

FACTORES DE REGULACION EN LA FORMACION DEL GRANULOMA

Dr. Alexis E. Fernández*
Dra. Gisela Cáceres-Dittmar*
Dr. Martín A. Sánchez*
Dr. Félix J. Tapia*

Fernández AE, Cáceres Dittmar G, Sánchez MA, Tapia FJ. **Factores de regulación en la formación del granuloma.** Derm Venez 1993; 31: 47-53.

RESUMEN

El granuloma se forma como respuesta a un estímulo antigénico. El desarrollo de un granuloma está asociado con diferentes tipos celulares, tales como: linfocitos, macrófagos, neutrófilos, y en menor proporción eosinófilos y mastocitos. La migración de estas células está determinada principalmente por moléculas de adhesión las cuales pueden ser de dos tipos. Aquellas expresadas en la superficie de los leucocitos, conocidas como receptores direccionales, y las expresadas por las vénulas de endotelio alto (HEV) conocidas como directinas vasculares. Otro elemento de importancia que conlleva a la formación de un granuloma son los factores quimiotácticos o quimocinas, los cuales inducen la migración de los leucocitos al lugar en donde ocurre el desafío antigénico. Actualmente es importante conocer si en el granuloma prevalece una respuesta TH1 (INF- γ) o TH2 (IL-4) ya que la primera está asociada con protección e hipersensibilidad tardía y la segunda con producción de anticuerpos y patología.

Los órganos linfoides secundarios y el granuloma presentan una serie de características comunes, como son: una distribución particular de los grupos celulares,

presencia de HEV y migración leucocitaria. Por lo que se puede considerar al granuloma como un órgano linfóide secundario transitorio.

SUMMARY

A granuloma is formed as a consequence of an antigenic stimulus. The development of a granuloma is associated with different cell type such as lymphocytes, macrophages, neutrophils and eosinophils and mast cells in a lesser proportion. Migration of these cells is regulated by adhesion molecules, homing receptors on the surface of leukocytes and vascular addressins on high endothelial venules (HEV). Chemokines, are essential in determining the granuloma formation, directing leukocytes to the site of antigenic insult. The immune response inside the granuloma can be of two types. A TH1 response (INF- γ) or a TH2 response (IL-4), the first associates with protection and delayed-type hypersensitivity and the second associated with pathology and antibody production.

The secondary lymphoid organs and the granuloma are characterized by a particular cell distribution, HEV, and cellular migration. The granuloma has most of these characteristics, except proliferation. We conclude that the granuloma may be considered a transitional secondary lymphoid organ.

* Laboratorio de biología molecular,
Instituto de Biomedicina, Universidad
Central de Venezuela.

INTRODUCCION

El sistema inmunológico es uno de los sistemas más importantes para la supervivencia de los organismos. La habilidad que tenga el sistema inmunológico para reconocer partículas extrañas, determinará la eficiencia del sistema y la supervivencia del individuo.

La primera línea de defensa del organismo se puede considerar como una respuesta inmune innata, no adaptativa e involucra sistemas de defensa como los fagocitos, polimorfonucleares y los sistemas enzimáticos presentes en el plasma. La respuesta innata se caracteriza porque sus componentes se encuentran presentes antes de la exposición del individuo a los antígenos. Además, no tiene capacidad de discriminar entre antígenos ni de incrementar su eficiencia.¹

Las respuestas inmunológicas que dependen de la mediación de linfocitos para el reconocimiento de antígenos son conocidas como respuestas adaptativas, y se caracterizan por tener alta especificidad y generar memoria. Las respuestas adaptativas incrementan en magnitud y capacidad defensiva cuando el individuo se expone sucesivamente a un antígeno.²

La integración de las complejas interacciones celulares que forman la base de la respuesta inmunológica tiene lugar en el tejido linfóide secundario, el cual incluye los ganglios linfáticos, el bazo, el tejido linfóide no encapsulado en el interior de las vías respiratorias, digestiva y genitourinaria.²

La respuesta inmunológica a un antígeno insoluble produce en muchos tejidos un infiltrado, principalmente leucocitario, que recibe el nombre de granuloma. La siguiente revisión analiza las características del granuloma, tanto a nivel de sus componentes como de su organización, estudiando la controversial posibilidad de considerarlo como un órgano linfóide secundario.

EL GRANULOMA

Origen del Granuloma

Kindler y colaboradores³ consideran la formación del granuloma como el ensamblaje de un nuevo tejido, en el cual las subpoblaciones celulares se unen específicamente dando origen a una unidad funcional. El granuloma inmune en un animal infectado puede estar constituido por una variedad de macrófagos, linfocitos y otros grupos celulares, cuya función es limitar la expansión y permitir la eventual destrucción microbiana.^{3,4}

Doughty & Phillips⁵ inducen la formación de un granuloma incubando células de bazo de ratones (sanos e infectados) con huevos de *Schistosoma mansoni*. Estos investigadores observaron inicialmente la adherencia de células mononucleadas que se transformaban en blastos. Subsecuentemente otras células mononucleadas (incluyendo linfocitos y macrófagos) son reclutadas formando capas en las inmediaciones de los huevos, además de fibroblastos los cuales producen colágeno activamente. Otros tipos celulares, como eosinófilos, neutrófilos, polimorfonucleares, plasmocitos y macrófagos epitelioides, han sido asociados con el granuloma biliar-zhiano.

Shikama y colaboradores,⁶ incubaron timocitos y citocinas acopladas a esferas de sefarosa 4B, evidenciando que los macrófagos y las monocinas interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral del tipo α (TNF-α), juegan un papel esencial en el desarrollo de granulomas *in vitro*

Los linfocitos son otro gran grupo de células asociadas con la formación del granuloma. Estas células son extraordinariamente móviles, migran durante toda su vida entre los órganos linfóides periféricos vía linfa y sangre.^{7,6}

Los polimorfonucleares sintetizan interferón del tipo α (INF α), factor activador de plaquetas (PAF), y leu-

cotrieno B₄. En los sitios de inflamación, los polimorfonucleares estimulan la maduración Terminal de los linfocitos B, lo cual se traduce en un aumento de la producción de anticuerpos.⁹

Moléculas de Adhesión

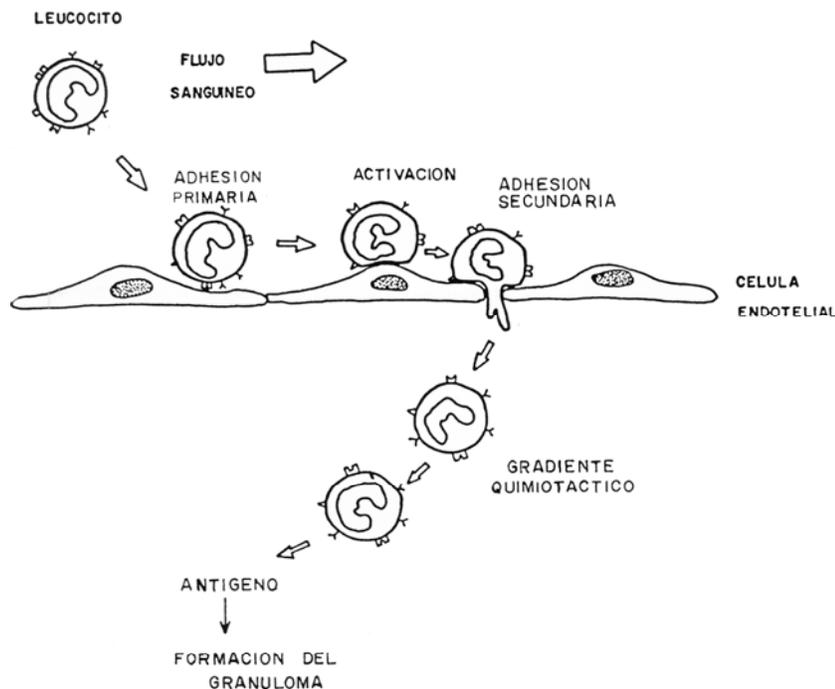
El paso de linfocitos y otros leucocitos desde el flujo sanguíneo es controlado, en parte, por las interacciones específicas con el endotelio vascular. La continua entrada de linfocitos a los órganos linfóides involucra la interacción de moléculas de adhesión expresadas por linfocitos como receptores direccionales (homing receptors), y sus ligandos, directinas vasculares expresados por las vénulas de endotelio alto (HEV).¹⁰ Las HEV tienen como función principal servir como puerto de entrada a los tejidos de los leucocitos circulantes en sangre. Esto puede sugerir que la diferencia en los patrones de migración de las diferentes subpoblaciones leucocitarias se debe al selectivo reconocimiento de las HEV.¹¹ Todos los tejidos linfóides secundarios excepto el bazo tienen HEV. Este endotelio especializado también presenta otras propiedades como son una alta incorporación de sulfatos¹² actividad esterasa¹³ y una morfología característica que permite la interacción con los leucocitos.¹⁴

Picker,¹⁵ propone que el paso de linfocitos a través de las células endoteliales en general ocurre en tres etapas (Fig. 1). En la primera o adhesión primaria, los leucocitos fluyen libremente dentro del lumen venular e interactúan con las células endoteliales, mediante receptores leucocitarios y sus ligandos. Esta primera adhesión es transitoria e inestable. Las moléculas de adhesión más características de esta etapa primaria, son miembros de la familia de las selectinas (L-selectina sobre leucocitos, E- y P-selectina sobre el endotelio) que tienen carbo-hidratos como ligandos. La segunda etapa es de activación leucocitaria y ocurre cuando los leucocitos encuentran activadores específicos o

FIGURA N° 1

MODELO MIGRACION LEUCOCITARIA.

(Modificado de Picker, 1992).



están las citocinas. Esta etapa consolida la formación del granuloma y determina el tipo de respuesta inmunológica a ser generada. Por último, se tiene una fase de retorno la cual está asociada con bajo-regulación de moléculas accesorias por parte de las células presentadoras de antígenos (células de Langerhans y queratinocitos) y los linfocitos T, que permiten la migración de las células inmunocompetentes a la circulación. Las células presentadoras de antígeno migran a los ganglios linfáticos en donde ocurriría la estimulación de los linfocitos T vírgenes, o promoviendo el retorno de linfocitos T memoria presentes en la epidermis a la circulación.

Los leucocitos activados expresan moléculas de adhesión como el antígeno-1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1) y el very late antigen 4 (VLA-4).¹² Las integrinas LFA-1 y VLA-4 juegan un papel importante en la adhesión de linfocitos T al endotelio activado por interacción con sus respectivos ligandos de superficie, ICAM-1 e ICAM-2 para LFA-1 y VCAM-1 para VLA-4. La molécula LFA-1, es requerida para otras funciones, incluyendo respuestas de linfocitos T cooperadores/inductores, linfocitos B y células asesinas naturales (NK).¹⁷

Las directinas vasculares pertenecen a la familia del Supergen de las inmunoglobulinas. Los tres miembros de esta familia son ICAM-1, ICAM-2 y VCAM-1, que se encuentran expresadas en la superficie de células endoteliales de las NEV. La molécula ICAM-2 se encuentra expresada constitutivamente en un alto nivel y su expresión no es aumentada por la activación inmunológica.¹⁶ ICAM-1 es expresado débilmente y VCAM-1 no está expresado en las células endoteliales en reposo, pero su expresión es rápidamente incrementada por la activación de las células endoteliales.^{18,19}

La expresión de ICAM-1 puede ser incrementada por TNF α , IL-1, TNF 13 y gamma-interferón (IFN- γ). En esta superfamilia también está

quimocinas, los cuales pueden ser expresados sobre la superficie endotelial, o son factores solubles producidos por el endotelio o tejidos cercanos. La tercera etapa o adhesión secundaria se caracteriza por un nivel de adhesión más fuerte y estable. Este nivel estable se inicia con la migración de células a través de la pared de las vénulas, y en la misma interacción están involucradas moléculas de adhesión de la familia de las integrinas.

Las integrinas son glicoproteínas a 13 diméricas, expresadas en la superficie de una variedad de tipos celulares. Estas moléculas median la adhesión a otras células y a componentes de la matriz extracelular. Tanto la integrina (3₁ y 3₂) representan la activación dependiente de moléculas de adhesión en leucocitos, capaces de mediar la interacción de los leucocitos con los ligandos de las células

endoteliales, que incluyen las moléculas de adhesión intercelulares del tipo 1 y 2 (ICAM-1 e ICAM-2), moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1) y posiblemente otras.

Nickoloff¹⁶ le adjudica a la epidermis un importante papel inmunoregulatorio y sugiere un modelo que concuerda con lo expuesto por Picker,¹⁵ el cual ocurre en tres fases. Una primera fase de reclutamiento, la cual se inicia con la interacción de los linfocitos circulantes con las células endoteliales de las HEV. En esta primera fase los linfocitos son atrapados en los capilares cutáneos y entran al adventicio perivascular. Señales quimiotácticas son las que orientan a los leucocitos a la zona donde se encuentra el antígeno. La segunda fase es de retención, donde interaccionan los linfocitos T, queratinocitos y células de Langerhans epidérmicas y en ellas participan diferentes moléculas entre las cuales

incluida la molécula CD31, que media la adhesión de plaquetas a las células endoteliales. Esta molécula es altamente expresada no sólo por las HEV sino también por subpoblaciones de linfocitos T, las cuales son predominantemente linfocitos T vírgenes.^{18,19}

Factores Quimiotácticos o quimocinas

Las señales quimiotácticas son de suma importancia en la formación de granulomas, ya que éstas inducen un movimiento orientado de los leucocitos a los lugares en donde ocurre el insulto antigénico. Existen numerosos factores (muchos de los cuales son citocinas) capaces de inducir directamente la migración celular, y han sido descritos bajo el término de quimocinas.

Las citocinas son fundamentales en la formación del granuloma. Son polipéptidos (8000-30000 daltons) sintetizados por una variedad de células con actividad inmunológica.²⁰ Estas moléculas tienen efectos críticos sobre las células del sistema inmune y además poseen propiedades hormonales las cuales afectan a una gran variedad de órganos involucrados en la defensa de los organismos.²¹ Las citocinas incluyendo la interleucina 8 (IL-8), actúan como agentes quimiotácticos controlando el movimiento de polimorfonucleares a través del espacio extravascular al sitio de inflamación.⁹ Las células endoteliales tienen la capacidad de producir moléculas quimiotácticas, e incluyen factores estimuladores de colonias, IL-1 e IL-8, las cuales son producidas en respuesta a la IL-1. Además, la IL-1 induce la expresión de factores no identificados que inhiben la interacción y quimiotáxis de leucocitos, lo que indica una retroalimentación negativa para el reclutamiento de linfocitos.²²

Los macrófagos y otras células inmunocompetentes producen una variedad de citocinas (Tabla I). Estas moléculas activan las células endoteliales y leucocitos, promoviendo la expresión de una variedad de glico-

TABLA I
CITOCINAS DE IMPORTANCIA EN LA FORMACION DE GRANULOMA

Citocina	Tipo celular que la produce	Propiedad Biológica
IL-1	Macrófagos, células endoteliales, neutrófilos, fibroblastos, linfocitos T y B, células de Langerhans, células asesinas, queratinocitos.	Activación celular, inducción de la producción IL-6, IL-1, IL-8 y TNF.
IL-2	Linfocitos T	Proliferación celular.
IL-3	Linfocitos T, células asesinas, mastocitos.	Estimula las líneas hemapoéticas.
IL-4	Linfocitos T.	Proliferación y maduración celular.
IL-5	Linfocitos T.	Proliferación de linfocitos B y producción de anticuerpos.
IL-6	Macrófagos, monocitos, linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos.	Proliferación celular, estimulación de la síntesis de inmunoglobulinas, activación de las células madre.
IL-8	Fibroblastos.	Promueve la adhesión de polimorfonucleares al endotelio vascular.
GM-CSF	Macrófagos, linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos.	Proliferación, diferenciación de diferentes líneas hemopoéticas (granulocitos, monocitos), activación de neutrófilos en macrófagos e inducen la producción de TNF.
TNF- α	Macrófagos, linfocitos T.	Activación celular, inducción de la producción de IL-6, IL-1 y TNF, activación de células endoteliales.
TNF- β	Linfocitos T.	
TGF- β	Macrófagos.	Inhibición de la proliferación celular.
INF- α	Macrófagos.	Estimulan la producción y diferenciación de linfocitos B, activación de células asesinas e inducen aumentos en la expresión de MHC I.
INF- β	Fibroblastos	
IFN- γ	Macrófagos.	Efectos antiproliferativos y antivirales.

proteínas de superficie las cuales sirven como moléculas de adhesión.²²

La adherencia de células a la matriz extracelular puede inducir a la producción de citocinas. La adhesión a fibronectina induce la producción del factor estimulador de colonias de granulocito-macrófagos (GM-CSF) y en el caso de adherencia a colágeno estimula la producción de IL-1 y TNF- α .²³ Por otra parte, la matriz extracelular tiene un rol central en la reparación tisular. En modelos animales se ha demostrado que el factor transformador de crecimiento de tipo 13 (TGF- β), estimula marcadamente la disposición de colágeno tipo I dentro de la matriz en el riñón de rata, inhibiendo el crecimiento celular.²³ Los estudios sobre la matriz extracelular son pocos, pero es evidente que hay que considerarla como un elemento que influye activamente en la formación del granuloma.

Respuesta TH1 y TH2

Recientemente, Mosmann y colaboradores²⁴ demostraron la existencia de dos patrones de citocinas dentro de los linfocitos T cooperadores-inductores CD4+ de ratón. El patrón TH1 caracterizado por la producción de INF- γ , IL-2 y TNF- γ , y el patrón TH2 que produce IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. La respuesta TH1 está asociada con hipersensibilidad tardía y protección, mientras la respuesta TH2 está asociada con patología y producción de anticuerpos. Patrones que posteriormente también han sido demostrados dentro de la subpoblación de linfocitos T supresores-citotóxicos CD8+.²⁵

Similares patrones de citocinas han sido demostrados en humanos y en ciertas condiciones patológicas. Así, enfermedades con patrones TH1 incluyen la lepra tuberculoide y la leishmaniasis cutánea localizada, mientras la esquistosomiasis y el lupus eritematoso serían enfermedades con respuesta TH2.

La importancia de determinar el tipo de respuesta dentro del granuloma

es muy relevante para la aplicación de nuevos esquemas terapéuticos, ya que una forma de evaluar cambios inmunológicos es detectando las diferentes citocinas in situ.

La utilización de nuevas tecnologías como es la reacción de la polimerasa en cadena precedida de transcriptasa reversa (RT-PCR) han permitido detectar RNA mensajero para diversas citocinas. Recientemente, nuestro laboratorio caracterizó los patrones de citocinas dentro del espectro de la leishmaniasis cutánea americana, demostrando un predominio de TH1 en las lesiones localizadas y de TH2 en las lesiones de la forma difusa.²⁸

EL GRANULOMA COMO UN ORGANISMO LINFOIDE SECUNDARIO

Los órganos linfoides secundarios pueden caracterizarse por la presencia de HEV (excepto en el bazo), migración celular, organización particular de los grupos celulares y proliferación celular.

Presencia de HEV en el Granuloma

La presencia de HEV en granulomas ha sido demostrada por diferentes grupos. Smith y colaboradores²⁷ estudian granulomas crónicos, generados por la inoculación de adyuvante completo de Freund y virus de influenza en carneros. Estos investigadores determinan que la densidad de linfocitos presentes en el granuloma, es similar a la observada en ganglios linfáticos de animales sanos, lo cual está relacionado con un aparente aumento de estructuras similares a HEV. Basados en estos resultados postulan que el granuloma pudiera comportarse como un organismo linfoide secundario.

Freemont y Ford¹⁴ observan pequeños agregados de linfocitos alrededor de vénulas tipo HEV después de la inoculación intradérmica de ratas con *Mycobacterium bovis*-Bacilo Calmette-Guérin (BCG). Estos investigadores determinan que el número de vénulas tipo HEV, y el número total de linfocitos en tejido

incrementa con la edad de la lesión. Además demuestran que las estructuras tipo HEV eran los sitios preferenciales de entrada para los linfocitos.

Migración Celular en el Granuloma

Los primeros trabajos que determinan la migración celular en el granuloma y lo consideran como un organismo linfoide secundario son los de Spector y Lykke,²⁸ quienes estudiaron la evolución de granulomas inducidos con adyuvantes en ratas. Ellos observan una proliferación celular cercana a células endoteliales vasculares, después de 48 horas. La proliferación es general y continua por 12 semanas. Durante este período determinan que los monocitos migran vía sanguínea a los sitios donde se da la respuesta y posteriormente se diferencian en macrófagos, los cuales proliferan en el sitio de inflamación. El principal hallazgo de este trabajo fue la determinación de la migración de los monocitos y su transformación en macrófagos.

Posteriormente, Spector y Willoughby⁹ realizaron ensayos con ratas irradiadas, las cuales separaron en cuatro grupos. Inoculando a cada grupo por separado con células de médula ósea, células de ganglio linfático, células del timo y un grupo sin tratamiento. Posteriormente a estos animales se les inoculó adyuvante completo de Freund. Observando que sólo se dio la respuesta inmunológica en el grupo de animales que fueron inoculados inicialmente con células de la médula ósea. Estos investigadores concluyen que los linfocitos establecidos en el granuloma se originan inicialmente de células derivadas de la médula ósea, lo que evidencia un proceso de migración celular hacia la formación del granuloma.

Distribución Topográfica de las células inmunocompetentes.

Los órganos linfoides se caracterizan por presentar una distribución topográfica definida. Diferentes trabajos evidencian la existencia de

esta característica en el granuloma. Modlin y colaboradores³⁰ analizando la respuesta granulomatosa en biopsias de pacientes con lepra lepromatosa (LL), lepra tuberculoide (LT), rinoescleroma y sarcoidosis observan una distribución diferente en las subpoblaciones de linfocitos T. En LT y rinoescleroma observan linfocitos T cooperadores/inductores CD4+ dentro de agregados de células epitelioides y linfocitos T supresores/citotóxicos CD8+ a su alrededor. En LL y sarcoidosis no se observó una distribución definida. Postulando que esta distribución diferencial debe estar asociada con diferencias en la respuesta inmunológica del hospedador.

Posteriormente el mismo grupo de investigadores analizan la respuesta inmunológica en biopsias de pacientes con LL y LT, y determinan que los granulomas tuberculoideos presentan una organización bien definida, constituidos por un centro de macrófagos maduros rodeados por una capa de linfocitos T cooperadores/inductores CD4+, linfocitos T supresores/citotóxicos CD8+, IL2+, CD25+ (receptor de IL-2) y CD1a+ (células de Langerhans). En algunas ocasiones en el centro se observan linfocitos T cooperadores/inductores y linfocitos T que expresan el receptor de IL-2 y no observan bacilos. En el caso de LL no se observa organización, sino una mezcla de linfocitos y macrófagos con bacilos. El estudio señala al centro del granuloma tuberculoide como un área de interacción entre linfocitos T cooperadores/inductores, (quizás expandido clonalmente por IL-1), y macrófagos. La capa periférica del granuloma tuberculoide puede ser el lugar de interacción celular necesaria para la producción de linfocinas e inmunorregulación por linfocitos T supresores/citotóxicos.³¹

La existencia de una distribución de linfocitos en el granuloma también fue evidenciada por Gross y colaboradores,³² quienes inducen una respuesta granulomatosa luego de inocular una mezcla de *Mycobacterium leprae*-BCG, BCG sólo y M.

leprae muerto por calor en pacientes con lepra lepromatosa. El granuloma formado a nivel dérmico, se caracterizó por estar bien delimitado, constituido por células epitelioides, macrófagos, linfocitos T y células de Langerhans cuando fue inducido con M. *leprae*-BCG y BCG sólo. Los linfocitos T supresores/citotóxicos CD8+ fueron localizados preferencialmente en la periferia del granuloma. Los linfocitos T cooperadores/inductores (CD4+) fueron observados en el interior del granuloma. No se observó una distribución definida al inducir la respuesta granulomatosa con M. *leprae* muerto.

Posteriormente Martínez-Arends y colaboradores³³ analizando lesiones de leishmaniasis cutánea americana (LCA), evidencian por medio de técnicas inmunocitoquímicas, diferencias en la relación de linfocitos T vírgenes (CD4+CD45RA+) y T memoria (CD4+CD45RO+) entre las diferentes formas de la enfermedad. Encontrando una relación de linfocitos T memoria: T vírgenes de 7,9:1 en leishmaniasis cutánea localizada (LCL), 9,6:1 en leishmaniasis mucocutánea (LMC) y 2,5:1 en leishmaniasis cutánea difusa (LCD). En los pacientes con LCL se observó la presencia de linfocitos T vírgenes preferencialmente en la periferia del granuloma. La presencia de linfocitos T vírgenes en este tipo de lesiones sugiere que el granuloma puede ser considerado como un sitio de educación de linfocitos T, semejando un órgano linfoide secundario.

Recientemente, Uyemura y colaboradores,³⁴ realizando ensayos inmunocitoquímicos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a pacientes con LCL, determinan la distribución celular y diversidad de subpoblaciones de linfocitos T δ . Estos investigadores analizan la secuencia de nucleótidos de la unión V-J del receptor de linfocitos T (TCR), y encuentran una diversidad de linfocitos T δ dentro de regiones microanatómicas específicas. Los resultados les permiten proponer que los linfocitos T δ son seleccionados

por el antígeno en las lesiones y luego sufren una expansión clonal dentro de regiones microanatómicas, enfatizando la función del granuloma como órganos linfoides secundario.

Los órganos linfoides secundarios se caracterizan por ser los sitios de especialización y proliferación linfocitaria. Hasta los momentos, aunque ha sido propuesta^{22&34} no se ha demostrado la proliferación celular dentro del granuloma, lo que no descarta su posible existencia y la validez de los otros parámetros que permiten considerarlo como un órgano linfoide secundario transitorio.

Los experimentos anteriores sugieren que el granuloma inmune se comporta parcialmente como un órgano linfoide secundario tanto estructural como funcionalmente. Pero es de hacer notar, que el granuloma se origina como consecuencia de un insulto antigénico y no está presente desde el desarrollo embrionario de los órganos. Es por esto que se podría clasificar como un órgano linfoide transitorio, ya que este desaparece una vez que se elimina al agente antigénico que indujo a su formación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos los valiosos comentarios de los Dres. Mariam Ulrich y Gilberto Payares. Esta revisión es parte el Seminario Especial de Grado (Escuela de Biología, Facultad de Ciencias, UCV) de Alexis Fernández. Las ideas expuestas son producto de los proyectos financiados por CONICIT y CDCH-UCV.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abbas AK, Lichtman AH, Pobre JS: Cellular and molecular immunology. W B Saunder Company. Londres 1991; pp: 417
- 2.- Roitt I: Essential immunology. Balckwell scientific publications. Londres 1988.
- 3.- Kindler V, Sappino A, Grav E, et al: The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during

- BCG infection. *Cell*. 1989; 56: 731-40.
- 4.- Adams DO: The granulomatous inflammatory response. *Am J Pathol*. 1976; 84: 164-91.
 - 5.- Doughty BL, Phillips SM: Delayed hypersensitivity granuloma formation around *Schistosoma mansoni* eggs in vitro. I Definition of the model. *J Immunol*. 1982; 128: 30-6.
 - 6.- Shikama Y, Kobayashi K, Kasahara K, et al: Granuloma formation by artificial microparticles in vitro. Macrophages and monocytes play a critical role in granuloma formation. *Am J Pathol*. 1989; 134: 1189-99.
 - 7.- Gowans JL, Knight EJ: The route of recirculation of lymphocytes in the rat. *Proc Roy Soc Med B*. 1964; 159: 257-82.
 - 8.- Stevens SK, Weissman IL, Butcher EC: Differences in the migration of bald T lymphocytes: Organ-selective localization in vivo and the role of lymphocyte-endothelial cell recognition. *J Immunol*. 1982; 128: 844-851.
 - 9.- Lloyd AR, Oppenheim JJ: Poly's lament: The neglected role of the polymorphonuclear neutrophil in the afferent limb of the immune response. *Immunol Today*. 1992; 5: 169-72.
 - 10.-Juttila MA, Berg EL, Kishimoto TK: Inflammation-induced endothelial cell adhesion to lymphocytes, neutrophils and monocytes. Role of homing receptors and other adhesion molecules. *Transplantation*. 1989; 48: 727-31.
 - 11.-Duijvestijn A, Hamann A: Mechanisms and regulation of lymphocyte migration. *Immunol Today* 1989; 10: 23-8.
 - 12.-Andrews P, Milson DW, Ford WL: Migration of lymphocytes across specialized vascular endothelium. V. Production of a sulphated macromolecule by high endothelial cells in lymph nodes. *J Cell Sci*. 1982; 57: 277-92.
 - 13.-Anderson ND, Anderson AO, Wyllie RG: Microvascular changes in lymph nodes draining skin allografts. *Am J Pathol*. 1975; 81: 131-53.
 - 14.-Freemont AJ, Ford WL: Functional and morphological changes in post-capillary venules in relation to lymphocytic infiltration into BCG-induced granuloma in rat skin. *J Pathol*. 1985; 147: 1-12.
 - 15.-Picker LJ: Mechanisms of lymphocyte homing. *Curr Opin Immunol*. 1992; 4: 277-86.
 - 16.-Nickoloff BJ: Role of interferon- γ in cutaneous trafficking of lymphocytes with emphasis on molecular and cellular adhesion events. *Arch Dermatol*. 1988; 124: 1835-43.
 - 17.-De Fougères AR, Stacker SA, Schwarting R, Springer TA: Characterization of ICAM-2 and evidence for a T cell counter-receptor for LFA-1. *J Exp Med*. 1991; 174: 253-67.
 - 18.-Graber N, Gopal TV, Wilson D, et al: T Cells bind to cytokine activated endothelial cells via a novel, inducible sialoglycoprotein and endothelial leukocyte adhesion molecule-1. *J Immunol*. 1990; 145: 819-30.
 - 19.-Shimizu Y, Newman W, Tanaka, Shaw S. Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today*. 1992; 13: 106-12.
 - 20.-Dinarello CA: Inflammatory cytokines: Interleukin-1 and tumor necrosis factor as effector molecules in autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol*. 1991; 3: 941-8.
 - 21.-Beck G, Habicht GS: Primitive cytokines: harbingers of vertebrate defense. *Immunol Today*. 1991; 12: 180-3.
 - 22.-Palombo JD, Blackburn GL, Forse RA: Endothelial cell factors and response to injury. *Surg Gyn Obst*. 1991; 173: 505-18.
 - 23.-Nathan C, Sporn M: Cytokines in context. *J Cell Biol*. 1991; 113: 981-6.
 - 24.-Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone: 1. Definition according to profiles of lymphokines activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986; 136: 2348-57.
 - 25.-Bloom BR, Salgame P, Diamond B: Revisiting and revising suppressor T cells. *Immunol Today*. 1992; 13: 131-6.
 - 26.-Cáceres-Dittmar G, Tapia FJ, Sánchez MA, et al: Determination of the cytokine profile in American cutaneous leishmaniasis using the polymerase chain reaction. *Clin Exp Immunol*. 1993; 91: 500-505.
 - 27.-Smith JB, McIntosh GH, Morris B: The migration of cells through chronically inflamed tissues. *J Pathol*. 1970; 100: 21-9.
 - 28.-Spector WG, Lykke WJ: The cellular evolution of inflammatory granuloma. *J Pathol Bact*. 1966; 92: 163-77.
 - 29.-Spector WG, Willoughby DA: The origin of mononuclear cells in chronic inflammation and tuberculin reactions in the rat. *J Pathol Bact*. 1968; 96: 389-99.
 - 30.-Modlin RL, Hofman FM, Meyer PR, et al: In situ demonstration of lymphocyte subsets in granulomatous inflammation: leprosy, rhinoscleroma and sarcoidosis. *Clin Exp Immunol*. 1983; 51: 430-8.
 - 31.-Modlin RL, Hofman FM, Horwitz DA, et al: In situ identification of cells in human leprosy granulomas with monoclonal antibodies to interleukin 2 and its receptor. *J Immunol*. 1984; 132: 3085-90.
 - 32.-Gross A, Weiss E, Tapia FJ, et al: Leukocyte subset in the granulomatous response produced after inoculation with *Mycobacterium leprae*-BCG in lepromatous patients. *Am J Trop Med Hyg*. 1988; 38: 608-12.
 - 33.-Martinez Arends A, Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G, et al: Linfocitos T vírgenes y T memoria en la leishmaniasis cutánea americana. *Derm Venez*. 1991; 28: 125-7.
 - 34.-Uyemura K, Klotz J, Pirmez C, et al: Microanatomic clonality of **TS** T cells in human leishmaniasis lesions. *J Immunol*. 1992; 148: 1205-11.