

## Quimiotaxis y enfermedad

### RESUMEN

La quimiotaxis es la habilidad de las células vivas para determinar la dirección de su locomoción a lo largo de un gradiente de concentración de sustancias atractantes o repelentes. En la presente investigación se describen sustancias como el complemento y sus componentes, así como otros mediadores solubles que causan quimiotaxis (citocinas/quimiocinas) y su relación con algunas enfermedades.

### SUMMARY

Chemotaxis is defined as the ability of living cells to determine the direction of locomotion through a concentration gradient of attractant and repellent substances. Biological substances such as complement and its components, as well as their relationship with the disease are described.

Recibido: 5 de julio de 2006

Aceptado: 9 de octubre de 2006

### Sistema inmune

La integridad del sistema inmune es fundamental para la defensa contra organismos infecciosos y para la supervivencia de los individuos. Los defectos de alguno de sus componentes provocan enfermedades que pueden ser graves (inmunodeficiencias). Las respuestas inmunitarias deficientes son el resultado de alteraciones de la inmunidad específica o de la inmunidad innata. Esta última está mediada principalmente por los fagocitos y el complemento, primera línea de defensa frente a organismos infecciosos, aunque también participan en las fases efectoras de la inmunidad específica.<sup>1</sup>

de varias sustancias. La naturaleza exacta de cómo los leucocitos reciben una señal y la traducen en movimiento direccional involucra varios eventos. La movilidad leucocitaria es de tres tipos: *aleatoria* (activa, esporádica, espontánea y no direccional), *quimiocinesis* (aumentada pero no vectorial, inducida por excitantes químicos y requiere receptores celulares) y *quimiotaxis* (aumentada y vectorial a lo largo de gradientes de concentración de una sustancia química o quimiotaxina), que demanda un sistema de receptores y un mecanismo de orientación acoplado al de movilidad.<sup>2</sup>

### Quimiotaxis

La migración de granulocitos, macrófagos y linfocitos en tejidos dañados o inflamados es uno de los eventos principales en la quimiotaxis. Estas células están involucradas con el proceso de eliminación de patógenos extraños, toxinas, productos de autólisis, la reacción inmune contra antígenos extraños y la eventual reparación del sitio dañado. *In vitro*, estas células tienen la habilidad de migrar direccionalmente hacia gradientes de concentración

### Células fagocíticas

La función de los fagocitos depende del movimiento de éstos en respuesta a estímulos quimiotácticos, de adhesión, endocitosis, destrucción y eliminación de partículas ingeridas. La movilidad está subordinada a la integridad del citoesqueleto y del sistema contráctil. Por otro lado, el proceso de endocitosis obedece a la expresión de determinados receptores de membrana, así como a la fluidez de ésta.<sup>3</sup> Muchos de los defectos en los fagocitos llevan a infecciones agudas severas recurrentes, que en algunos casos pueden ser mortales para el individuo.

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Hospital de Pediatría, Instituto Mexicano del Seguro Social

<sup>2</sup>División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Distrito Federal, México

Comunicación con:  
 Ma. Guadalupe Rico-Rosillo.  
 Tel. (55) 5627 6943.  
 Correo electrónico:  
 gricor12@yahoo.com.mx

### Palabras clave

quimiotaxis  
 fagocitos  
 inflamación  
 citocinas

### Key words

chemotaxis  
 phagocytes  
 inflammation  
 cytokines

## Respuesta inflamatoria

Es la reacción del organismo frente a lesiones físicas o invasión de un agente infeccioso ante un estímulo antigénico. En ella se produce un desplazamiento de leucocitos y moléculas plasmáticas hacia los sitios de la infección o de la lesión tisular.<sup>4</sup>

Ante el estímulo inflamatorio, por infección o trauma, se generan cambios (físicos, químicos y biológicos) en el sitio de la lesión, que culminan con el acopio de células fagocíticas en este sitio. En lesiones agudas, las células predominantes son los leucocitos polimorfonucleares; en lesiones crónicas, sobre todo donde operan mecanismos inmunológicos, predominan los mononucleares. Los microorganismos proliferan, generan y liberan productos de su metabolismo que en cantidades pequeñísimas son capaces de modificar la fisiología de las células fagocíticas al interactuar con receptores específicos sobre estas células, causando su migración hacia el sitio de la lesión.

Es posible medir los tres tipos de locomoción en los leucocitos, aunque probablemente *in vivo* la quimiotaxis es la movilidad fundamental que selectivamente lleva a los leucocitos hacia un foco inflamatorio.

En la respuesta quimiotáctica de los leucocitos se pueden distinguir tres etapas: inicio, mantenimiento y conclusión.<sup>5</sup> La fase inicial se ha dividido en una serie de eventos premigratorios que incluyen la unión atractante-receptor, cambios iónicos en el potencial eléctrico de la membrana, modificaciones en la morfología de la membrana, cambios en los nucleótidos cíclicos, incremento en la vía de los fosfatos de hexosa y, finalmente, alteraciones en el citoesqueleto. A estos eventos le siguen los cambios propiamente migratorios relacionados con cambios del citoesqueleto (actomiosina), como acción de un lamelopodio al frente y de un uropodio hacia atrás. Los ligandos quimiotácticos ocupados de alguna forma son propulsados distalmente hacia el uropodio donde se desprenden o ingieren para luego ser degradados. En la quimiotaxis positiva esta secuencia dinámica se traduce en translación celular hacia donde asciende el gradiente y llega a cancelarse ahí donde la célula encuentra un máximo de quimioatractante.<sup>5,6</sup> La fase de conclusión puede darse por extinción del gradiente, arribo al foco inflamatorio o frenado por moduladores inmunológicos que pueden originarse en el propio leucocito.

La respuesta inflamatoria normal requiere la migración de leucocitos a través de los vasos sanguíneos al sitio de infección en respuesta a la liberación de factores quimiotácticos en dicho

lugar. La importancia de la adhesión célula-célula entre los leucocitos y las células del endotelio vascular en su migración, se basa en los hallazgos de una enfermedad hereditaria definida como *deficiencia de adhesión de los leucocitos (LAD)*; en la cual los pacientes presentan infecciones bacterianas recurrentes, periodontitis persistente y cuenta de leucocitos anormal. Los leucocitos están afectados en su quimiotaxis y carecen de la expresión de moléculas de adhesión LFA1, Mac1,  $\beta$ 2-integrina. En otra enfermedad con iguales características clínicas que LAD e iguales disfunciones en las células pero con la expresión de  $\beta$ 2-integrina, no se observa inhibición de la quimiotaxis en los leucocitos, lo cual indica que la locomoción de los leucocitos requiere la adhesión célula-célula a través de  $\beta$ 2-integrina y selectinas.<sup>7</sup> Las citocinas activan la expresión de moléculas de adhesión en los leucocitos y permiten la migración trasendotelial vía quimiotaxis a lo largo de un gradiente en solución) y haptotaxis (a lo largo de un gradiente que enlaza a las matrices extracelulares o a las membranas celulares).<sup>8</sup>

## Locomoción *in vitro*

La locomoción celular puede estudiarse *in vitro* de diversas maneras pero el método más apropiado y usado es el de la cámara de Böyden. Las sustancias leucoatractantes que se pueden utilizar en esta cámara de Böyden (así como en otros modelos de leucotaxis) son de diversa naturaleza y se dividen en tres grupos:<sup>9</sup> *quimioatractantes clásicos* (fMLP, C5a, C5a-des-arg),<sup>10</sup>  *$\alpha$ -quimiotaxinas* (CXC, en cuya estructura un aminoácido separa a dos residuos de cisteína [IL8]),<sup>11</sup> y  *$\beta$ -quimiotaxinas* (CC, dos residuos de cisteína juntos [MCP1, MIP1  $\alpha$ ,  $\beta$  y Rantes]).<sup>11,12</sup>

Independientemente de esta clasificación se sabe que sustancias como AMPc<sup>13</sup> y la fructuosa también pueden actuar como quimiotaxinas al difundir a través de los filtros. Todas estas sustancias crean el gradiente necesario para la inducción y mantenimiento de la quimiotaxis.

## Enfermedades

Observaciones de algunas enfermedades dermatológicas como la psoriasis han llevado a postular que la distribución incorrecta de las moléculas de adhesión (integrinas) puede provocar un fenotipo psoriásico. Se han realizado experimentos en ratones transgénicos que expresan específicamente  $\beta$ 2-integrinas en las capas suprabasales de la epidermis,

y se han encontrado manifestaciones clínicas y hallazgos histológicos compatibles con psoriasis.<sup>14</sup> La utilización de diferentes fármacos en el tratamiento de artritis reumatoide modifica la expresión de las moléculas de adhesión, como sucede con el uso de bajas dosis de metotrexate o corticosteroides, los cuales disminuyen la expresión de la E-selectina y de ICAM1.<sup>15</sup>

Los eosinófilos, pero no los neutrófilos, expresan VLA4 que se une a VCAM1, explicando el reclutamiento selectivo de los eosinófilos en la inflamación alérgica. El empleo en modelos animales de anticuerpos monoclonales antiVCAM1 ha mostrado utilidad terapéutica potencial para el manejo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, debido a que regula el tráfico de eosinófilos, monocitos y linfocitos.<sup>16</sup>

Otras enfermedades donde la quimiotaxis se encuentra alterada son LAD tipos 1 y 2; en la primera participan neutrófilos, monocitos, linfocitos y células NK, donde está alterada la quimiotaxis, la adherencia y la endocitosis; en la segunda están involucrados principalmente neutrófilos y monocitos y está afectada la quimiotaxis y el desplazamiento. La microscopía muestra que el defecto básico de LAD2 radica en el rodamiento, mientras que en LAD1 aparecen defectos en la adhesión y la trans migración.

La forma severa de LAD provoca la muerte en muchos casos. El trasplante alogénico de médula ósea es la única vía de curación y, finalmente, estos pacientes son candidatos a terapia génica específica. En algunos estudios, el tratamiento con L-fucosa produjo una respuesta molecular y clínica favorable.<sup>17</sup> En el síndrome de Chediak-Higashi, los neutrófilos presentan defectos en la quimiotaxis y en la fagocitosis, lo que contribuye a una actividad microbici da defectuosa, además de un mal funcionamiento de las células NK.<sup>18</sup> El trastorno inmunológico fagocítico asociado con el síndrome de Shwaman-Diamond se identifica por disminución significativa de la movilidad y la quimiotaxis de neutrófilos, principal componente inmunológico que caracteriza a esta enfermedad, y puede que contribuya a incrementar la vulnerabilidad de los pacientes a padecer frecuentes infecciones.<sup>19</sup>

La deficiencia granuloespecífica es un síndrome raro. Los pacientes muestran en sus neutrófilos núcleos bilobulados atípicos, los gránulos secundarios y los receptores para factores quimiotácticos están incompletos, tienen defectos en la quimiotaxis, en la desagregación, sobre regulación de receptores y en la actividad bactericida.

## Factores quimiotácticos endógenos

### Complemento

El sistema de complemento es capaz de derivar factores quimiotácticos provenientes de C5: C5a y C5a-des-arg; esta acción ha sido bien caracterizada en neutrófilos, basófilos, monocitos y eosinófilos.<sup>20</sup> C5a, un péptido originado durante la activación del complemento, tiene una arginina en su extremo carboxilo. Al ser desprendida ésta por la acción de la enzima carboxipeptidasa-β sérica, se genera un péptido más estable (C5a-des-arg). Tanto C5a como C5a-des-arg son quimiotácticos para polimorfonucleares, mononucleares y linfocitos, aunque la respuesta de los linfocitos es considerablemente más lenta y tardía.<sup>5,21</sup> En los polimorfonucleares, C5a-des-arg tiene aproximadamente 10 veces menos potencia que C5a y requiere una coquimiotaxina.<sup>21</sup> C5a actúa sobre un ligando-receptor y estimula quimiotaxis, degranulación y estallido respiratorio. El receptor es un miembro de la proteína G y el ligando es un péptido catiónico de 72 aminoácidos derivado del componente C5 del complemento, y tiene un número de componentes estructurales para la interacción con el receptor.<sup>22</sup> En los mononucleares, el efecto de ambas moléculas (C5a y C5a-des-arg) es equivalente y no se requiere la coquimiotaxina.<sup>23,15</sup> No obstante lo señalado en la literatura, la C3a no posee actividad quimiotáctica y sus efectos no están bien definidos.<sup>24,14</sup> La migración quimiotáctica de leucocitos es un evento clave en las reacciones inmunológicas, por lo que se ha incrementado la caracterización de nuevas quimiotaxinas.<sup>25</sup>

Los linfocitos producen algunas linfocinas leucotácticas para polimorfonucleares y mononucleares. El LDCF (factor quimiotáctico derivado de linfocitos) es una de las linfocinas mejor definidas y constituye un excelente quimioattractante para los mononucleares.<sup>26</sup> Los N-formil-metionil-péptidos son una familia de moléculas hidrofóbicas producidas por bacterias como inicio de la síntesis de proteínas. Otro grupo interesante de atrayentes lo constituyen los derivados del ácido araquidónico, esta familia de atrayentes (leucotrienos [LTB-4]) está relacionada por su origen sintético con las prostaglandinas y juntas pueden desempeñar un papel importante en la modulación del proceso inflamatorio.<sup>10</sup> Este amplio grupo de sustancias quimiotácticas necesita un repertorio igualmente complejo de receptores en la superficie de las células respondedoras.<sup>9</sup>

Aunque las respuestas de motilidad de los leucocitos son el resultado principal de la interacción de factor quimiotáctico-receptor, también tienen lugar otras respuestas funcionales y bioquímicas, incluyen aumento de la glucólisis, activación de la vía de monofosfato de hexosa, generación de productos tóxicos de oxígeno: anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radical hidroxilo ( $OH^-$ ), oxígeno simple ( $1/2 O_2$ ) e hipoclorito ( $OCl^-$ ) y secreción hacia el exterior de la célula del contenido de los gránulos lisosómicos (proteasas, glucosidasas, etcétera). Esta capacidad de estimulación quimotáctica de los leucocitos para causar respuestas multifuncionales tiene gran interés, pues los derivados tóxicos de oxígeno producidos y las proteasas liberadas pueden lesionar los tejidos.

### Quimiocinas y sus receptores

Desde 1986, un amplio grupo de citocinas que se especializan en activar y atraer leucocitos hacia los sitios de inflamación han sido identificadas como citocinas quimiotácticas; hoy se sabe que, además, cumplen funciones importantes en la proliferación o apoptosis de diferentes células, la morfogénesis tisular, hematopoyesis, angiogénesis y en el desarrollo de respuestas inmunes específi-

cas, induciendo el tráfico de las células dendríticas y los linfocitos Th1, Th2 y B en el tejido linfoide secundario.<sup>27</sup> Las células blanco de las quimiocinas son neutrófilos, fibroblastos, basófilos, condrocitos, linfocitos B, células del músculo liso, linfocitos T, endotelio, células NK, monocitos, queratinocitos, megacariocitos, eosinófilos y células del mieloma.<sup>28</sup>

Las quimiocinas tienen un peso molecular de 8 a 15 kDa, y se dividen en cuatro subfamilias:  $\alpha$  (CXC),  $\beta$  (CC),  $\gamma$  (C),  $\delta$  (CX3C).<sup>29</sup>

Las quimiocinas CXC pueden dividirse de acuerdo con la actividad quimiotáctica en proteínas con el motivo ELR (Glu-Leu-Arg) en la región aminoterminal, que son quimiotácticas para neutrófilos y no para macrófagos o monocitos, y en proteínas sin motivo ELR, quimiotácticas para células mononucleares y no para neutrófilos (cuadro I).

Las quimiocinas CC atraen monocitos y linfocitos y son quimiotácticas para eosinófilos: eotaxina-2, MCP3, MCP4, Rantes, MDC, MIP1.<sup>10, 30</sup> El CCR3 es el receptor que media la mayoría de los efectos quimiotácticos de los eosinófilos y es el único receptor para eotaxina-1 y eotaxina-2. El papel selectivo de los CCR en la migración de los linfocitos T, monocitos, eosinófilos y basófilos ha estimulado los estudios relacionados con la inflamación alérgica. Muchas quimiocinas tipo CC y CXC regulan la migración de los linfocitos T: IP10, MIG, Rantes, MIP1 $\beta$  y linfotactina. Las células T vírgenes y las células dendríticas expresan receptores CXCR4 y CCR7, respectivamente, importantes para el tráfico basal de estas células.<sup>31</sup> La polarización de los linfocitos T hacia Th1 o Th2 expresan en forma diferente sus receptores: los lin-

#### Cuadro I Quimiocinas

| Quimiocinas $\alpha$ (CXC)  | Células blanco  | Efectos biológicos   |
|---|---|--|
| Tipo ELR +<br>MCP 3, 4<br>IL8<br>GRO ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )<br>GCP2<br>ENA78<br>$\beta$ -tromboglobulina<br>CTAP-III | Monocitos-macrófagos<br>Neutrófilos<br>Fibroblastos<br>Linfocitos T<br>Endotelio<br>Basófilos<br>Hepatocitos<br>Células NK<br>Células hematopoyéticas | Estimulan la quimiotaxis<br>Activación celular<br>Angiogénesis<br>Proliferación celular<br>Aumento en la síntesis de glicosaminoglicanos<br>Liberación de histamina<br>Proliferación de fibroblastos<br>Regulación del crecimiento de células hematopoyéticas<br>Células hematopoyéticas |
| Tipo ELR –<br>IP10<br>I-ITAC<br>MIG<br>PF4  | Monocitos, linfocitos B<br>Condrocitos<br>Queratinocitos<br>Células del músculo liso<br>Megacariocitos  |  |
| <b>Quimiocinas <math>\beta</math> (CC)</b>  |   |  |
| Eotaxinas 1, 2<br>I-309<br>MIP 1, 3 $\alpha$ , $\beta$<br>MIP5<br>Rantes<br>TARC  | Células epiteliales<br>Mastocitos<br>Eosinófilos, hepatocitos<br>Fibroblastos<br>Basófilos<br>Plaquetas   | Quimiotaxis, regulación de Crecimiento de células Hematopoyéticas, activación de eosinófilos, basófilos y modulación de apoptosis<br>Aumento en la síntesis de IgE, e IgA<br>Degranulación y liberación de enzimas<br>Diferenciación del fenotipo Th1 o Th2                              |
| <b>Quimiocinas <math>\gamma</math> (CC) <math>\delta</math> (CX3C)</b>  |   |  |
| CC<br>Linfotactina<br>SCM1  | Linfocitos T CD8+<br>Linfocitos T<br>Timocitos<br>Células NK<br>Mastocitos  | Quimiotaxis<br>Activación de células endoteliales  |
| CX3C<br>Fractalkina   | Células endoteliales  | Adherencia al endotelio<br>Quimiotaxis   |

focitos Th1 expresan CXCR3 y CCR5 mientras que los Th2, CCR8 y CCR4.<sup>32,33</sup>

Todos los miembros de estas subfamilias son producidos como precursores inactivos, activados enzimáticamente a nivel intracelular y secretados en forma activa. Como se ha descrito, existe gran diversidad en las células que secretan las diferentes quimiocinas y son las condiciones del microambiente en el que se desarrolla una respuesta inmune, las que generalmente determinan cuáles son secretadas (tipo de inflamación y de células infiltrantes). Debido a que las quimiocinas orquestan la migración y función de los leucocitos, se ha propuesto que cumplan un papel muy importante en la fisiopatología de algunas enfermedades como la glomerulonefritis inducida por inmunocomplejos, la isquemia reperCUSión, la arteriosclerosis, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, algunas reacciones autoinmunes y el asma. El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por inflamación de las vías aéreas con un alto grado de infiltración de eosinófilos y células *T* activadas;<sup>34</sup> hay gran acumulación de linfocitos Th2 en las mucosas de las vías aéreas con capacidad para producir diferentes citocinas (IL3, IL4, IL5 e IL13),<sup>35,36</sup> la cual induce la producción de IgG y activación de eosinófilos. El reclutamiento de células *T* a los sitios de inflamación involucra la interacción endotelio-leucocitos mediada por diferentes moléculas de adhesión y la producción local de quimiocinas y sus receptores que dirigen la migración del compartimiento vascular al área inflamada,<sup>37</sup> por acción de la quimiocina regulada y activada del timo (TARC), con potente actividad quimiotáctica para los linfocitos; TARC también participa en el proceso alérgico y pacientes asmáticos expuestos al reto alérgico liberan concentraciones elevadas de esta citocina.<sup>38,39</sup>

La mayoría de las quimiocinas se produce en respuesta a estímulos proinflamatorios e inmunomoduladores. Sin embargo, se ha demostrado la expresión constitutiva de ARNm para algunas quimiocinas en tejidos particulares: se encontró una para eotaxina en el intestino delgado, lo cual sugiere su papel en la defensa contra los parásitos; el MCP4 se identificó en pulmón y corazón; MDC, en timo, pulmón y bazo; TARC, en el tejido linfoide. Algunas citocinas con actividad proinflamatoria como IL1 y TNF $\alpha$  son potentes inductores de la expresión de CCL y CXCL en diversa células. El IFN $\gamma$  aumenta la producción de Rantes, MCP4 y eotaxina, mientras que IL4 e IL13 aumentan la expresión de eotaxina. IL10 y TGF $\beta$  disminuyen la producción general de quimiocinas.<sup>28</sup> El tratamiento crónico

con glucocorticoides inhibe la expresión de Rantes, eotaxina, MCP1, MCP4 y MIP1 $\alpha$ . La regulación negativa se lleva a cabo a nivel transcripcional y postranscripcional; la regulación transcripcional depende de ADN ocurre cuando el receptor del glucocorticoide unido a su ligando se fija directamente a secuencias de respuesta negativa (Gres) en las regiones promotoras del gen blanco. Alternativamente los glucocorticoides pueden ejercer regulación por una vía independiente del ADN, bloqueando la vía de señalización NF- $\kappa$ B.<sup>40</sup>

## Referencias

1. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. Fifth edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. p. 243-274.
2. Wilkinson PC. Chemotaxis and inflammation. London, UK: Churchill Livingstone; 1982. p. 1-34.
3. Chollet-Martin S, Gougerot-Pocidal MA. Hereditary polymorphonuclear neutrophil deficiencies. *Transfus Clin Biol* 2000;7(6):533-539.
4. Roitt IM. Immunology. Fifth edition. London, UK: Mosby; 1998. p. 61-69.
5. Schiffman E. Leukocyte chemotaxis. *Annu Rev Physiol* 1982;44:553-568.
6. Snyderman R, Goetzl EJ. Molecular and cellular mechanisms of leukocyte chemotaxis. *Science* 1981;213(4510):830-837.
7. Kobayashi K. Adhesion molecules and leukocyte functions. *Rinsho Byori* 1995;43(7):665-668.
8. Prieschl EE, Kulmburg PA, Baumruker T. The nomenclature of chemokines. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107(4):475-483.
9. Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ, Williams TJ. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 1995;182(4):1169-1174.
10. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983;220(4597):568-575.
11. La Rosa GJ, Thomas KM, Kaufmann ME, Mark R, White M, Taylor L, et al. Amino terminus of the interleukin-8 receptor is a major determinant of receptor subtype specificity. *J Biol Chem* 1992;267(35):25402-25406.
12. Leonard EJ, Skeel A, Yoshimura T, Rankin J. Secretion of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by human mononuclear phagocytes. *Adv Exp Med Biol* 1993;351:55-64.
13. Gerish G. Chemotaxis in Dictyostellium. *Ann Rev Physiol* 1982;44:535-552.
14. Bullard DC. Adhesion molecules in inflammatory diseases: insights from knockout mice. *Immunol Res* 2002;26(1-3):27-33.
15. Johnston A, Gudjonsson J, Sigmundsdóttir H, Ludvíksson B, Valdimarsson H. The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin Immunol* 2005;114(2):154-163.
16. Yonekawa K, Harlan J. Targeting leukocyte integrins in human diseases. *J Leukoc Biol* 2005;77(2):129-140.
17. Bunting M, Harris ES, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving beta 2 integrins and selectin ligands. *Curr Opin Hematol* 2002;9(1):30-35.
18. Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J. Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med* 2002;(5)2:469-477.
19. Boocock Gr, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellio L, Durrie PR, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003;33(1):97-101.

20. Gerard C, Hugli TE. Identification of classical anaphylatoxin as the C5a molecule: evidence of a modulator role for the oligosaccharide united in human des-arg 74 C5a. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78(3):1833-1837.
21. Marder SR, Chenoweth DE, Goldstein IM, Pérez HD. Chemotactic response of human peripheral blood monocyte to the complement-derived C5a-des-Arg. *J Immunol* 1985;134(5):3325-3331.
22. Kolakowski LF Jr, Lu B, Gerard C, Gerard NP. Probing the "message: address" sites for chemoattractant binding to the C5a receptor. Mutagenesis of hydrophilic and proline residues within the transmembrane segments. *J Biol Chem* 1995;270(30):18077-18082.
23. Falk W, Leonard EJ. Human monocyte chemotaxis: migrating cells are a subpopulation with multiple chemotaxin specificities on each cell. *Infect Immunol* 1980;29(3):953-959.
24. Daffern PJ, Pfeifer PH, Ember JA, Hugli TE. C3a is a chemotaxin for human eosinophils but not for neutrophils. I. C3a stimulation of neutrophils is secondary to eosinophil activation. *J Exp Med* 1995 181(6):2119-2127.
25. Mrowietz U, Jurgens G. A method for the determination of leukocyte migration for large sample numbers by automated densitometry quantification. *J Biochem Biophys Methods* 1995;30(1):49-58.
26. Altman L, Snyderman R, Oppenheim J, Mergenhagen S. A human mononuclear leukocyte chemotactic factor. Characterization specificity and kinetics of production by homologous leukocytes. *J Immunol* 1973;110(3):801-810.
27. Cyster JG. Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. *Science* 1999;286(5447):2098-2102.
28. Nikel R, Beck LA, Stellato C, Schleimer R. Chemokines and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(4 Pt 1):723-742.
29. Kraver T, Vilcek J, Oppenheim JJ. Proinflammatory cytokines. En: Paul WE, editor. *Fundamental immunology*. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Raven; 1999. p. 775-811.
30. Ip W, Wong CK, Wang CB, Tian YP, Lam CW. Interleukin-3, -5, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor induce adhesion and chemotaxis of human eosinophils via p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor kappa. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2005;27(3):371-393.
31. Randolph D, Huang G, Carruthers C, Bromley L, Chaplin D. The role of CCR7 in Th1 and Th2 cell localization and delivery of B cell help in vivo. *Science* 1999;286(5447):2159-2162.
32. Loetscher P, Ugocioni M, Bordoli L, Baggiolini M, Moser B, Chizzolini C, et al. CCR5 is characteristic of Th1 lymphocytes. *Nature* 1998;391(6665):344-345.
33. Zingoni A, Soto H, Hedrick JA, Stoppacciaro A, Storlarzzi CT, Sinigaglia F, et al. The chemokine receptor CCR8 is preferentially expressed in Th2 but not Th1 cells. *J Immunol* 1998;161(2):547-551.
34. Ying S, Humbert M, Barkans J, Corrigan CJ, Pfister R, Menz G, et al. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1997;158(7):3539-3544.
35. Lai CK, Ho SS, Chan CH, Leung R, Lai KN. Gene expression of interleukin-3 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor in circulating CD4+ T cells in acute severe asthma. *Clin Exp Allergy* 1996;26(2):138-146.
36. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17(3):138-146.
37. Luster AD. Chemokines: chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338(7):436-445.
38. Berin MC, Eckmann L, Broide DH, Kagnoff MF. Regulated production of the helper 2-type T cell chemoattractant TARC by human bronchial epithelial cells in vitro and in human lung xenografts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24(4):382-389.
39. Lazcano MD, Negrete GMC, Montes VAR, Valencia ME, García-Sancho FC, Franco MF, et al. La quimiocina regulada activada del timo (TARC) se libera en las vías aéreas de pacientes asmáticos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15(4):201-205.
40. Cano Londoño NF, Montoya-Guarín CJ. Las quimiocinas: citocinas proinflamatorias y reguladoras del tráfico celular. *Iatreia* 2001;14(1):57-72.