un anticuerpo frente a CD11 que evita el fracaso del trasplante de médula ósea en receptores con HLA diferentes⁴⁴, así como la supervivencia indefinida de trasplantes cardíacos en ratones con la utilización de mAb frente a ICAM-1 y LFA-1⁴⁵. En el trasplante renal, el uso de anticuerpos frente a ICAM-1 ha conseguido un notable incremento de la supervivencia frente a pacientes con inmunosupresión convencional⁴⁶.

Todo lo anterior parece confirmar que la utilización de anticuerpos frente a moléculas de adhesión está abriendo nuevos cauces que producirán cambios radicales en la prevención y tratamiento del rechazo.

Bibliografía

- Hynes RO: Integrins: Versatility, modulation and signalling in cell adhesion. *Cell* 69:11-25, 1992.
- Springer TA: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration; the multistep paradigm. *Cell* 76:301-314, 1994.
- Sánchez-Madrid F y Corbí AL: Leukocyte integrins: structure, function and regulation of their activity. *Semin Cell Biol* 3:199-210, 1992.
- Hemler ME, Sánchez-Madrid F, Flotte TJ, Krensky AM, Burakoff SJ, Bhan AK, Springer TA y Strominger JL: Glycoproteins of 210,000 and 130,000 m. w. on activated T cells: cell distribution and antigenic relation to components on resting T cells and T cells lines. *J Immunol* 132:3011-3018, 1984.
- Hemler ME: Adhesive protein receptors on hematopoietic cells. *Immunol Today* 41:109-113, 1988.
- Hemler ME: VLA proteins in the integrin family: structures, functions and their role on leukocytes. *Ann Rev Immunol* 8:365-400, 1990.
- Walsh GM, Memod JJ, Hartnell A, Kay AB y Wardlaw AJ: Human eosinophil, but not neutrophil, adherence to IL-1-stimulated human umbilical vascular endothelial cells is $\alpha 4\beta 1$ (Very Late Antigen-4) dependent. *J Immunol* 146:3419-3423, 1991.
- Elces MJ y Hemler ME: The human integrin VLA-2 is a collagen receptor on some cells and a collagen/laminin receptor on others. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:9906-9910, 1989.
- Elces MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler ME y Lobb RR: VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 6:577-584, 1990.
- Osborn L, Hession C, Tizard R, Vasallo C, Luhowskyj S, Chi-Rosso G y Lobb RR: Direct expression of vascular cell adhesion molecule-1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 59:1203-1211, 1989.
- Seftor R, Seftor E, Gehlesen K, Stetler-Stevenson, Browns PD, Ruoshtati E y Hendrix MJ: Role of $\alpha V\beta 3$ integrin in human melanoma cell invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:1554-1561, 1992.
- Chen FA, Repasky EA y Bankert: Human lung tumor-associated antigen identified as an extracellular matrix adhesion molecule. *J Exp Med* 173:1111-1119, 1991.
- Bergelson JM, Shepley MP, Chan BM, Hemler ME y Finberg RW: Identification of the integrin VLA-2 as a receptor for Echovirus-1. *Science* 255:1718-1720, 1992.
- De Fougères AR y Springer TA: ICAM-3, a third adhesion counter-receptor for LFA-1 on resting lymphocytes. *J Exp Med* 175:185-190, 1991.
- Kishimoto TK, Larson RS, Corbí AL, Dustin ML, Staunton DE y Springer TA: The leukocyte integrins. *Adv Immunol* 46:149-182, 1989.
- Staunton DE, Dustin ML y Springer TA: Functional cloning of ICAM-2, a cell adhesion ligand for LFA-1 homologous to ICAM-1. *Nature* 330:361-364, 1989.
- Williams AF y Barclay AN: The immunoglobulin superfamily-domains for cell surface recognition. *Ann Rev Immunol* 6:381-405, 1988.
- Diamond MS, Staunton DE, Marlin SD y Springer TA: Binding of the integrin Mac-1 (CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation. *Cell* 65:961-971, 1991.
- Beller DI, Springer TA y Schreiber RD: Anti Mac-1 selectively inhibits the mouse and human type three complement receptor. *J Exp Med* 156:1000-1009, 1982.
- Wright SD, Weitz J, Huang AJ, Levein SM, Silverstein SC y Like JD: Complement receptor type three (CD11c/CD18) of human polymorphonuclear leukocytes recognizes fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:7734-7738, 1988.
- Anderson DC y Springer TA: Leukocyte Adhesion Deficiency: an inherited defect in the Mac-1, LFA-1 and gp150, 95 glycoproteins. *Ann Rev Med* 38:175-194, 1987.
- Parker CM, Ceppek KL, Russell GJ, Shaw S, Pasnett DN, Schwarting R y Brenner MB: A family of $\beta 7$ integrin in human

V. ALVAREZ-CHIVA y E. MUÑOZ DEBUSTILLO

- mucosal lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:1924-1928, 1992.
23. Larsen GR, Sako D, Ahern Tj, Shaffer M, Erban J, Sajer SA, Gibson RM, Wagner B, Furie C y Furie B: P-Selectin and E-Selectin. *JBiol Chem* 267:11104-11110, 1992.
 24. Picker LJ y Butter EC: Physiological and molecular mechanism of lymphocyte homing. *Ann Rev Immunol* 1:561-591, 1992.
 25. Gunthert V, Hofmann M, Rudy W, Reber S, Zoller M, Ham bmann I, Martin S, Wenzel A, Ponta M y Herrlich P: A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potencial to rat carcinoma cells. *Cell* 65:13-24, 1991.
 26. Pober JS y Cotran RS: The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 5:537-545, 1990.
 27. Alvarez Chiva V: Les molecules d'adhesion en Nephrologie. Flammarian. *Actualités Nephrologiques*. Jean Hamburger. Editor: JP Grunfeld, 303-311. Paris, 1993.
 28. Mampaso F, Sánchez Madrid F, Molina A, Bricio T, Liaño F y Alvarez Chiva V: Expression of Adhesion receptor and counterreceptor from the leukocyte. Endothelial Adhesion pathways LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 on Drug Induced Tubulointerstitial Nephritis. *Am Journal of Nephrology* 12:391-393, 1992.
 29. Muller GA, Markovic Jy Muller CA: ICAM-1 expression in human kidneys with glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 36:203-208, 1991.
 30. Surangi G, Bishop A, Clayberger C, Krenski A, Leenaerls P, Aversa G y Hall BM: Lymphocyte adhesion molecules in T cell-mediated lysis of human Kidney cells. *Kidney International* 39:312-319, 1991.
 31. Takeuchi T, Amano K, Sekine H, Koide Jy Abe T: Upregulated expression and function of integrin adhesive receptors in Systemic Lupus Erythematosus patients with vasculitis. *JClin Invest* 92:3008-3016, 1993.
 32. Mulligan MS, Johnson KJ, Todd III RF, Issekutz TB, Migasaka M, Tamatani T, Smith CW, Anderson C y Ward PA: Requirements for leukocyte adhesion molecules in Nephrotoxic Nephritis. *JClin Invest* 91:577-587, 1993.
 33. Molina A, Sánchez-M F, Bricio T, Martín A, Barat A, Alvarez Chiva V y Mampaso F: Modulation of Hgc12-induced Nephritis in the Brown Norway rat by treatment with antibodies against the VLA-4 integrin. *JImmunology* 22:2313-2320, 1994.
 34. Kawasaki K, Yaoito E, Yamamoto T, Yamatani T, Miyasaka M y Kihara I: Antibodies against ICAM-1 and LFA-1 prevent glomerular injury in rat experimental crescent glomerulonephritis. *JImmunology* 150:1074-1083, 1993.
 35. Tang WW, Feng L, Vannice J y Wilson CL: Interleukin-1 receptor antagonist ameliorates experimental anti-GBM antibody associated glomerulonephritis. *JClin Invest* 93:273-279, 1994.
 36. Alvarez Chiva V, Pulido R, Campanero M, Paraíso V, O. de Landázuri M y Sánchez-Madrid F: Differentially regulated cell surface expression of leukocyte adhesion receptors on neutrophils. *Kidney Int* 40:899-905, 1991.
 37. Pozo MA, Pulido R, Muñoz C, Alvarez-Chiva V, Humbría A, Campanero R y Sánchez-Madrid F: Regulation of ICAM-3 expression on human neutrophils through a proteolytic shedding mechanism. *Eur JImmunol* 24:2586-2594, 1994.
 38. Pulido R, Alvarez Chiva V, Mollinedo F y Sánchez Madrid F: Biochemical and functional characterization of the leukocyte tyrosine phosphatase CD45 from human neutrophils. *Clin Exp Immunol* 87:329-335, 1992.
 39. Alvarez Chiva V: Adhesion Molecules in Nephrology. *Advances in Nephrology*. Mosby-Year Book, INC. 177-186. Chicago, 1994.
 40. Brochmeyer C, Ulbrecht M, Schendel DJ, Weiss EH, Hillebrand G, Burkhardt K, Land W, Gokel MS, Biethmuller G y Feucht H: Distribution of cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) in renal tissue during allograft rejection. *Transplantation* 55:610-615, 1993.
 41. Ferran C, Peuchmaur M, Desruennes M, Ghoussaub JJ, Cabrol A, Brouse N, Cabrol C, Bach JF y Chatenoud: Implications of the novo ELAM-1 and VCAM-1 expression in human cardiac allograft rejection. *Transplantation* 55:605-609, 1993.
 42. Adams DH, Mainolfi E, Elias E, Neuberger JM y Rothlein R: Detection of circulating ICAM-1 after liver transplantation. Evidence of local release within the liver during graft rejection. *Transplantation* 55:83-87, 1993.
 43. Mampaso F, Sánchez-Madrid F, Marcén R, Molina A, Pascual J, Bricio T, Martín A y Alvarez Chiva V: Expression of Adhesion Molecules in Allograft renal dysfunction. *Transplantation* 56:687-691, 1993.
 44. Pérez N, Le Deist F, Chatenoud L, Chanteloup N, Griscelli C y Fischer A: *In vivo* infusion of anti-LFA-1 antibody in HLA non identical bone marrow transplantation in children. Serum concentration and biological effects. *Bone Marrow Transplantation* 4:379-386, 1989.
 45. Isobe M, Yagita H, Okamura K e Imara A: Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with antibodies to ICAM-1 and LFA1. *Science* 255:1125-1127, 1992.
 46. Haug CE, Calvin A, Delmonico FL, Auchincloss H, Talkorff N, Preffer F, Rothlein R, Norris S, Scharschmidt y Cosimi B: A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 Mab in renal allograft recipients. *Transplantation* 56:766-773, 1993.