

## Bioquímica

Volumen 28  
Volume

Número 4  
Number

Diciembre 2003  
December

*Artículo:*

### Fagocitosis: mecanismos y consecuencias. Primera parte

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[www.Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)

# Fagocitosis: mecanismos y consecuencias

## Primera parte

Oscar Rojas-Espinosa<sup>1\*</sup> y Patricia Arce-Paredes<sup>2</sup><sup>1</sup>Departamento de Inmunología, <sup>2</sup>Departamento de Ingeniería Bioquímica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

\*Sobretiros: Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

Carpio y Plan de Ayala, Colonia Santo Tomás, 11340 México, D.F., México, e-mail: rojas\_espinosa@hotmail.com

Financiamiento: Coordinación General de Estudios de Posgrado e Investigación (CGPI) del IPN. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)

Recibido: 09/10/03 Aceptado: 03/12/03

### Resumen

Ellie Metchnikoff, en 1880, descubrió que la función de las células fagocíticas era esencial para la supervivencia de todas las especies del reino animal. En los organismos unicelulares como los protozoarios, la función fagocítica es el único medio por el cual estos organismos adquieren su alimento. La función fagocítica de estas células se mejora a lo largo de la evolución y se mantiene en los animales más evolucionados, aunque aquí la función de los fagocitos deja de ser preponderantemente nutricional para constituirse en un eficiente mecanismo de protección no específico contra agentes infecciosos y de eliminación de células muertas o seniles. Cada etapa del proceso fagocítico (la migración, el reconocimiento de lo que puede y debe ingerirse, la endocitosis y la destrucción de partículas) se descubre cada vez más complicada; día a día se identifican más componentes moleculares y se establecen más interacciones y rutas metabólicas. Aunque el proceso de la fagocitosis no está esclarecido en su totalidad, ahora tenemos una mejor idea de cómo se reconocen las partículas que deben eliminarse y de los mecanismos subsecuentes que llevan a su destrucción. En este artículo, se hace una revisión concisa del proceso de la fagocitosis y se enfatiza su importancia como mecanismo de protección en los vertebrados, señalando, aunque de manera somera, aquellos aspectos que en la actualidad son objeto de mayor estudio, incluyendo estructura celular, la existencia y función de las proteínas de adhesión, los receptores para endocitosis, las proteínas G, las cascadas de señalización, la maduración de los fagosomas, y la generación de los metabolitos tóxicos del oxígeno y el nitrógeno.

**Palabras clave:** Fagocitosis, Células fagocíticas, Bioquímica, Neutrófilos, Macrófagos

### Abstract

In 1880 Elli Metchnikoff established the phagocytic cells' function as an essential process for the survival of animal species. In the unicellular organisms, such as the protozoa, the phagocytic function is the only means through which these organisms acquire their next meal. The phagocytic function improves through evolution and remains so in the more evolved species, although here the primary function of phagocytes is no longer a nourishment-related activity but it turns into an efficient mechanism of protection against infectious agents and of elimination of senescent or abnormal cells. Every step of the phagocytic process (migration, adhesion, endocytosis and particle destruction) appears each time more complex, and new molecules and mechanisms are continuously discovered. Although the whole phagocytic process is not yet fully understood, now we have a better panorama on the way phagocytic cells recognize those particles that must be eliminated and the mechanisms following thereafter. In this article a concise review is made on the phagocytic process and its importance as a protection mechanism of vertebrates, pointing out those aspects receiving major attention at the present, including cell-structure, adhesion proteins, phagocytosis-endowed receptor molecules, signalling pathways and participant molecules, maturation of phagosomes, and the role of the nitrogen and oxygen-derived intermediaries as potent antimicrobial toxins.

**Key words:** Phagocytosis, Phagocytic cells, Biochemistry, Neutrophils, Macrophages.

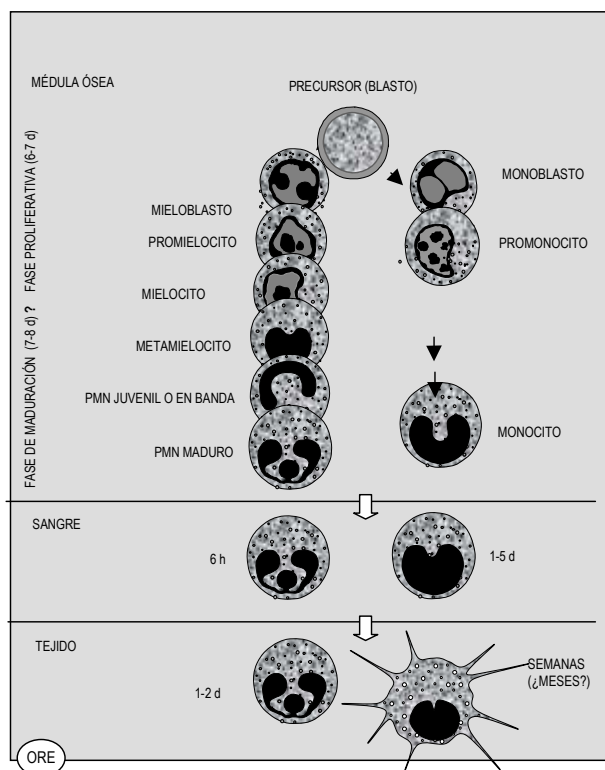
### Introducción

En este artículo se hace una revisión concisa del proceso de la fagocitosis, sus mecanismos y sus consecuencias. Se describen las diferentes etapas del proceso y se señalan algunos de los desórdenes que pueden ser causa de enfermedad. Otras revisiones sobre el tema recientemente publicadas y altamente

recomendadas son las de Aderem y Underhill,<sup>1</sup> Underhill y Ozinsky,<sup>2</sup> y Greenberg y Grinstein.<sup>3</sup>

### Las células fagocíticas

Aunque varias células tienen la capacidad de ingerir partículas, sólo los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMNs) y los macrófagos (MFs) lo hacen "de manera profesional" y esta es su función preponderante. Ambos tipos celulares se originan



**Figura 1.** Origen, maduración y vida media de las células fagocíticas "profesionales".

en la médula ósea a partir de un ancestro común que pronto dará origen a los precursores específicos: el mieloblasto que dará origen a la línea granulocítica, y el monoblasto que más tarde dará origen al sistema fagocítico mononuclear (Figura 1).

En la médula ósea, durante una etapa proliferativa que dura aproximadamente 6.5 días, el mieloblasto se transforma en promielocito y después en mielocito. Durante una etapa de maduración que dura unos 7.5 días, el mielocito se transforma en metamielocito, después en polimorfonuclear (PMN) juvenil o "en banda" y finalmente en PMN maduro o segmentado. La mayoría de los leucocitos PMN maduros se mueren en la médula ósea por apoptosis para luego ser eliminados por los macrófagos presentes en ese tejido. Los PMN maduros que pasan a la circulación permanecen ahí por aproximadamente 6-10 horas, antes de ser atrapados por los órganos con sistema retículo endotelial donde sobreviven un promedio de 1 a 2 días, luego también se mueren por apoptosis y son eliminados por los macrófagos tisulares.<sup>4</sup> La pérdida de la molécula CD16, un receptor para  $Fc\gamma$  ( $Fc\gamma RIII$ ) en las células apoptóticas parece ser la señal para que ocurra la fagocitosis de estas células por los macrófagos.<sup>5</sup>

Los monoblastos, por su parte, proliferan y se transforman en promonocitos en un lapso de tiempo que va de 3 a 5 días aproximadamente, y después a monocitos (MN), estado en el cual pasan a la circulación y ahí se mantienen durante un período

**Cuadro 1.** Sistema fagocítico mononuclear

| Nombre                                  | Localización predominante         |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| Células "veladas"                       | Tejido linfoide                   |
| Células de Kupffer                      | Hígado                            |
| Células de Langerhans                   | Piel                              |
| Células Interdigitantes*                | Tejido linfoide                   |
| Células mesangiales                     | Riñón (mesangio)                  |
| Histiocitos                             | Tejido conectivo                  |
| Macrófagos                              | Tejido linfoide                   |
| Macrófagos alveolares                   | Pulmón                            |
| Macrófagos de la microglia              | Tejido del sistema nervioso       |
| Macrófagos peritoneales                 | Cavidad peritoneal                |
| Osteoclastos                            | Tejido óseo                       |
| Células epitelioides y células gigantes | Reacciones inflamatorias crónicas |

\*Reconocidas como células presentadoras de antígeno; se desconoce si también funcionan como células captadoras y procesadoras de antígeno

que oscila entre 36 y 104 h (entre 1.5 y 4.5 días). A diferencia de los PMN circulantes, los MN son células relativamente inmaduras que alcanzan la maduración hasta que se establecen en los tejidos en donde sobreviven durante varias semanas (y quizá meses) como macrófagos o histiocitos (Figura 1). Dado que los macrófagos tisulares han recibido diferentes nombres según el tejido donde se encuentran (histiocitos en los tejidos en general, células de Kupffer en el hígado, macrófagos alveolares en pulmón, células de la microglia en el tejido nervioso, osteoclastos en el tejido óseo, macrófagos peritoneales en el peritoneo, células de Langerhans en la piel, y algunos otros), se ha tratado de agruparlos a todos ellos dentro del llamado Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM), al mismo tiempo que se ha tratado de separarlos del Sistema Retículo Endotelial, en donde además se incluyen otros tipos de células de soporte, no necesariamente fagocíticas y de diferente origen (Cuadro 1).

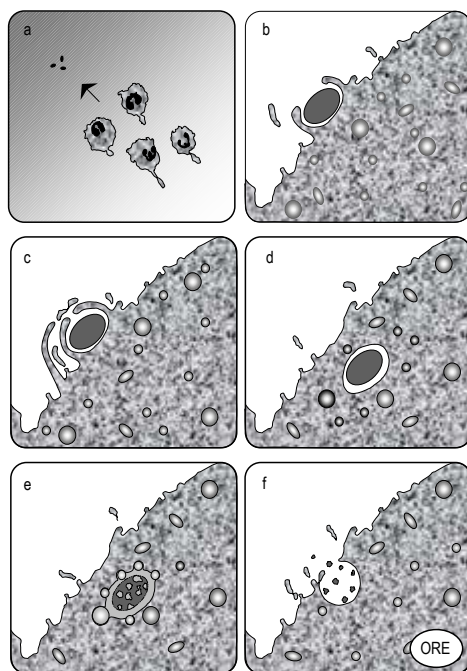
## El proceso de la fagocitosis

No obstante que hay disparidades específicas entre la función fagocítica de los macrófagos y neutrófilos, el proceso fagocítico incluye varias etapas secuenciales que son comunes en ambas células y que comprenden la quimiotaxis, la adhesión, la endocitosis (la cual se optimiza por la opsonización de las partículas), y los cambios físicos y bioquímicos intracelulares que capacitan a los fagocitos para endocitar, matar y digerir a los microorganismos: el incremento en el metabolismo general

de las células, la formación del fagosoma, la interacción del fagosoma con endosomas y lisosomas para formar el fagosoma maduro (fagolisosoma), la acidificación del fagolisosoma, la formación de metabolitos reactivos del oxígeno y del nitrógeno, la activación de las hidrolasas lisosomales, y finalmente la expulsión del material de desecho mediante el proceso de la exocitosis (Figura 2). Estos cambios son generales y ocurren aun cuando se trate del enfrentamiento entre los fagocitos y partículas o parásitos de tamaño muchas veces mayor que el de ellos. En estos casos, los fagocitos, al hacer contacto con las macropartículas, estimulan sus mecanismos citocidas y vierten al exterior el contenido de sus gránulos. La “fagocitosis frustrada”, como se le llama a este fenómeno, ocasiona no sólo la destrucción de la partícula sino también daño del tejido circundante.

## Diapédesis y quimiotaxis

Las situaciones de infección o trauma, propician cambios en el microambiente tisular que dan origen a la formación de materiales tanto exógenos (los derivados de los microorganismos) como endógenos (los que resultan de las alteraciones tisulares), con actividad quimiotáctica. Para que las células fagocíticas acudan a los sitios de lesión, deben salir primero de los vasos sanguíneos. Los cambios físicos observados durante la salida de las células incluyen, primero el flujo



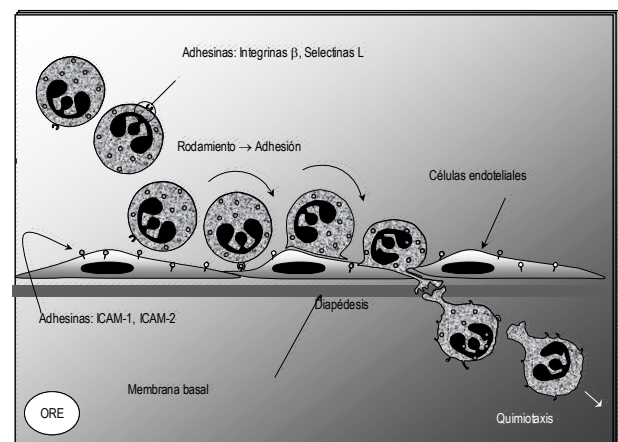
**Figura 2.** Se ilustran las etapas del proceso de la fagocitosis: (a) la quimiotaxis, (b) la adherencia de las células con los microorganismos, (c) la endocitosis, (d) la formación del fagosoma, (e) la formación del fagolisosoma con la consecuente destrucción del microorganismo, y (f) la eliminación de desechos (exocitosis).

entorpecido de los leucocitos, después su desplazamiento por rodamiento sobre la superficie interna de los vasos sanguíneos, más tarde su marginación, adhesión y expansión sobre el endotelio vascular, y finalmente su salida por diapédesis a través de las uniones entre las células endoteliales (Figura 3). En el proceso de diapédesis participan de manera muy importante las proteínas de adhesión tanto de los leucocitos como de las células endoteliales.

## Las proteínas de adhesión

Los mecanismos de marginación y adherencia de las células fagocíticas no fueron bien entendidos hasta que se tuvo acceso a una serie de anticuerpos monoclonales (Acs-Mon) dirigidos contra antígenos superficiales, primero de leucocitos murinos y después de leucocitos humanos.<sup>6</sup> Algunos de estos Acs-Mon, reaccionaban con antígenos comunes de los fagocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) y monocitos (MN), como los llamados antígenos Mo1 o Mac-1, mientras que otros reaccionaban con antígenos (como LFA-1, *lymphocyte function associated antigen-1*) encontrados también en otras células, incluyendo linfocitos T (LcT), células agresivas naturales (NK, *natural killer*), linfocitos B (LcB), MN y PMN.

Poco después se estableció que los antígenos Mo-1 y LFA-1, contenían una cadena alfa (155-177 kD) y una cadena beta (95 kD), unidas entre si por enlaces no covalentes. Se encontró que mientras la cadena  $\beta$  era idéntica en ambos antígenos, las cadenas  $\alpha$  eran diferentes y particulares para cada uno de ellos. De esta manera, mientras que algunos anticuerpos monoclonales (como LFA-1, 60.3/ MHM 23, IB4 y TS1/22) reaccionaban con la cadena  $\beta$  de los



**Figura 3.** El proceso de salida de las células fagocíticas de los vasos sanguíneos a los sitios de lesión involucra la participación de moléculas de adhesión tanto en las células fagocíticas (integrinas y selectinas) como en las células endoteliales (selectinas y adhesinas IgCAM). Algunas adhesinas se encuentran sobre las células de manera constitutiva mientras que otras se inducen o aumentan su expresión por efecto de algunas citocinas y factores quimiotácticos. Los leucocitos salen de los vasos sanguíneos por diapédesis, atraídas por quimocinas y otros factores con actividad quimiotáctica.

**Cuadro 2.** Principales familias de moléculas de adhesión.<sup>a</sup>

| Familia                                                                | Miembros representativos* | Localización            |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Integrinas $\beta 2$                                                   | LFA-1                     | LcT, NK, PMN, LcB-EBV** |
|                                                                        | Mac-1 o Mo-1              | PMN, MN                 |
|                                                                        | Gp 150/95                 | PMN, MN, Lc             |
| "De las Igs" (IgCAM)                                                   | ICAM-1,                   | Endotelios              |
|                                                                        | ICAM-2,                   | Endotelios              |
|                                                                        | VCAM-1                    | Endotelios              |
| Selectinas                                                             | Selectina-E               | Endotelios, plaquetas   |
|                                                                        | Selectina-P               | Endotelios, plaquetas   |
|                                                                        | Selectina-L               | Leucocitos              |
| Ligandos                                                               |                           |                         |
| De las integrinas $\beta 2$ : Adhesinas IgCAMs                         |                           |                         |
| De las IgCAMs: Integrinas $\beta 2$                                    |                           |                         |
| De las selectinas:                                                     |                           |                         |
| Ac-5-Neu- $\alpha$ (2-3)-Gal- $\beta$ (1-3)-Fuc- $\alpha$ (1-4) NacGlu | (sLe <sup>a</sup> )       |                         |
| Ac-5-Neu- $\alpha$ (2-3)-Gal- $\beta$ (1-4)-Fuc- $\alpha$ (1-3)NacGlu  | (sLe <sup>a</sup> )       |                         |
| Gal- $\beta$ (1-4)-Fuc- $\alpha$ (1-3)-NacGlu                          | (Le <sup>x</sup> )        |                         |
| Algunos polisacáridos sulfatados (heparina)                            |                           |                         |
| Algunos polisacáridos fosforilados                                     |                           |                         |

\*LFA, lymphocyte function associated molecule; MAC/Mo-1, macrophage/monocyte antigen-1; Gp, glycoprotein; IgCAM, immunoglobulin-related cell adhesion molecule; ICAM, intercellular adhesion molecule; VCAM, vascular adhesion molecule.

\*\*LcB, células B transformadas por el virus de Epstein-Barr.

<sup>a</sup> Basado en las referencias 5-9.

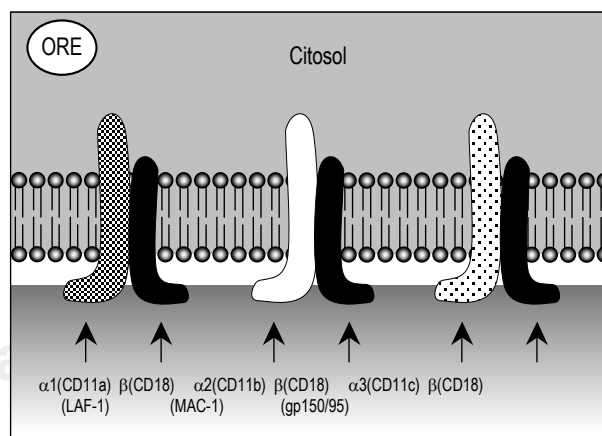
PMN, MN y Lc, otros anticuerpos (como Mo1 o Mac-1 y OKM1) reaccionaban sólo con la cadena  $\alpha$  de los PMN y MN pero no con la cadena  $\alpha$  de los linfocitos. Otros Acs-Mon adicionales, reconocían específicamente a las cadenas  $\alpha$  de los LcT y de las células NK. Un tercer antígeno encontrado en neutrófilos y en MN (p150,95) contenía otra cadena  $\alpha$  diferente a la de los antígenos LFA-1 y Mo1, pero la misma cadena  $\beta$ . Actualmente las cadenas  $\alpha$  se conocen como moléculas CD11 (*cluster of differentiation molecule-11*), en tanto que la cadena  $\beta$ , común a todas ellas, se describe como molécula CD18. Así, la composición de las moléculas de adhesión es CD11a/CD18 para el antígeno LFA-1, CD11b/CD18 para MAC-1 (o Mo-1), y CD11c/CD18 para gp150,95 (Figura 4). Ahora se sabe que estas proteínas leucocitarias (*integrinas beta-2*), constituyen sólo una de varias familias de moléculas de adhesión. Otras

integrinas, llamadas beta-1 y beta-3, tienen cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  diferentes, y se encuentran en otras células donde también participan en procesos de adhesión y agregación.<sup>7</sup> Se incluyen aquí a receptores para proteínas de la matriz extracelular como fibronectina, colágena y laminina (integrinas beta-1) y a los receptores para fibrinógeno que participan en la agregación plaquetaria (integrinas beta-3).

Además de las integrinas beta-2, otras familias prominentes de proteínas de adhesión son la familia de las *moléculas de adhesión relacionadas con las inmunoglobulinas* (ICAM, *immunoglobulin-related cell adhesion molecules*) que incluyen, entre otras, a ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), ICAM-2 y VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*),<sup>8</sup> y la familia de las *selectinas* cuyos miembros son las selectinas P, E y L.<sup>9</sup> Estas 3 familias de moléculas de adhesión se enlistan en el Cuadro 2. Las moléculas ICAM contienen un dominio estructuralmente similar a los dominios encontrados en las inmunoglobulinas, incluyendo el enlace disulfuro, y sus ligandos son las integrinas beta-2. Las selectinas tienen en su extremo amino-terminal una porción con actividad de lectina que interacciona con residuos de carbohidrato presentes en las superficies de los leucocitos y los endotelios cuya estructura es similar a la de la sustancia Lewis<sup>x</sup><sup>10</sup> (Cuadro 2).

#### Deficiencias en las proteínas de adhesión leucocitarias

A finales de los años 70 se empezaron a describir casos de pacientes con deficiencias fagocíticas congénitas asociadas a severas infecciones crónicas o recurrentes, muchos de los cuales presentaban o habían presentado un retardo en la separación del cordón umbilical (usualmente el cordón umbilical se desprende entre 5 y 8 días después del nacimiento; en los casos patológicos el cordón permanece unido aún a las 3 semanas de



**Figura 4.** Las proteínas de adhesión de la familia de las integrinas son dímeros formados por una cadena alfa y una cadena beta; mientras que la cadena alfa es particular para cada miembro de la familia (CD11a, CD11b y CD11c), la cadena beta es común a todas ellas (CD18).

edad).<sup>11,12</sup> Con la ayuda de los Acs-Mon contra los antígenos leucocitarios, en muchos de estos pacientes se ha podido establecer una asociación entre el cuadro clínico y una deficiencia congénita de las glucoproteínas Mo1 y LFA-1.<sup>13</sup> Los pacientes con deficiencia en las proteínas de adhesión (LAD, *leukocyte adhesion deficiency*) muestran una marcada depresión en sus respuestas inflamatorias, tienen infecciones bacterianas y micóticas recurrentes, dificultad para sanar, gingivitis severas y enfermedades periodontales (Cuadro 3). En los pacientes, la ausencia de los antígenos Mo1 y LFA-1 es causa de la deficiente adhesión y capacidad citotóxica de sus leucocitos.<sup>14,15</sup> Experimentalmente se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales contra los antígenos Mo1 y LFA-1, son capaces de inhibir la adhesión y la ingestión de partículas por las células de personas sanas.<sup>16</sup>

Los enfermos con deficiencias en Mo1 y LFA-1 son más frecuentes entre los productos de matrimonios consanguíneos, lo que sugiere que el defecto tiene un carácter autosómico recesivo. Los pacientes con deficiencia severa carecen tanto de las cadenas *alfa* como de las cadenas *beta* de las proteínas de adhesión y se ha sugerido que la cadena beta es necesaria para la síntesis de la cadena alfa y que la falta de cadena beta condiciona la deficiencia en la síntesis o expresión de la cadena alfa.<sup>17</sup>

Algunos anticuerpos monoclonales (como el 60.3 que reconoce a la cadena alfa de la adhesina p-150,95) bloquean la adhesión de PMN a células endoteliales, la expansión de estas células a superficies forradas con endotoxina, la migración inducida por el tripéptido formil metionil-leucil-fenilalanina (fMLF) y la endocitosis de levaduras, sin alterar el estallido respiratorio, la producción de superóxido o la producción de peróxido de hidrógeno,<sup>18</sup> lo que sugiere que la adhesión mediada por esta proteína en particular, y el estallido respiratorio, son procesos independientes. Por el contrario, los PMN de los pacientes que carecen de Mo1 son incapaces de adherir partículas opsonizadas con complemento y de presentar los cambios oxidativos que acompañan a la fagocitosis, hecho que relaciona al antígeno Mo1 con la capacidad de las células para producir los metabolitos del oxígeno. Mo1 se ha identificado como CR3 (*complement receptor-3*), el receptor para C3bi.<sup>19,20</sup>

Los pacientes con deficiencias en las proteínas de adhesión muestran leucocitosis (números de leucocitos hasta dos veces más elevados de lo normal) debido a la deficiente marginación (adherencia a los endotelios vasculares) de sus neutrófilos (ver Cuadro 3). La deficiencia congénita de Mo1 y de LFA-1 también se refleja en la función de los leucocitos mononucleares.<sup>12,17</sup> Otra de las entidades clínicas relacionada con deficiencia en proteínas de adhesión es la *periodontitis*.<sup>21</sup> Ésta se menciona como la causa más común de la caída de los dientes en los

### Cuadro 3. Características de los pacientes con deficiencias en proteínas de adhesión (LAD).<sup>a</sup>

#### Manifestaciones clínicas:

1. Afección de ambos sexos.
2. Retardo en la separación del cordón umbilical.
3. Infecciones piógenas recurrentes por *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* y otros géneros.
4. Otitis media, gingivitis, traqueobronquitis, septicemias, vaginitis, neumonías.

#### Datos de laboratorio

1. Leucocitosis persistente ( $\geq 2$  veces lo normal).
2. Niveles normales de inmunoglobulinas en el suero.
3. Niveles normales de complemento (C3 y CH50).
4. Niveles normales de linfocitos T y B.

#### Función fagocítica

1. Defectuosa endocitosis de partículas opsonizadas con complemento (C3b) y/o anticuerpo (IgG).
2. Reducida liberación enzimática y producción de superóxido.
3. Respuesta normal al PMA y a ionóforos de calcio.
4. Defectuosa adhesión y expansión sobre superficies.
5. Defectos quimiotácticos, en algunos casos.
6. Deficiencia en una glicoproteína de 110-129 kD, y en varios casos, de una proteína de 150-155 kD.

<sup>a</sup> Basado en las referencias 11, 12, 21, 22.

adultos jóvenes. La enfermedad es causada por colonización bacteriana de la superficie de los dientes en la región gingival, con extensión apical de la placa microbiana. Las bacterias se establecen entre el tejido gingival y la superficie de la raíz dentaria formando una bolsa periodontal, inflamación y destrucción de tejido blando y del tejido óseo donde se inserta la raíz dental. La enfermedad que aparece en los niños, adolescentes y jóvenes, se describe como *periodontitis juvenil* (PJ) y progresa rápidamente. La enfermedad del adulto progresa más lentamente. Aunque los mecanismos de defensa en la región oral son variados, los fagocitos PMN y los mononucleares juegan un papel preponderante. Se ha reportado que los PMN de algunos de los pacientes con PJ muestran defectos quimiotácticos y escaso número de receptores para el tripéptido formil-metionil-leucil-fenilalanina (fMLF) y el fragmento del complemento C5a,<sup>22</sup> otros investigadores no han encontrado deficiencias en estos receptores pero sí defectos en adherencia y quimiotaxis.

En resumen, las deficiencias en las proteínas de adhesión de los leucocitos (LAD, *leukocyte adhesion deficiencies*) constituyen un grupo de enfermedades autosómicas y recesivas

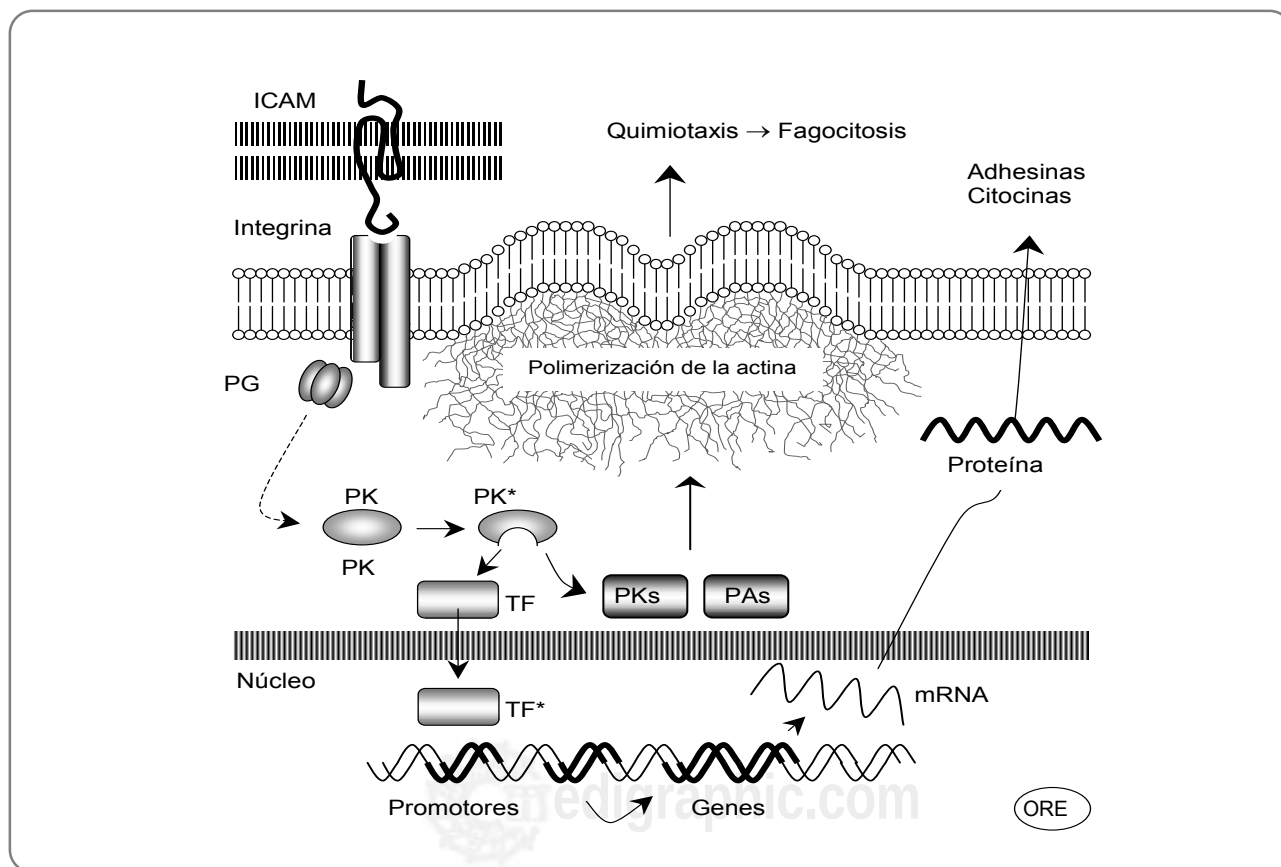


causadas por alteraciones en la expresión sobre todo de la molécula CD18 (el producto del gene beta) y se caracterizan por profundas anomalías en la función de los leucocitos que permiten la instalación de microorganismos causantes de infecciones severas y recurrentes riesgosas para la vida del individuo.<sup>9, 15, 21, 23</sup> La anomalía en la síntesis de CD18 es responsable de los defectos en la expresión de los tres tipos de moléculas de adhesión. En los fagocitos, las moléculas de adhesión son heterodímeros formados por CD18 y una de las 3 moléculas CD11 reconocidas: LFA-1 (CD11a + CD18), Mac-1 (CD11b + CD18), y p150/95 (CD11c + CD18) (Figura 4).

Otro tipo de deficiencia en la adhesión de los leucocitos tiene que ver con un defecto en la fucosilación de carbohidratos.<sup>24</sup> Los pacientes con esta enfermedad muestran retardo en el crecimiento, alteraciones corporales y problemas neurológicos. El defecto genético está relacionado con la carencia de una enzima que transporta a la fucosa, la GDP-fucosil glicosilasa.<sup>25</sup> Como consecuencia, estos pacientes carecen de sialil-Lewis<sup>x</sup>, el ligando de las selectinas P y E. Curiosamente, el tratamiento de estos pacientes con fucosa oral reduce la frecuencia de las infecciones y la fiebre.<sup>26</sup>

### Las proteínas de adhesión y la respuesta celular

Las proteínas de adhesión participan en los mecanismos de señalización celular y transmiten señales tanto del interior como del exterior de las células. En el primer caso, en condiciones de reposo, las integrinas presentan una conformación inactiva, manteniendo a los leucocitos en estado no adhesivo. La activación de los leucocitos por diversos mediadores como los quimioattractantes de origen endotelial y microbiano, origina cambios conformacionales en los heterodímeros de las integrinas. Estos cambios aumentan la afinidad de las integrinas por sus ligandos ICAM y la adhesividad de los leucocitos a los endotelios. En el segundo caso, el mecanismo de señalización comienza con el enlazamiento de un ligando exógeno con una integrina de la superficie celular, evento que genera señales bioquímicas en el interior de las células que activan a diversas proteínas G y proteincinasas, y que culminan con la polimerización de la actina, con el consecuente movimiento celular (quimiotaxis y fagocitosis), y con la expresión de algunos genes codificantes de proteínas de adhesión, de citocinas, y de otras proteínas (Figura 5).



**Figura 5.** Función de las integrinas: La interacción entre una integrina y su ligando inicia cascadas de señalización en las que intervienen diversas GTPasas (PG), proteín cinasas (PKs), fosfatasas (PAs), proteínas adaptadoras y factores de transcripción (TF), que globalmente dan como resultado la activación del citoesqueleto por polimerización de la actina (quimiotaxis y fagocitosis) y la producción de diversas proteínas, incluyendo adhesinas y citocinas (Esquema basado en las referencias 1, 62).

## Receptores membranales

La interacción de las células con su medio externo ocurre a través de receptores membranales. La interacción receptor-ligando genera señales físico-químicas que se transducen al interior de la célula, modificando su fisiología. La transducción de señales puede ser simple, como en el caso de algunos receptores que forman canales, los cuales al interactuar con su ligando, permiten el movimiento de iones al interior o al exterior de la célula (por ejemplo, los receptores para acetilcolina), o puede ser compleja, conectando las señales iniciadas en la interacción receptor-ligando con otros eventos intracelulares, como ocurre con los receptores para agentes quimiotácticos (fMLF, por ejemplo) y con los receptores mediadores de endocitosis (ver adelante). En este caso, aparte de los receptores membranales participan otras proteínas como proteínas G (ATPasas), protein cinasas (PK), fosfatasa, lipasa y factores de transcripción, entre otros mediadores. Globalmente los receptores presentes en las membranas celulares pueden agruparse en 4 tipos generales:<sup>1</sup>

1. Los receptores que forman parte de canales, cuya interacción con sus ligandos ocasiona que se abran y/o se cierren canales en la membrana que permiten la entrada y/o la salida de iones. Este tipo de receptores son comunes en el sistema nervioso.
2. Los receptores con actividad de tirosina-cinasa. Los receptores de este tipo tienen un dominio intracitoplásmico que puede tomar grupos fosfato del ATP para luego depositarlos sobre residuos de tirosina de otras proteínas. Al fosforilarse, estas proteínas pueden alterar su función, activándose o inactivándose. Algunas veces los receptores pueden fosforilarse a sí mismos.
3. Receptores ligados a esfingomielina. Al interactuar con su ligando, los receptores de este tipo se activan y activan a su vez a una enzima llamada esfingomielinasa. Esta enzima rompe a la esfingomielina de la membrana celular para producir un cerámico, el cual actúa como segundo mensajero sobre una serina-treonina-proteincinasa (STPK). La STPK activada puede fosforilar a diversas proteínas, entre ellas a factores de transcripción los cuales incrementan la función de los genes para diversas proteínas. Un factor de transcripción común es el NF- $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*) el cual participa en la transcripción de un número importante de genes "del sistema inmune", incluyendo a los genes para inmunoglobulinas. Normalmente el NF $\kappa$ B se encuentra inactivo en el citoplasma porque está unido a un inhibidor. Cuando se fosforila, el NF $\kappa$ B se disocia del inhibidor y se desplaza hacia el núcleo donde se une al DNA, estimulando la transcripción de diversos genes.
4. Receptores ligados a proteínas G. Cuando estos receptores se unen a sus ligandos se generan señales que se transducen

al citoplasma donde activan a un grupo de proteínas llamadas proteínas G. Las proteínas activadas pueden fosforilar y activar a su vez a otras proteínas, amplificando las cascadas de señalización que culminan en múltiples respuestas celulares.

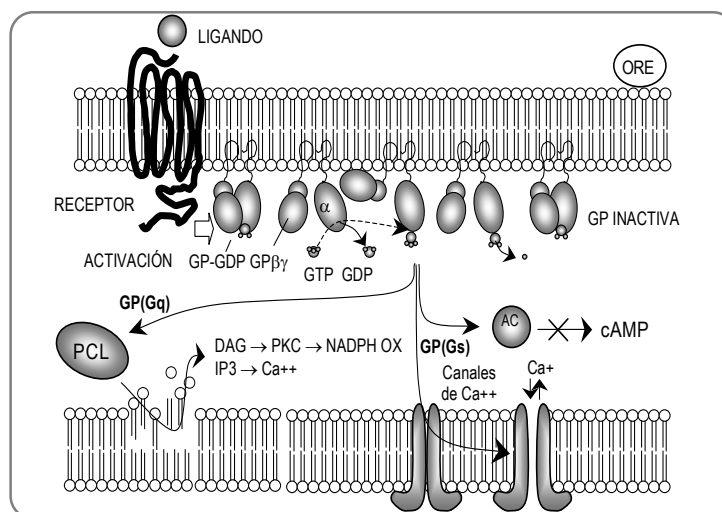
## Las proteínas G (GTPasas)

Las interacciones entre muchos de los receptores membranales y sus ligandos homólogos están reguladas por un conjunto de proteínas denominadas proteínas G.<sup>27</sup> El receptor para fMLF, por ejemplo, contiene 7 dominios transmembranales (por esto se incluye dentro de los llamados receptores "serpentinicos") y un dominio intracitoplásmico asociado a una proteína G. Las proteínas G (PG) funcionan como intermediarios entre los receptores celulares y las moléculas que operan como segundos mensajeros, aunque algunas PG tienen efectos directos modulando, por ejemplo, la función de los canales de calcio en las membranas celulares. Se reconocen dos clases de PG, las heterotriméricas y las monoméricas, también llamadas PG pequeñas.

### Las proteínas G heterotriméricas

Las proteínas G heterotriméricas constituyen un grupo de complejos moleculares de distribución ubicua que están formados por 3 subunidades proteicas ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) asociadas entre sí, de manera no covalente.<sup>1</sup> Las proteínas G heterotriméricas incluyen un poco más de 20 proteínas agrupadas en 4 familias de acuerdo a sus características estructurales y funcionales (Gs, Gi, Gq y G12). Su localización es membranar y funcionan como un interruptor de encendido y apagado de señales celulares (Figura 6). En el estado de reposo, la subunidad alfa se encuentra firmemente unida a una molécula de GDP. Esta es la posición de apagado del interruptor. Cuando se activa un receptor de la membrana por un ligando complementario (primer mensajero), interactúa con la proteína G y hace que esta se separe del GDP. El GDP es rápidamente reemplazado por GTP y esto activa a la proteína G. La activación de la proteína G ocasiona que la subunidad  $\alpha$  se disocie del resto del complejo ( $G\beta/\gamma$ ) y el complejo  $G\alpha$ -GTP puede ahora interactuar y activar, por fosforilación, a diversos efectores o a segundos mensajeros. El interruptor está ahora en la posición de encendido. En pocos segundos la subunidad  $\alpha$ , la cual es también una GTPasa, hidroliza al GTP del complejo  $G\alpha$ -GTP y lo convierte en GDP (+Pi). Esto inactiva a la subunidad  $\alpha$ , la cual entonces se reasocia con el complejo  $\beta/\gamma$ , haciendo que el interruptor regrese a la posición de apagado. Muchas proteínas G participan en diversas funciones celulares a través de este mecanismo.<sup>28, 29</sup> En conjunto, las proteínas G tienen efecto directo sobre varios substratos, incluyendo fosfodiesterasas, fosfolipasa C, fosfolipasa A2, adenil ciclasa y canales de calcio.





**Figura 6.** Las señales inducidas por la interacción receptor-ligando se transmiten a las proteínas G, las cuales se disocian en sus componentes  $G\alpha$  y  $G\beta/\gamma$ , cada uno con diversas actividades biológicas. Cuando se activan, las proteínas  $G\alpha$ , con GDP en su estado inactivo, se desprenden del GDP e incorporan GTP. La proteína  $G\alpha$ -GTP activada ejerce diversas funciones biológicas, hasta que se inactiva al eliminar un fosfato del GTP (la proteína  $G\alpha$  es también una GTPasa). De las proteínas G se conocen más de 20 miembros, agrupados en cuatro familias principales, las familias Gs, Gi, Gq y G12, cada una con funciones particulares. Las proteínas Gs, por ejemplo, activan a la adenilato ciclasa (AC) y modulan la apertura de canales de calcio, las proteínas de la familia Gq activan a la fosfolipasa C (PLC $\beta$ ) y regulan la actividad del sistema de la NADPH oxidasa, mientras que las proteínas de la familia Gi inhiben la actividad de la AC. Las funciones de la proteína G12, son menos conocidas (esquema basado en las referencias 27, 29).

### Las proteínas G monoméricas

Dentro de las PG monoméricas, o pequeñas, se reconocen más de 60 proteínas agrupadas en 5 familias de acuerdo a su estructura y función (Ras, Rho, Arf, Rab y Ran) (Cuadro 4). Como las PG heterotriméricas, las PG pequeñas requieren de GTP en su estado activo y se inactivan cuando el GTP se desfosforila. Participan en una variedad de funciones, incluyendo señalización, diferenciación y división celular, polimerización de la actina, formación de filopodia y lamelipodia, quimiotaxis, fusión y reciclamiento de vesículas citoplásmicas, y transporte de moléculas al núcleo.<sup>30, 31, 32</sup> Algunas de estas proteínas (como rap 1A de la familia Ras y Rac 1 de la familia Rho) participan en la regulación del sistema de la NADPH-oxidasa. Rap-1 además, se ha aislado asociada al citocromo b558 del sistema de la NADPH oxidasa.<sup>30</sup>

### Las proteincinasas

La superfamilia de las proteincinasas constituye un grupo amplio de enzimas repartidas en todas las células eucarióticas cuya función es la fosforilación y activación de diversos substratos moleculares. Se incluyen aquí más de 400 proteínas agrupadas en un poco más de 50 familias.<sup>1</sup>

La familia de las proteincinasas C (PKC), por ejemplo, incluye a una decena de proteínas de 77 a 83 kD, algunas de las cuales se activan por el diacil-glicerol en presencia de calcio (otras son independientes del catión).<sup>1</sup> Los substratos fisiológicos de las PKC incluyen a muchas proteínas entre las que se

encuentran las del sistema de la NADPH oxidasa; MARCKS, una proteína miristoilada rica en alanina; MacMARCKS/F52, similar a la anterior; GAP43 (neuromodulina), y adducina; todas ellas capaces de interaccionar, en diversos grados, con la calmodulina y/o con la actina.<sup>33</sup> Un ejemplo de cómo la actividad de una PKC se traduce en cambios en las funciones celulares, tiene que ver con MARCKS (M). Esta proteína, en estado de reposo, se encuentra ligada a un receptor (R) situado en la cara interna de la membrana celular entrelazando a la actina consigo misma y con la membrana celular. La interacción de un receptor celular superficial con su ligando específico, activa a la PKC a

**Cuadro 4.** Familias de proteínas G pequeñas y su función predominante.<sup>a</sup>

| Familia (y miembros)                                  | Función                                                              |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 1. Ras (H ras, K ras, N ras, R ras, Rap1, etc).       | Señalización, participación en la diferenciación y división celular. |
| 2. Rho (Rac1, Rac2, RhoA, RhoB, RhoC, CDC42, etc.     | Formación de filopodia y lamelipodia, expresión de varios genes.     |
| 3. Arf (6 proteínas Arf y 9 proteínas relacionadas)   | Fusión y reciclamiento de vesículas citoplásmicas.                   |
| 4. Rab (más de 30 miembros, entre ellos rab5 y rab7). | Fusión y reciclamiento de vesículas citoplásmicas.                   |
| 5. Ran (en humanos, un miembro)                       | Transporte de moléculas al núcleo.                                   |

<sup>a</sup> Basado en las referencias 33-36.

través de un mecanismo en el que participan las proteínas G y la fosfolipasa C (PLC), esta última como molécula efectora, generadora de DAG e  $IP_3$ . La PKC activada, fosforila al sustrato MARCKS, disociándolo de la membrana. La proteína MARCKS fosforilada, permanece unida a los filamentos de actina pero ya no los entrelaza. Al mismo tiempo, el incremento en la concentración de  $Ca^{++}$  intracelular por la acción del  $IP_3$ , favorece el enlazamiento de la calmodulina (Cal) con MARCKS, bloqueando su capacidad de enlazarse con la actina. La desfosforilación de MARCKS, por efecto de las fosfatasas citosólicas, y la disminución en los niveles del  $Ca^{++}$  intracelular, cuando el efecto de la PLC ha cesado, desplaza el equilibrio hacia el estado de reposo en donde MARCKS se libera de la calmodulina y se entrelaza con la actina. Estos eventos son responsables de los ciclos de estabilización y desestabilización del citoesqueleto que se repiten cuando las células están sujetas a diversos estímulos extracelulares.<sup>33, 34</sup> MARCKS es un sustrato prominente de las PKCs en una variedad de células y se ha implicado en diversos procesos celulares incluyendo neurosecreción, mitogénesis y activación de macrófagos. Los macrófagos en reposo extendidos sobre un sustrato contienen MARCKS distribuido de manera puntiforme en los pseudópodos y filopodia de la interfase célula-sustrato. En estos sitios, MARCKS colocaliza con vinculina y talina. La activación de PKCs con PMA resulta en la rápida desaparición de la tinción puntiforme de MARCKS (pero no de la vinculina ni de la talina) y en la mayor expansión celular, con pérdida de filopodia.<sup>34</sup> Las células con mutaciones en MARCKS son defectuosas en los procesos de adhesión y extensión sobre superficies.<sup>35</sup> Además de un papel regulador, a través de MARCKS, de la actividad del citoesqueleto, las PKCs participan en otras funciones celulares, entre ellas, el movimiento celular (quimiotaxis), la endocitosis, la maduración de fagosomas, y la secreción y tráfico de materiales a través de la membrana celular. Por supuesto, la actividad de las PKCs sobre otros sustratos moleculares tiene otras consecuencias.

## Referencias

1. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol* 1999; 170: 593-623.
2. Underhill DM, Ozinsky A. Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 825-852.
3. Greenberg S, Grinstein S. Phagocytosis and innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 136-145.
4. Bainton DF, Ullot JL, Farquhar MG. The development of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes in human bone marrow. *J Exp Med* 1971; 134: 907-939.
5. Dransfield I, Buckle AM, Savill JS, McDowall A, Haslett C, Hogg N. Neutrophil apoptosis is associated with a reduction in CD16 (Fc gamma RIII) expression. *J Immunol* 1994; 153: 1254-1263.
6. Gallin JI. Leukocyte adherence-related glycoproteins LFA-1, Mo-1, and p150,95: A new group of monoclonal antibodies, a new disease, and a possible opportunity to understand the molecular basis of leukocyte adherence. *J Infect Dis* 1985; 152: 661-664.
7. Etzioni A. Integrins: The glue of life. *Lancet* 1999; 353: 341-343.
8. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 068-2101.
9. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-Part II: blood vessels and blood cells. *N Engl J Med*; 1996: 335: 43-48.
10. Rosales C, Brown EJ. Neutrophil receptors and modulation of the immune response. En *The Neutrophil*, Ed por JS Abramson and JG Wheeler. London: Oxford University Press; 1993.p. 23-62.
11. Hayward AR, Harvey BA, Leonard J, Greenwood MC, Wood CB, Soothill JF. Delayed separation of the umbilical cord, widespread infections, and defective neutrophil mobility. *Lancet* 1979; 26: 1099-1001.
12. Abramson JS, Mills EL, Sawyer MK, Regelman WR, Nelson JD, Quie PG. Recurrent infections and delayed separation of the umbilical cord in an infant with abnormal phagocytic cell locomotion and oxidative response during particle phagocytosis. *J Pediatrics* 1982; 99: 887-894.
13. Arnaout MA, Pitt J, Cohen HJ, Melamed J, Rosen FS, Colten HR. Deficiency of a granulocyte-membrane glycoprotein (gp150) in a boy with recurrent bacterial infections. *N Engl J Med* 1982; 306: 693-699.
14. Crowley CA, Curnutte JT, Rosin RE, Schwartz J, Gallin JI, Klempner M, et al. An inherited abnormality of neutrophil adhesion. Its genetic transmission and its association with a missing protein. *N Engl J Med* 1980; 302: 1163-1168.
15. Kohl S, Springer TA, Schmalstieg FC, Loo LS, Anderson DC. Defective natural killer cytotoxicity and polymorphonuclear leukocyte antibody-dependent cellular cytotoxicity in patients with LFA-1/OKM-1 deficiency. *J Immunol* 1984; 133: 2972-2978.
16. Arnaout MA, Todd RF, Dana N, Melamed J, Schlossman SF, Colten HR. Inhibition of phagocytosis of complement C3- or immunoglobulin-coated particles and of C3bi binding by monoclonal antibodies to a monocyte-granulocyte membrane glycoprotein (Mo1) *J Clin Invest* 1983; 72: 171-179.
17. Anderson DC, Schmalstieg FC, Finegold MJ, Hughes BJ, Rothlein R, Miller LJ, et al. The severe and moderate phenotypes of heritable Mac-1, LFA-1 deficiency: their quantitative definition and relation to leukocyte dysfunction and clinical features. *J Infect Dis* 1985; 152: 668-689.
18. Patarroyo M, Beatty PG, Serhan CN, Gahmberg CG. Identification of a cell-surface glycoprotein mediating adhesion in human granulocytes. *Scand J Immunol* 1985; 22: 19-631.
19. Beller DI, Springer TA, Schreiber RD. Anti-Mac-1 selectively inhibits the mouse and human type three complement receptor. *J Exp Med* 1982; 156: 1000-1009.
20. Wright SD, Rao PE, Van Voorhis WC, Craigmyle LS, Lida K, Talle MA, et al. Identification of the C3b1 receptor of human monocytes and macrophages by using monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1983; 80: 5699-5703.
21. Page RC, Sims TJ, Geissler F, Altman LC, Baab DA. Defective neutrophil and monocyte motility in patients with early onset periodontitis. *Infect Immun* 1985; 47: 169-175.

22. Van Dyke TE, Horoszewics HU, Cianciola LJ, Genco RJ. Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis. *Infect Immun* 1980; 27: 124-132.
23. Frenette PS, Wagener DD. Adhesion molecules-Part I. *N Engl J Med* 1996; 335: 1526-1529.
24. Phillips ML, Schwartz BR, Etzioni A, Bayer R, Ochs HD, Paulson JC, et al. Neutrophil adhesion in leukocyte adhesion deficiency syndrome type 2. *J Clin Invest* 1995; 96: 2898-2906.
25. Marquardt T, Brune T, Luhn K, Zimmer KP, Fabritz L, van der Werft N, et al. Leukocyte adhesion deficiency II syndrome, a generalized defect in fucose metabolism. *J Pediatr* 1999; 134: 681-688.
26. Marquardt T, Luhn K, Srikrishna G, Freeze HH, Harms E, Westweber D. Correction of leukocyte adhesion deficiency type II with oral fucose. *Blood* 1999; 94: 3976-3985.
27. Linder ME, Gilman AG. G proteins. *Sci Amer* 1992; 267: 36-43.
28. Lefkowitz RJ. Clinical implications of basic research. G proteins in medicine. *N Engl J Med* 1995; 332: 186-187.
29. Birnbaumer L, Birnbaumer M. Signal transduction by G proteins. *J Recept Signal Transduct Res* 1997; 15: 213-252.
30. Quinn MT, Parkos CA, Walker L, Orkin SH, Dinanuer MC, Jesaitis AJ. Association of a ras-related protein with cytochrome b of human neutrophils. *Nature* 1989; 342: 198-200.
31. Bokoch GM. Signal transduction by GTP binding proteins during leukocyte activation of phagocytic cells. *Curr Top Membr Transp* 1990; 35: 65-111.
32. Bokoch GM. Regulation of cell function by Rho family GTPases. *Immunol Res* 2000; 21: 139-148.
33. Aderem A. The Marcks brothers: A family of protein kinase C substrates. *Cell* 1992; 71: 713-716.
34. Rosen A, Keenan KF, Thelen M, Nairn AC, Aderem A. Activation of PKC results in the displacement of its myristoylated, alanine-rich substrate from punctuate structures in macrophage filopodia. *J Exp Med* 1990; 172: 1211-1215.
35. Kyat M, Anderson S, Allen LA, Aderem A. MARKS regulates membrane ruffling and cell spreading. *Curr Biol* 1997; 7: 611-614.
36. Vicente-Manzanares M, Sancho D, Yañez-Mó, M, Sánchez-Madrid M. The leukocyte cytoskeleton in cell migration and immune interactions. *Internat Rev Cytol* 2002; 216: 233-289.
37. Olmsted JB, Borisy GG. Microtubules. *Annu Rev Biochem* 1973; 42: 507-540.
38. Lazarides E, Weber K. Actin antibody: The specific visualization of actin filaments in non-muscle cells. *Proc Nat Acad Sci* 1974; 71: 2268-2272.
39. Weber K, Groeschel-Stewart U. Antibody to myosin: the specific visualization of myosin-containing filaments in nonmuscle cells. *Proc Natl Acad Sci* 1974; 71: 4561-4564.
40. Lazarides E, Tropomyosin antibody: the specific localization of tropomyosin in non-muscle cells. *J Cell Biol* 1975; 65: 549-561.
41. Janmey PA. Mechanical properties of cytoskeletal polymers. *Curr Opin Cell Biol* 1991; 3: 4-11.
42. Sarndahl E, Lindroth M, Bengtsson T, Farllman M, Gustavso J, Stendahl O, et al. Association of ligand-receptor complexes with actin filaments in human neutrophils: A possible regulatory role for a G-protein. *J Cell Biol* 1990; 109: 2791-2799.
43. Southwick FS, Young CL. The actin released from profilin-actin complexes is insufficient to account for the increase in F-actin in chemoattractant-stimulated polymorphonuclear leukocytes. *J Cell Biol* 1990; 110: 1965-1973.
44. Snyderman R. Regulatory mechanisms of a chemoattractant receptor on human polymorphonuclear leukocytes. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 390-394.
45. Saba TM. Aespecific opsonins. En: *The human system and infectious diseases*. Karger, Basel 1975: pp489-504.
46. Kaplan G. Differences in the mode of phagocytosis with Fc and C3 receptors in macrophages. *Scand J Immunol* 1977; 6: 797-807.
47. Johnson E, Eskeland T. Complement C3b receptor mediated phagocytosis of agarose beads by mouse macrophages. I. Intracellular degradation of agarose-bound C3bi and C3b by lysosomal enzymes. *Scand J Immunol* 1983; 18: 193-200.
48. Johnson E, Gauperaa T, Eskeland T. Fibronectin binds to complement-coated agarose beads and increases their association to mouse macrophages. *Scand J Immunol* 1985; 22: 315-320.
49. Bevilacqua MP, Amrani D, Mosesson MW, Bianco C. Receptors for cold insoluble globulin (plasma fibronectin) on human monocytes. *J Exp Med* 1981; 153: 42-60.
50. Proctor RA. Fibronectin: an enhancer of phagocytic function. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 412-419.
51. Wright SD, Silverstein S. Tumor promoting phorbol esters stimulate C3b and C3bi receptor-mediated phagocytosis in cultured human monocytes. *J Exp Med* 1982; 156: 1149-1164.
52. Bianco C, Griffin FM, Silverstein SC. Studies of the macrophage complement receptor. Alterations of receptor function upon macrophage activation. *J Exp Med* 1975; 141: 1278-1282.
53. Wright SD, Craigmyle LS, Silverstein SC. Fibronectin and serum amyloid P component stimulate C3b and C3bi-mediated phagocytosis in cultured human monocytes. *J Exp Med* 1983; 158: 1338-1343.
54. Griffin JA, Griffin FM. Augmentation of macrophage complement receptor function in vitro. I. Characterization of the cellular interactions required for the generation of a T-lymphocyte product that enhances macrophage complement receptor function. *J Exp Med* 1979; 150: 653-675.
55. Tulkens P, Schneider YJ, Trouet A. The fate of the plasma membrane during endocytosis. *Biochem Rev* 1977; 5: 1809-1815.
56. Medzhitov R, Janeway CH. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-344.
57. Ravetch JV. Fc receptors: rubor redux. *Cell* 1994; 78: 553-560.
58. Ravetch JV. Fc receptors. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 121-125.
59. Unkeless JC, Jin J. Inhibitory receptors, ITIM sequences and phosphatases. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 338-343.
60. Reth M. Antigen receptor tail clue. *Nature* 1989; 338: 383-384.
61. Strzelecka A, Kwiatkowska K, Sobota A. Tyrosine phosphorylation and Fc gamma receptor-mediated phagocytosis. *FEBS Lett* 1997; 400: 11-14.
62. Greenberg S. Signal transduction of phagocytosis. *Trends Cell Biol* 1995; 5: 93-99.
63. Agarwal A, Salem P, Robbins KC. Involvement of p72syk, a protein-tyrosine kinase in Fc gamma receptor signalling. *J Biol Chem* 1993; 268: 15900-15905.
64. Kiener PA, Rankin BM, Burkhardt AL, Schieven GL, Gilliland LK, Rowley RB, et al. Cross-linking of FcγRI