

Procesy migracji komórek krwiotwórczych i leukocytów

The migration of hematopoietic cells and leukocytes

Joanna Kopeć-Szlęzak

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Streszczenie

W niniejszym opracowaniu omówiono cechy migracji leukocytów i komórek krwiotwórczych (KK). Przedstawiono zasadnicze elementy procesu migracji stymulowanej granulocytarnym czynnikiem wzrostu (G-CSF) podczas mobilizacji, to jest rolę makrofagów i mezenchymatycznych komórek macierzystych z ekspresją białka nestyny (nestin + MSC) w szpiku dawcy i znaczenie osi funkcjonalnej chemokina CXCL12 i receptor CXCR4 w szpiku biorcy. Następnie opisano istotny etap migracji — transmigrację leukocytów przez śródbłonek naczyń krwionośnych lub limfatycznych, a także przez warstwę pericytów i substancję pozakomórkową. Podkreślono udział molekuł adhezyjnych leukocytów (m.in. selektyn, integryn) i śródbłonek (selektyn i molekuł adhezyjnych ICAM) oraz chemokin wraz z ich receptorami. Przedstawiono różnice pomiędzy paracellularną i transcellularną migracją leukocytów przez śródbłonek. W artykule omówiono ponadto specyficzne cechy migracji poszczególnych rodzajów komórek odporności wrodzonej: neutrofilów, monocytów i makrofagów i odporności nabytej: limfocytów T i B, a także cechy migracji komórek NK i komórek dendrytycznych (DC). Na koniec przytoczono przykłady zaburzeń migracji komórek w niektórych nowotworach układu krwiotwórczego, między innymi w przewlekłej białaczce limfocytowej.

Słowa klucze: migracja, komórki krwiotwórcze, leukocyty, komórki białaczkowe

J. Transf. Med. 2014; 7: 40–50

Abstract

We discuss here the characteristics of migration processes of hematopoietic cells and leukocytes in physiology, inflammation or immune response. We present the principle elements of the migration process stimulated with granulocyte growth factor (G-CSF) during mobilization. Macrophages and nestin + mesenchymal stem cells (MSC) are presented as key players in the hematopoietic G-CSF stimulated migration process (mobilization). The significant role of chemokine/receptor: CXCL12/CXCR4 functional axis in bone marrow hematopoietic cells homing is emphasized. We next describe the leukocyte paracellular and/or transcellular transendothelial migration (TEM) as the critical step with cellular adhesion molecules (selectins, integrins and CAM-s) and chemokine receptors activity. We also present characteristics of migration of specific cell lines: neutrophils, monocytes, macrophages, dendritic cells as well as T, B and NK lymphocytes. Finally, we present disorders in the migration of leukemia cells in some lymphoproliferative disorders (e.g. B cells in chronic lymphocytic leukemia).

Key words: migration, hematopoietic cells, leukocytes, leukemia cells

J. Transf. Med. 2014; 7: 40–50

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Joanna Kopeć-Szlęzak, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: (22) 617 88 37, e-mail: jszlez@poczta.onet.pl

Wstęp

Migracja komórek w organizmie to zespół procesów zachodzących w poszczególnych rodzajach komórek oraz w otaczającym środowisku. Migracja komórek krwi zachodzi nie tylko podczas procesu zapalnego czy odpowiedzi immunologicznej, ale dotyczy przemieszczania się komórek krwiotwórczych czy recyrkulacji limfocytów do narządów chłonnych. Ostatnie lata przyniosły wiele nowych danych na temat przebiegu procesów migracyjnych zarówno komórek macierzystych i progenitorowych, jak i leukocytów [1–4]. Podstawą prawidłowej migracji jest skoordynowane funkcjonowanie molekuł adhezyjnych migrujących komórek krwi oraz śródbłonna, cytoszkieletu oraz molekuł sygnalizacyjnych komórek uczestniczących w tym procesie. Szczególny etap w migracji leukocytów stanowi przejście (transmigracja) przez śródbłonek naczyń z krwi krążącej do otaczających tkanek.

Migracja komórek krwiotwórczych

Zdolność migracyjna jest podstawową cechą komórek krwiotwórczych (KK): macierzystych i progenitorowych. Ta cecha została wykorzystana w procesie mobilizacji tych komórek i ich przeszczepianiu w celach klinicznych [5].

W warunkach homeostazy szpiku KK w stanie spoczynku znajdują się w niszach osteoblastycznych (endostealnych), a w stanie aktywnym (tj. w czasie podziałów oraz różnicowania) — w niszach okołonaczyniowych. W niszach osteoblastycznych mają kontakt z osteoblastami i z komórkami macierzystymi mezenchymatycznymi, które wykazują ekspresję nestyny (nestin+ MSC, *mesenchymatic stem cells*). Wydzielają one chemokinę CXCL12 (inaczej: *stromal derived factor-1*), czynnik wzrostu komórek macierzystych (SCF, *stem cell factor*). Nestyna to białko o postaci włókienek, które występuje w wielu rodzajach komórek macierzystych [6]. Komórki te wykazują także ekspresję molekuły adhezyjnej VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule* — CD106) oraz trombopoetyny (TPO-1), co utrzymuje komórki KK w niszach osteoblastycznych. W niszach okołonaczyniowych nie ma osteoblastów, ale występują tak zwane komórki CAR (CXCL12-*abundant reticular cells*), wydzielające CXCL12 oraz SCF, jak też inne czynniki wspierające procesy samoodnowy KK. Przede wszystkim występują też komórki nestin+ MSC, uważane za komponent kluczowy w utrzymywaniu komórek KK w szpiku. W obu rodzajach nisz występują także makrofagi: zwane w niszy osteoblastycznej osteomakrofagami; oba rodzaje makrofagów mają

receptor dla granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factors*). Usunięcie makrofagów z nisz KK wywołuje zanik osteoblastów i nasilenie procesu mobilizacji KK [7]. W warunkach homeostazy szpiku wyjście KK do krążenia jest regulowane rytmicznymi zmianami zawartości chemokiny CXCL12 w mikrośrodowisku szpiku i ekspresji receptora CXCR4 dla tej chemokiny na KK [8].

Według niektórych autorów zasadniczym mechanizmem działania czynnika G-CSF w procesie mobilizacji jest związenie G-CSF z jego receptorami na makrofagach obu nisz, co pociąga za sobą utratę kontaktu z komórkami nestin+ MSC, które zaprzestają wydzielania chemokiny CXCL12, czynnika SCF i ekspresji molekuły VCAM-1, które utrzymywały do tego momentu w homeostazie komórki KK; w efekcie komórki te wychodzą ze swoich nisz do naczyń włosowatych szpiku i do krwiobiegu [9].

Stosowany również w procesie mobilizacji Plerixafole (AMD3100) działa jako antagonist dla receptora CXCR4 na komórkach KK, wskutek czego zostaje zaburzona równowaga między CXCR4 i chemokina CXCL12, co także wywołuje uwolnienie KK do naczyń włosowatych. Jednakże ostatnio uważa się, że ten mechanizm powinien być w zasadzie tylko czynnikiem dodatkowym w procesie mobilizacji KK [5, 7]. W badaniach doświadczalnych u myszy stwierdzono, że bioaktywny lipid sfingozyno-1-fosforan (S1P, *sphingosine 1-phosphate*) uczestniczy między innymi w procesach migracji komórek. Próbnego zastosowanie S1P jako czynnika mobilizującego KK wykazało, że może on działać jako chemoatraktant dla KK w szpiku; autorzy sądzą, że może to być kolejny czynnik stosowany w mobilizacji KK [10].

Dostarczenie pobranych drogą mobilizacji komórek KK do szpiku biorcy, zwane zasiedlaniem nisz szpikowych, jest wieloetapowym procesem opartym na zasadach dotyczących migracji i transmigracji przez śródbłonek naczyń leukocytów. W szpiku biorcy zachodzą następujące procesy:

1. Toczenie KK po śródbłonce naczyń włosowatych szpiku i następnie ich zatrzymanie na komórkach śródbłonna. W procesie tym uczestniczy molekuła adhezyjna CD44 (z grupy hiarulonianów) oraz selektyna CD62E komórek śródbłonna.
2. Adhezja mocna KK do śródbłonna, w której uczestniczą molekuły: VLA-4 (*very late antigen*), czyli CD49d/29 z grupy integryn $\beta 1$ i integryna $\beta 2$ LFA-1 (*leukocyte functional antigen*), czyli CD11a/CD18 KK oraz odpowiednio

molekuły adhezyjne VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) i ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) komórek śródbłonna.

3. Proces transmigracji przez śródbłonek, który jest ułatwiony wskutek indukowania przez KK utraty kadheryny VE (*vascular endothelium*) — charakterystycznej dla śródbłonna molekuły wiążącej sąsiadujące komórki śródbłonna.
4. Zasiedlanie nisz szpikowych przez KK — proces kierowany przez oś funkcjonalną: chemokina CXCL12 komórek nisz szpikowych i jej receptor CXCR4 na KK. Wspomaganie zasiedlania przez molekułę adhezyjną CD164, tak zwaną endolinę z grupy sialomucyn, zbliżoną właściwościami do molekuły CD34, dotyczy zwłaszcza komórek CD34+ CD133+ [3].

Interakcje pomiędzy molekułami adhezyjnymi KK i mikrośrodowiskiem szpiku podczas migracji uruchamiają wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne w KK, w których uczestniczą białka z grupy GTP-az (oznaczane jako Rho, Rac-1 i Cdc42). Wywołuje to zmiany kształtu KK, czyli przyjęcie przez te komórki formy spolaryzowanej (z wyraźnym tzw. krańcem wiodącym, niezbędnym dla procesu migracji) lub depolaryzacji KK, czyli powrotu do formy „kulistej” po zasiedleniu nisz szpikowych biorcy [5].

Procesy migracji KK kierowane przez stężenie chemokiny CXCL12 w mikrośrodowisku szpiku i ekspresję receptora CXCR4 na KK są skorelowane z dynamiką ekspresji czynnika glikogenowej syntazy-kinazy 3β (*GSK3\beta*, *glycogen synthase kinase-3\beta*) w szpiku, który poprzez wpływ na chemokinę CXCL12 powoduje polimeryzację białka kurczliwego cytoszkieletu, F-aktyny, warunkującą ruchy migracyjne komórki [11]. Przedstawiony związek pomiędzy elementami mikrośrodowiska i molekułami wewnątrzkomórkowymi jest przykładem niektórych współzależności wielorakich elementów sygnalizacji wewnątrz- i pozakomórkowych KK.

Ogólna charakterystyka procesu migracji leukocytów przez śródbłonek

Proces migracji leukocytów oraz komórek krwiotwórczych (KK) jest wieloetapowy i wymaga uczestnictwa molekuł adhezyjnych z grupy integryn $\beta 1$ i $\beta 2$ oraz selektyn L na komórkach krwi, a na komórkach śródbłonna molekuł adhezyjnych typu ICAM-1 i VCAM, a także selektyn E i P. Istotną rolę w aktywacji komórek i rozpoczęciu migracji odgrywają chemokiny, wydzielane między innymi przez śródbłonek naczyń oraz ich receptory na leukocytach. Z kolei wydzielanie chemokin

indukują zwykle czynniki procesu zapalnego, takie jak interleukina 1 (IL-1) czy czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) [2, 12].

Etap I migracji to interakcja pomiędzy leukocytom a śródbłoniem, tak zwany *rolling*, czyli toczenie leukocyta po śródbłoniu w tempie zwolnionym w stosunku do tempa przepływających komórek krążącej krwi. Jest to skutek działania selektyn L i cząsteczek PSGL-1 (*P-selectin glikoprotein ligand-1*) na leukocytach oraz selektyn E i P na śródbłoniu. Etap ten charakteryzuje jeszcze „niespolaryzowany”, czyli okrągły kształt leukocytów. Na tym etapie selektyny są wspierane przez wiązanie integryny LFA-1 oraz VLA-4 leukocytów i odpowiednio molekuł adhezyjnych ICAM-1 oraz VCAM-1 śródbłonna, które to molekuły tworzą tak zwaną platformę adhezyjną, otaczającą przylegający leukocyt [2]. Niektórzy wyróżniają jeszcze etap zwany *tethering* lub *capture*, czyli „wybranie” czy „pochwycenie” leukocyta.

Etap II charakteryzuje współdziałanie selektyn L z elementami cytoszkieletu wewnątrz komórki leukocyta, przede wszystkim z głównym jego składnikiem — białkiem aktyną o własnościach kurczliwych. Efektem tego jest reorganizacja cytoszkieletu prowadząca do polaryzacji leukocyta, czyli do utworzenia tak zwanego krańca wiodącego (*leading edge*) oraz krańca tylnego leukocyta — tak zwanego uropodium [13]. Polaryzacja leukocyta jest wynikiem specyficznych interakcji pomiędzy błoną komórkową a cytoszkieletem, w których uczestniczą białka związane z jednej strony ze spolimeryzowaną aktyną (F-aktyną), a z drugiej zaś z receptorami błony komórkowej. Są to białka ERM (*ezzrin/radixin/moesin*), to jest ezryna, radiksyna i moezyna [1, 13, 14]. Za główne regulatory dynamiki cytoszkieletu uważane są kinaza FAK (*focal adhesion kinase*) występująca w cytozolu leukocytów i białko — fascyna [1, 15].

Etap III to okres silnej adhezji leukocyta do śródbłonna, gdzie istotną rolę odgrywa interakcja integryny LFA-1 leukocyta i ICAM-1 śródbłonna, która poprzedza proces transmigracji leukocyta (czyli przekroczenia) przez śródbłonek do substancji pozakomórkowej i tkanek położonych poniżej [1, 2].

Etap IV, czyli transmigracja leukocytów (TEM, *transendothelial migration*), może zachodzić pomiędzy sąsiadującymi komórkami śródbłonna w formie paracellularnej (tzw. klasycznej) lub przez cytoplazmę komórki śródbłonna (tzw. transmigracja transcellularna). W przypadku migracji paracellularnej leukocyt przechodzi między molekułami JAMs (*junctional adhesion molecules*). Migracja

paracellularna występuje również na leukocytach, dzięki czemu mogą się łączyć z JAM śródbłonka. Ekspresja molekuly adhezyjnej z grupy JAM (JAM-C) ma także znaczenie regulacyjne procesu transmigracji [16]. W transmigracji biorą też udział cząsteczki glikoproteiny CD99 i PECAM-1 (*platelet endothelium adhesion molecule*) — CD31 na powierzchni styku sąsiadujących komórek śródbłonka. Molekuła PECAM-1 jest szczególnie aktywna w migracji monocytów i uczestniczy w migracji wcześniej aniżeli molekuła CD99. Jest istotne, że łącząca sąsiednie komórki śródbłonka molekuła adhezyjna VE — kadheryna (CD144) wpływająca na stabilność śródbłonka znika podczas przechodzenia leukocytu, prawdopodobnie wskutek aktywności molekuly ICAM-1. W migracji paracellularnej może też uczestniczyć śródbłonkowa specyficzna molekuła adhezyjna (ESAM, *endothelial specific adhesion molecule*) zbliżona strukturą do JAM [1, 14].

W migracji transcellularnej, czyli poprzez cytoplazmę komórki śródbłonka, wytwarza się rodzaj kanału w śródbłonku: najpierw komórka śródbłonka wytwarza wypustki obejmujące leukocyt, który z kolei wytwarza wypustki wnikające w komórki śródbłonka, tak zwane podosomy. Z badań *in vitro* wynika, że molekuła ICAM-1 przemieszcza się w rejony komórki śródbłonka bogate w białko kurczliwe, F-aktynę, i kaweolinę w pobliżu błony komórkowej graniczącej z leukocytem, tworząc kanał kaolinowo-aktynowy, przez który przemieszcza się leukocyt. Kaweolina należy do białek błony komórkowej zaangażowanych w tworzeniu zagłębienia w błonie, a także bierze udział w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej [12, 14].

W kolejnym, V etapie migracji leukocytu, już pod śródbłonkiem, w drobnych naczyniach krwionośnych, ważną rolę odgrywają pericyty. Są to komórki o długości 70 μm położone pod warstwą śródbłonka. Po przejściu przez śródbłonek leukocyty (np. neutrofile) „płyną” (czy „pełzną”) wzdłuż wypustek pericytów, wykorzystując interakcje swoich molekuly LFA-1 i CD11b oraz ICAM-1 pericytów [17].

Następny, VI etap — migracja leukocytów przez błonę podstawną do tkanek położonych poniżej, ma charakter ameboidalny i następuje zwykle w miejscach ubogich w kolagen i lamininę; ważne są tu metalloproteinazy, które dokonując lizy elementów substancji pozakomórkowej, umożliwiają dalszą migrację leukocytów [12].

Przedstawiony zasadniczy przebieg procesu migracji leukocytów ma swoje specyficzne cechy w przypadku poszczególnych rodzajów leukocytów, na przykład neutrofilów czy limfocytów.

Procesy migracji poszczególnych populacji leukocytów

Komórki układu białokrwinkowego (leukocyty) zwykle są odnoszone do dwóch układów odpornościowych organizmu: odporności wrodzonej i odporności nabytej (adaptacyjnej).

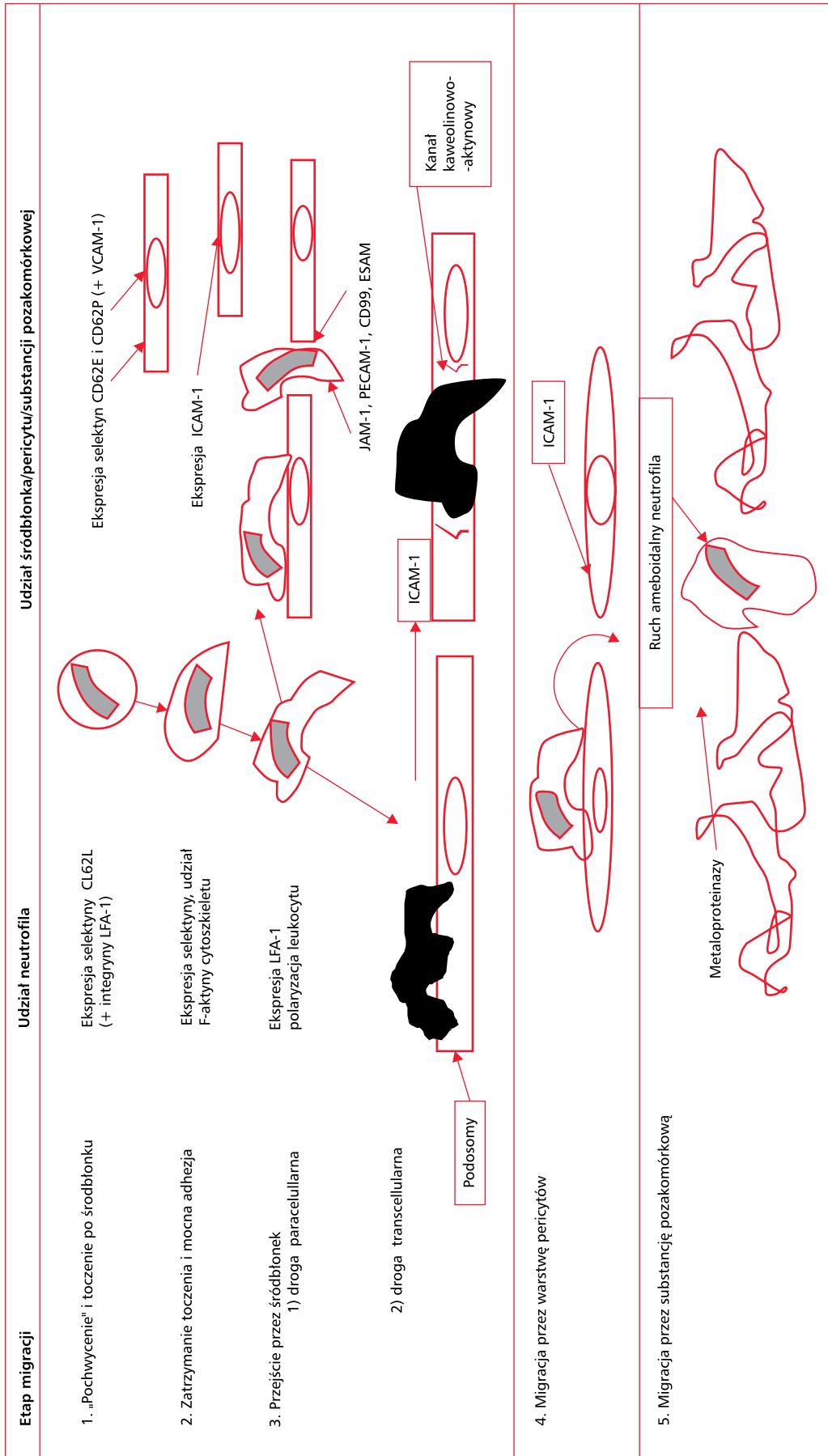
Pod względem procesów migracji leukocyty tych dwóch rodzajów odporności różnią się, zależnie od ich rodzaju i czynności w ramach reakcji odpornościowych. Do leukocytów odporności wrodzonej należą granulocyty obojętnochłonne (neutrofile), monocyty i makrofagi. Komórki NK (*natural killers*) oraz komórki dendrytyczne (DC, *dendritic cells*) uczestniczą w obu rodzajach odporności i nazywane są komórkami „łącznikami”. Do komórek odporności nabytej zalicza się limfocyty B oraz limfocyty T oraz ich subpopulacje, zgodnie z immunofenotypem i rolą w reakcjach odporności nabytej.

Procesy migracji neutrofilów

Ostatnie lata przyniosły wiele nowych danych na temat procesów zachodzących w neutrofilach i w komórkach śródbłonka, a zwłaszcza mechanizmów regulacji tych procesów. Przydatną metodą badawczą okazała się mikroskopia przyżyciowa i metoda *video* z zastosowaniem *time-laps* oraz programu komputerowego ImageJ [18]. W badaniach nad pierwszym etapem migracji, czyli toczenia neutrofilów po powierzchni śródbłonka, stwierdzono, że istotną rolę odgrywa glikokaliks śródbłonka; ma on zwykle grubość około 1 μm , zawiera glikoproteiny i proteoglikany i w stanie homeostazy śródbłonka hamuje adhezję neutrofilów do komórek śródbłonka. Dopiero częściowa lub całkowita degradacja glikokaliksu i utrata jego ciągłości pozwala na adhezję neutrofilów do śródbłonka [19].

Warunkiem silnej adhezji i następnie transmigracji neutrofila przez śródbłonek jest współdziałanie enzymu z grupy GTP-az oznaczonego jako Cdc42, białka efektorowego WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome*) i CD11b — łańcucha α integryny $\beta 2$ (Mac-1). Efektem końcowym jest polimeryzacja białka aktyny w F-aktynę z wyróżnieniem krańca wiodącego (tzw. *leading edge*) w proces polaryzacji neutrofila, a rolą CD11b jest stabilizacja mikrotubul na krańcu tylnym neutrofila [20].

Neutrofile przekraczają śródbłonek głównie drogą migracji paracellularnej (w ok. 90%), czyli pomiędzy komórkami śródbłonka, natomiast migracja transcellularna, przez cytoplazmę komórek śródbłonka, zachodzi głównie w naczyniach mózgu i w szpiku (ryc. 1). Stwierdzono, że w transmigracji



Rycina 1. Schemat transmigracji neutrofila z uwzględnieniem molekuł adhezyjnych (uproszczony wg [1], [2], [19]). LFA-1 (*leukocyte functional antigen*) — antygen związany z funkcją leukocytów; VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) — naczyniowa cząsteczka adhezyjna; ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) — międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna; JAM-1 (*junctional adhesion molecule*) — łącząca cząsteczka adhezyjna; PECAM-1 (*platelet endothelium adhesion molecule*) — cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonka; ESAM (*endothelial cell-selective adhesion molecule*) — cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonka **Figure 1.** The neutrophil transmigration with adhesion molecules involving: significantly simplifying scheme (ac. [1], [2], [19])

neutrofilów śródbłonek uczestniczy w sposób szczególnie aktywny, czego wyrazem, poza ekspresją molekuł adhezyjnych, jest ekspresja tetraspaniny CD81 — jednej z molekuł powierzchniowych o właściwościach regulowania ekspresji molekuł adhezyjnych [21]. W piśmiennictwie opisywana jest właściwość tak zwanej rekrutacji wtórnej neutrofilów poprzez aktywność mieloperoksydazy (MPO, *myeloperoxidase*) neutrofilów „pierwszego rzutu” migracji neutrofilów. Białko to, o właściwościach chemotaktycznych podobnych do właściwości IL-8 (czyli chemokiny CXCL8, uważanej za najsilniejszy chemoatraktant dla neutrofilów), jest wydzielane przez neutrofile znajdujące się na śródbłonku i rekrutuje kolejne neutrofile. Migrację neutrofilów w odpowiedzi na MPO reguluje molekula adhezyjna CD44 [21].

Czas migracji neutrofila przez śródbłonek wynosi około 4–6 minut, ale całkowite przekroczenie przez ścianę małych naczyń żylnych jest dłuższe i wynosi od 15 do 40 minut. Przyczyną tego jest występowanie pod śródbłonkiem warstwy pericytów, komórek o wydłużonym kształcie i o długości około 70 μm . Neutrofile przemieszczają się (przesuwają się) po powierzchni pericytów, aż natrafią na „przerwę” (nieciągłość) pomiędzy pericytami, które mają także zdolność kurczenia się, co zwiększa rozmiar tych przerw i co ułatwia migrację neutrofilów do tkanek położonych poniżej. Pericyty wykazują ekspresję molekuly adhezyjnej ICAM-1, a także ekspresję receptorów dla cytokin prozapalnych, co wspomaga migrację neutrofilów, a neutrofile — ekspresję integrzyn LFA-1 oraz Mac-1 [17, 22].

Migracja neutrofilów przez substancję pozakomórkową jest ostatnim etapem ich migracji do miejsc zapalnych. Jak stwierdzono w badaniach metodą skaningową przy użyciu lasera *in vivo*, neutrofile migrują tu ruchem ameboidalnym, a obecne metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, *matrix metalloproteinases*) pomagają neutrofilom poprzez rozkład enzymatyczny białek substancji pozakomórkowej [23]. Uważa się ponadto, że neutrofile do migracji preferują miejsca w substancji pozakomórkowej z ubogą zawartością włókien. Jednocześnie stwierdzono, że adhezja neutrofilów poprzez CD11b do włókien fibrynogeny wpływa na przedłużenie czasu przeżywalności neutrofila, natomiast czynnik TNF- α obecny w substancji pozakomórkowej sprzyja apoptozie neutrofilów, co tym samym reguluje stopień rozwoju procesu zapalnego w tkance [24].

Migracja monocytów i makrofagów

Monocyty i makrofagi należą do komórek układu odporności wrodzonej, które w procesie

ochrony organizmu migrują do miejsc zapalnych we wszystkich tkankach w organizmie.

Istotną rolę w odpowiedzi monocytu na czynniki chemotaktyczne odgrywa receptor CCR2 wiążący chemokiny CCL2, czyli MCP-1, oraz chemokiny CCL7 (MCP-3) i CCL13 (MCP-4) — należące do grupy białek o właściwościach chemoatraktantów dla monocytów (MCP, *monocyte chemoattractant protein*). Stwierdzono, że monocyt może bardzo szybko zmienić kierunek migracji w zależności od zmiany lokalizacji czynnika chemotaktycznego, co wiąże się ze skupieniem receptora CCR2 na krańcu wiodącym spolaryzowanego monocytu [25]. Na zwiększenie tempa migracji monocytów ma wpływ także obecność lipopolisacharydu (LPS) bakterii Gram-ujemnych, wiążących receptor z grupy Toll — TLR-4 [26].

Transmigracja przez śródbłonek naczyń krwionośnych przebiega zgodnie z procesem właściwym dla wszystkich leukocytów, a w tkankach pod śródbłonkiem tempo migracji monocytów jest stosunkowo szybkie i wynosi *in vivo* 20–25 $\mu\text{m}/\text{min}$ [27]. Ostatnio zaobserwowano udział w transmigracji molekuly powierzchniowej monocytów CD300a, rozmieszczonej blisko rejonów komórki bogatych w jedno z białek adaptorowych — ezrynę, związaną z aktywną cytoszkieletem komórki [28]. Cechą charakterystyczną migracji monocytów jest zdolność do tak zwanej migracji zwrotnej, czyli przejścia tych komórek z warstw pod śródbłonkiem z powrotem, poprzez śródbłonek, do obiegu krwi. Prawdopodobnie wpływa na to czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*) lub p-glikoproteina. U chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1, *human immunodeficiency virus-1*) migracja zwrotna jest obniżona i może być jedną z przyczyn zmniejszenia odporności u tych chorych [29].

Z transmigracją monocytów przez śródbłonek jest związany proces różnicowania monocytów w makrofagi, który może się rozpoczynać nawet już podczas procesu przejścia monocytu przez śródbłonek [28]. Migracja makrofagów pod śródbłonkiem może zachodzić wskutek stymulacji czynnika stymulującego wzrost kolonii makrofagów (CSF-1, *colony stimulating factor-1-macrophage*), który jest nie tylko czynnikiem wzrostu i dojrzewania, ale i regulatorem „ruchliwości” makrofagów. Tempo migracji makrofagów jest tu jednak mniejsze niżeli leukocytów i wynosi 1–10 $\mu\text{m}/\text{min}$, a leukocytów — 25–30 $\mu\text{m}/\text{min}$ (*in vitro*). Makrofagi najczęściej poruszają się ruchem ameboidalnym, wytwarzając liczne lamellipodia i wywołując jednocześnie lizę substancji pozakomórkowej [30].

Migracja komórek dendrytycznych

Komórki dendrytyczne (DC) są uważane za mało ruchliwe, dopóki nie zostaną zaindukowane do migracji przez sygnały bakteryjne lub zapalne, kiedy to zaczynają migrować w kierunku obcych antygenów. Komórki DC, a także ich formy prekursorowe, krążą również we krwi i mają zdolność odpowiadania migracją nawet na nietypowe czynniki chemotaktyczne; na przykład homolog interleukiny IL-7 (opisany jako cytokina TSLP — *thymokine stroma lymphokine*), pochodzący z komórek nabłonkowych w miejscu zapalnym, który może bardzo szybko „rekrutować” DC [31]. Komórki te następnie migrują do węzłów chłonnych w celu prezentacji antygenów limfocytom T. Komórki DC zasiedlają węzeł chłonny zgodnie z gradientem chemokiny CCL21, która ma decydujące znaczenie w tym procesie w porównaniu z chemokina CCL19 [32]. Istotną rolę w migracji DC do węzłów chłonnych przypisuje się też ekspresji tetraspaniny CD37 na DC, która wykazuje działanie regulacyjne na ekspresję integrzyn na tych komórkach [33]. Z nowszych badań wynika, że do zapalnych węzłów chłonnych migrację DC wspomaga też chemokina CX3CL1 (fraktalkina), syntetyzowana w komórkach ludzkiego śródbłonka w węzłach chłonnych, dla której receptor CX3CR1 występuje na powierzchni komórek DC [34]. Komórki śródbłonka naczyń węzłów chłonnych są uważane za regulatory „kierowania” drogami migracji komórek DC, między innymi przy udziale molekuly adhezyjnej ICAM-1 na tych komórkach [35].

Interesująca jest obserwacja przeprowadzona na myszach, wykazująca niekorzystny wpływ otyłości na migrację DC do węzłów chłonnych, która obniża intensywność reakcji odporności nabytej [36]. Wyniki przedstawianych badań dotyczą subpopulacji DC typu mieloidalnego (m-DC), z uwagi na ich istotną rolę w procesach nabytej odporności. Stwierdzono jednak, że u myszy infekcje wirusowe indukują pojawienie się znacznej liczby prekursorów plazmocytoidalnych DC (p-DC) we krwi, które następnie gromadziły się w węzłach chłonnych [37].

Migracja komórek NK

Wysoka ruchliwość komórek NK, która cechuje te komórki, wynika z ich roli „patrolowania” narządów chłonnych i innych tkanek w celu reagowania na obecność komórek zainfekowanych lub nowotworowych. Szybkość migracji jest zróżnicowana, lecz może być największa wśród innych limfocytów. W zasadniczej czynności komórek NK — niszczeniu komórek zakażonych wirusem lub zmienionych nowotworowo — migracja jest

pierwszym etapem tego procesu. W procesie aktywacji komórek NK współpracują trzy molekuly: integryna LFA-1, receptor aktywacyjny NKG2D i receptor o działaniu hamującym — NKG2A. Dla rozpoczęcia procesu migracji istotna jest przewaga ekspresji receptora aktywującego nad ekspresją receptora o efekcie hamującym [38].

Komórki NK wykazują ekspresję wielu receptorów chemokin, które ułatwiają ich migrację zarówno w normie, jak i w stanach patologicznych. Subpopulacja NK CD56++ wykazuje ekspresję receptora CCR7 dla chemokin CCL19 i CCL21 i może łatwo zasiedlać węzły chłonne, natomiast NK z ekspresją CCR5 zasiedlają tkanki zainfekowane wirusem, które wytwarzają chemokinę CCL5 [39]. W badaniach przeprowadzonych techniką *time-lapse* wykazano, że komórki NK zmieniają swoją kondycję migracyjną: zwykle najpierw wykazują okres wysokiej ruchliwości, potem — przejściowo — wolnej migracji i w końcu kompletnego jej zahamowania. Szybkość migracji może się zwiększać nagle, na przykład pod wpływem stymulacji IL-2 lub fibronektyną. Komórki NK podczas migracji przyjmują postać spolaryzowaną, w której można wyróżnić kraniec prowadzący i tylny komórki, podobnie jak w innych rodzajach leukocytów. Natomiast już w bezpośrednim kontakcie z komórką docelową przybierają kształt okrągły, a po jej zniszczeniu znów powracają do kształtu spolaryzowanego, związanego z migracją [39]. W migracji komórek NK uczestniczy tetraspanina CD81, której ekspresję stwierdzono na komórkach NK. Stymulacja CD81 wywołuje aktywację białek związanych z aktywną cytoszkieletem, co prowadzi do polaryzacji komórek NK i umożliwia rozpoczęcie migracji [40].

Migracja limfocytów

Migracja limfocytów odgrywa kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych, na przykład podczas wędrówki do węzłów chłonnych na końcowym etapie ich różnicowania, a także podczas odpowiedzi typu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej. Migracji limfocytów towarzyszy zmiana kształtu, czyli polaryzacja komórek zależna od modyfikacji cytoszkieletu, ekspresji molekul adhezyjnych i receptorów chemokin, a także „przestrojenie” wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych. Tempo migracji limfocytów jest szybkie, ale wiąże się z niezbyt silną adhezją do podłoża. Istotną rolę w migracji limfocytów odgrywa integryna LFA-1 [4, 41].

Migracja limfocytów B

Migracja dojrzałych, tak zwanych naiwnych, limfocytów B zależy głównie od ekspresji receptora

CXCR5 na limfocytach B, liganda dla chemokiny CXCL13, oraz od ekspresji molekuly adhezyjnej LFA-1 [42]. W migracji limfocytów B w grudkach i obszarach T-zależnych węzła chłonnego o szybkości około 6 $\mu\text{m}/\text{min}$ uczestniczą integryna LFA-1 oraz receptor limfocytów B-BCR [43].

Po wejściu do węzła chłonnego limfocyty B skupiają się wokół folikularnej komórki dendrytycznej (FDC, *follicular dendritic cell*), która wytwarza chemokinę CXCL13 (dawniej BCA-1, *B cell attracting chemokine*). Ciągła migracja limfocytów B naiwnych do węzłów chłonnych oraz wewnątrz węzłów stanowi kontrast do stabilnego zatrzymania się limfocytu B po spotkaniu z antygenem. Tworzenie synapsy immunologicznej w węzle hamuje ruch limfocytów B; czas jej trwania wynosi 20–30 min. Stwierdzono, że utrzymanie postaci „kulistej” limfocytu, związane z nieruchliwością limfocytu B, jest zależne od białka adaptorowego — paksiliny limfocytu, która jest regulatorem aktywności warunkującej migrację [41]. Dużą ruchliwość wykazują limfocyty B w śledzionie: 1/5 limfocytów B ulega wymianie pomiędzy strefą brzezną a grudkami w ciągu 1 godziny [44]. Migracja komórek B pamięci (CD27+) do miejsc zapalenia wykorzystuje receptor CXCR3 na limfocytach, który wiąże chemokiny wydzielane w ognisku zapalnym [37].

Migracja limfocytów T

Limfocyty T są zdolne do migracji i zasiedlania różnych tkanek dzięki ekspresji rozmaitych kombinacji molekuly adhezyjnych, receptorów chemokin i molekuly sygnalizacyjnych, które tworzą jak gdyby specyficzny kod określający końcowe przeznaczenie danej subpopulacji limfocytów T. Limfocyty T naiwne, które stanowią około 90% wszystkich limfocytów T, głównie cyrkulują pomiędzy narządami limfoidalnymi [4]. W migracji limfocytów T naiwnych do węzłów chłonnych uczestniczą selektyna L (CD62L) oraz receptor CCR7 dla chemokin CCL19 i CCL21 [37]. W węzle chłonnym większość komórek T wchodzi w kontakt z obecnymi tam komórkami dendrytycznymi, tworząc kompleks w celu zetknięcia się z antygenem prezentowanym przez DC. Następnie limfocyty T wychodzą przez naczynie limfatyczne już jako komórki T efektorowe, tracą wtedy ekspresję CCR7 i selektyny L i mogą się kierować do miejsc zapalnych i tkanek nielimfoidalnych [45]. Na krańcu wiodącym limfocytów T spolaryzowanych i migrujących występuje ekspresja receptorów CCR2 i CCR5 dla chemokin wydzielanych w miejscach zapalnych, na przykład dla chemokiny RANTES, czyli CCL5. W migracji limfocytów T indukowanej

przez chemokiny uczestniczy też molekula ZAP-70, która współdziała zarówno z integryną VLA-4, jak i opisanym niedawno białkiem CBAP (*common beta-chain associated protein*) [46].

Limfocyty T pamięci dzielą się na dwie subpopulacje: limfocyty T centralne pamięci, które tkwią w narządach chłonnych, i limfocyty T efektorowe pamięci, które mogą być szybko „rekrutowane” do miejsc zapalnych czy tkanek w organizmie. Limfocyty T CD4 efektorowe mogą *in vitro* w ciągu 10 minut przekroczyć warstwę komórek śródbłonna w odpowiedzi na prozapalną chemokinę CXCL10 [47].

W procesie transmigracji śródbłonek wykazuje ekspresję molekuly ICAM-1 i VCAM-1, a limfocyty T efektorowe — LFA-1, która jest uważana za wiodącą molekule adhezyjną limfocytów T [48]. W migracji limfocytów T mogą uczestniczyć także inne molekuly adhezyjne: na śródbłonku CD31 i CD99 oraz nektyna-3 na limfocytach (CD113) [49], w zależności od rodzaju stymulatora migracji.

Limfocyty T efektorowe pamięci migrują na przykład do błony śluzowej jelita cienkiego dzięki ekspresji integryny $\alpha 4\beta 7$ i receptora na powierzchni limfocytu T CCR9 dla chemokiny CCL25. Natomiast ekspresja receptorów chemokin CCR4, CCR8 i CCR10 kieruje te komórki do skóry [37, 45]. Dla migracji limfocytów T duże znaczenie ma status metaboliczny tych komórek, ponieważ limfocyty T migrują pomiędzy zróżnicowanymi środowiskami: krwią, tkanką limfoidalną i innymi tkankami i muszą się dostosować do różnorodnych warunków tlenowych i odżywczych poszczególnych środowisk [50].

Migracja komórek białaczkowych

Najwięcej danych z piśmiennictwa dotyczy migracji komórek białaczkowych w nowotworach komórek z linii B. Powolny lub progresywny przebieg przewlekłej białaczki limfocytowej B (PBL-B) zależy między innymi od właściwości procesów migracyjnych komórek białaczkowych B CD5+ i ich przebiegu [51].

Zasadnicze elementy uczestniczące w migracji komórek B w PBL-B to chemokiny i receptory chemokin oraz molekuly adhezyjne. Cyrkulacja komórek B CD5+ w PBL-B to migracja pomiędzy szpikiem, węzłami chłonnymi i śledzioną przez krew obwodową. Komórki białaczkowe B wykazują ekspresję receptorów CCR7 i CXCR5 oraz CXCR4. Receptory te wiążą odpowiednio chemokiny wydzielane przez komórki węzłów chłonnych: CCL19/CCL21, CXCL13 oraz CXCL12 również w szpiku. Zwłaszcza ekspresja receptora CCR7

na komórkach białaczkowych w PBL-B sprzyja dążeniu tych komórek do węzłów chłonnych [51]. Zwiększenie migracji do węzłów chłonnych może zachodzić nie tylko wskutek wysokiej ekspresji na limfocytach białaczkowych B receptora CCR7 dla chemokiny węzła, ale zależy także od stopnia ekspresji ZAP-70 i CD38 [52]. Oś funkcjonalna chemokina i jej receptor CXCL12/CXCR4 nie tylko zmienia procesy sygnalizacyjne wewnątrz komórki B, na przykład aktywuje niektóre kinazy, ale i wzmacnia procesy sygnalizacyjne receptora BCR. Stwierdzono, że komórki PBL-B ZAP-70 pozytywne wykazują większą zdolność migracyjną niż ZAP-70 negatywne, wskutek nasilenia procesów sygnalizacyjnych receptora BCR i przede wszystkim zwiększenia migracji w odpowiedzi na chemokinę CXCL12 [52]. Ponadto ważną molekułą adhezyjną dla przebiegu PBL jest integryna VLA-4, uczestnicząca w zasiedlaniu szpiku przez limfocyty białaczkowe B; niektórzy proponują wprowadzenie określenia „platforma sygnalizacyjna” limfocytów B w PBL-B, która obejmowałaby kompleks czterech molekuł: CD38, CD49d, CXCR4 (CD184) i ZAP-70 i stanowiłaby jeden z czynników rokowniczych [53].

W PBL-B duża część limfocytów B CD5+ jest pozbawiona ekspresji molekuły adhezyjnej integryny CD11a/CD18, zwłaszcza ekspresji łańcucha CD18 ($\beta 2$ -integryny). Część populacji limfocytów białaczkowych B z ekspresją LFA-1 zachowała zdolność szybkiej transmigracji przez śródbłonek, ale limfocyty LFA-1 negatywne wykazują upośledzoną migrację do węzłów chłonnych i szpiku. Różnice w ekspresji integryny LFA-1 nie mają jednak wpływu na zdolność migracyjną tych komórek do śledziony, który to proces zachodzi niezależnie od ekspresji integryny limfocytów B [53].

W ostrej białaczce limfoblastycznej (OBL) migracja komórek białaczkowych ma związek z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. W przypadkach OBL z translokacją bcr/abl p190 ruch komórek białaczkowych zachodzi na zasadzie toczenia się po śródbłonku naczyń. Natomiast w komórkach przewlekłej białaczki szpikowej (PBS) z translokacją bcr/abl p210 charakterystyczny jest ruch typu ameboidalnego, o znacznie mniejszym stopniu „inwazyjności” aniżeli komórki z translokacją p190 [54].

W szpiczaku mnogim adhezja komórek szpiczakowych, między innymi wskutek ekspresji integryny VLA-4, jest zwiększona przez działanie chemokiny CXCL12, dla której receptor CXCR4 występuje na komórkach szpiczaka [55]. W ostrej białaczce szpikowej białko autotaksyna wykazuje silną ekspresję w przypadkach FLT-3 pozytywnych i powoduje wysoką „ruchliwość” komórek białaczkowych [56].

Prowadzone w ostatnich 2 latach badania nad migracją komórek KK i leukocytów białaczkowych dotyczą głównie analizy przebiegu szlaków sygnalizacyjnych, w tym białek jako elementów tych szlaków, jak na przykład ligazy ASB2 α w niedojrzałych komórkach DC [59]. Badania te, prowadzone na wielu rodzajach komórek układu krwiotwórczego, zawierają wiele szczegółów wykraczających poza ramy niniejszego artykułu i mogłyby stanowić przedmiot oddzielnego opracowania.

Piśmiennictwo

1. Barreiro O., Sanchez-Madrid F. Molecular basis of leukocyte-endothelium interactions during the inflammatory response. *Rev. Esp. Cardiol.* 2009; 62: 552–562.
2. Muller W.A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu. Rev. Pathol.* 2011; 6: 323–344.
3. Sahin A.O., Buitenhuis M. Molecular mechanisms underlying adhesion and migration of hematopoietic cells. *Cell Adhesion a. Migration* 2012; 6: 39–48.
4. Germain R.N., Robey E.A., Calahan M.D. A decade of imaging cellular motility and interactions dynamics in the immune system. *Science* 2012; 336: 1676–1681.
5. Hogatt J., Pelus L.M. Many mechanisms mediating mobilization: an alliterative review. *Curr. Opin. Haematol.* 2011; 18: 231–238.
6. Sugiyama T., Nagasawa T. Bone marrow niches for hematopoietic cells and immune cells. *Inflamm. Allergy-Drug Targets* 2012; 11: 291–220.
7. Winkler I.G., Sims N.A., Pettit A.R. Bone marrow macrophage maintain hematopoietic stem cells (HSC) niche and their depletion mobilizes HSCs. *Blood* 2010; 116: 4815–4828.
8. Suarez-Alvarez B., Lopez-Vazquez A., Lopez-Larrea C. Mobilization and homing of hematopoietic stem cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 741: 152–170.
9. Ehninger A., Trumpp A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophage move in. *J. Exp. Med.* 2011; 208: 421–428.
10. Golan K., Vagima Y., Ludin A. i wsp. S1P promotes Marine progenitor cells egress and mobilization via S1P-mediated ROS signaling and SDF-1 release. *Blood* 2012; 119: 2478–2488.

11. Lapid K., Itkin T., D'Uva G. i wsp. GSK3 β regulates physiological migration of stem/progenitor cells via cytoskeletal rearrangement. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 1705–1711.
12. Nourshargh S., Hordijk P., Sixt M. Breaching multiple barriers: leukocyte motility through venular walls and the interstitium. *Nat. Rev.* 2010; 11: 366–379.
13. Sadik C.D., Luster A.D. Lipid-cytokine-chemokine cascades orchestrate leukocyte recruitment in inflammation. *Leukoc. Biol.* 2012; 91: 207–215.
14. Woodfin A., Voisin M.B., Nourshargh S. Recent developments and complexities in neutrophil transmigration. *Curr. Opin. Hematol.* 2010; 17: 9–17.
15. Jayo A., Parsons M. Fascin: a key regulator of cytoskeletal dynamics. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42: 1614–1617.
16. Woodfin A., Voisin M.B., Beyrau M. i wsp. The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils *in vivo*. *Nat. Immunol.* 2011; 12: 761–769.
17. Probstl D., Voisin M.B., Woodfin A. i wsp. Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular wall *in vivo*. *J. Exp. Med.* 2012; 209: 1219–1233.
18. Xu N., Lei X., Liu L. Tracking neutrophil intraluminal crawling transendothelial migration and chemotaxis in tissue by intravital video microscopy. *J. Vis. Exp.* 2011; 55: pii 3296.
19. Schmidt E.P., Lee W.L., Zemans R.L., Yamashita C., Downey G.P. On, around and through neutrophil-endothelial interactions in innate immunity. *Physiology* 2011; 26: 334–347.
20. Kumar S., Xu J., Perkins C. Cdc42 regulates neutrophil migration via crosstalk between WASp, CD11b, and microtubules. *Blood* 2012; 120: 3563–3574.
21. Williams M., Azcutia V., Newton G., Alcaide P., Luscinskas F.W. Emerging mechanism of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol.* 2011; 32: 461–469.
22. Stroka K.M., Hayenda H.N., Aranda-Spinoza H. Human neutrophil cytoskeletal dynamics and contractility actively contribute to trans-endothelial migration. *PLoS One* 2013; 8: 61377.
23. Lerchenberger M., Uhl B., Stark K. i wsp. Matrix metalloproteinases modulate amoeboid-like migration through inflamed interstitial tissue. *Blood* 2013; 122: 770–780.
24. Padmanabhan J., Gonzalez A.L. The effects of extracellular matrix proteins on neutrophil-endothelial interaction. *Yale J. Biol. Med.* 2012; 85: 167–185.
25. Volpe S., Cameroni E., Moepfs B., Thelen S., Apuzzo T., Thelen M. CCR2 acts as scavenger for CCL2 during monocyte chemotaxis. *PLoS One* 2012; 7: e37208.
26. Liu Z., Jiang Y., Li Y. i wsp. TLR4 signaling augments monocyte chemotaxis by regulating G protein-coupled receptor kinase 2. *J. Immunol.* 2013; 191: 857–864.
27. Le Cabec V., Van Goethem E., Guiet R., Maridonneau-Parini I. La migration des phagocytes. *Med. Sci.* 2011; 27: 1112–1120.
28. Ghavampour S., Lange C., Bottino C., Gerke V. Transcriptional profiling of human monocytes identifies the inhibitory receptor CD300a as regulator transendothelial migration. *PLoS One* 2013; 18: e73981.
29. Westerhorpe C.L., Zhou J., Webster N.L. i wsp. Effects of HIV-1 infection *in vitro* on transendothelial migration by monocytes and monocyte-derived macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 85: 1027–1035.
30. Pixley F.J. Macrophage migration and its regulation by CSF-1. *Int. J. Cell Biol.* 2012; ID501962.
31. Fernandez M.I., Heuze M.L., Martinez-Cingolani C. i wsp. The human cytokine TSPLP triggers a cell-autonomous dendritic cell migration in confined environments. *Blood* 2011; 118: 3862–3869.
32. Haessler U., Pisano M., Wu M., Swartz M.A. Dendritic cell chemotaxis in 3D under defined chemokine gradients reveals differential response to ligands CCL21 and CCL19. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108: 5614–5619.
33. Gartlan K.H., Wee J.L., Demaria M.C. i wsp. Tetraspanin CD37 contributes to the initiation of cellular immunity by promoting dendritic cell migration. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43: 1208–1219.
34. Johson L.A., Jackson D.G. The chemokine CX3CL1 promotes trafficking of dendritic cells through inflamed lymphatics. *J. Cell Sci.* 2013; 126: 5259–5270.
35. Tewalt E.F., Cohen J.N., Rouhani S.J., Engelhard V.H. Lymphatic endothelial cells-key players in regulation of tolerance and immunity. *Front. Immunol.* 2012; 3: 1–5.
36. Weitman E.S., Aschen S.Z., Farias-Eisner G. i wsp. Obesity impair lymphatic fluid transport and dendritic cell migration to lymph nodes. *PLoS One* 2013; 8: e70703.
37. Matsuno K., Ueta H., Shu Z. i wsp. The microstructure of secondary lymphoid organs that support immune cell trafficking. *Arch. Histol. Cytol.* 2010; 73: 1–21.
38. Culley F.J., Johnson M., Evans J.H. Natural killer cell signal integration balances synapse symmetry and migration. *PLoS Biology* 2009; 7: e1000159.
39. Kramer B., Schulte D., Korner C. i wsp. Regulation of NK cell trafficking by CD81. *Eur. J. Immunol.* 2009; 39: 3447–3458.
40. Vanherberger B., Olofsson P.E., Forslund E. i wsp. Classification of human natural killer cells based on migration behavior and cytotoxic response. *Blood* 2013; 121: 1326–1334.
41. Romanova L.Y., Mushinski J.F. Central role of paxilin phosphorylation in regulation of LFA-1 integrins activity and lymphocyte migration. *Cell Adh. Migr.* 2011; 5: 457–462.
42. Coelho F.M., Natale D., Soriano S.F. Naive B-cell trafficking is shaped by local chemokine availability and LFA-1 independent stromal interactions. *Blood* 2013; 121: 4101–4109.
43. Guinoa J.S., Barrio L., Mellado M., Carrasco Y.R. CXCL13/CXCR5 signaling enhanced BCR-triggered B-cell activation by shaping cell dynamics. *Blood* 2011; 118: 1560–1569.
44. Arnon T.I., Horton R.M., Grigorova I.L., Cyster J.G. Visualization of splenic marginal zone B-cell shuttling and follicular B-cell egress. *Nature* 2013; 493: 684–688.
45. Brinkman C.C., Peske J.D., Engelhard V.H. Peripheral tissue homing receptor control of naive, effector and memory CD8T cell localization in lymphoid and non-lymphoid tissue. *Front. Immunol.* 2013; 4: 1–7.
46. Chiang Y.J., Ho K.C., Sun C.T. i wsp. CBAP as a novel component in chemokine-induced ZAP70-mediated T cell adhesion and migration. *PLoS One* 2013; 18: e61761.
47. Manes T.D., Pober J.S. Identification of endothelial cell junctional proteins and lymphocyte receptors involved in transendothelial migration of human effector memory CD4+ T cells. *J. Immunol.* 2011; 186: 1763–1768.
48. Park E.J., Peixoto A., Imai Y. i wsp. Distinct roles for LFA-1 affinity regulation during T-cell adhesion, diapedesis and interstitial migration in lymph node. *Blood* 2010; 115: 1572–1581.
49. Devillard E., Xerri L., Dubreuil P., Lopez M., Reymond N. Nectin-3 (CD1113) interacts with nectin-2 to promote lymphocyte transendothelial migration. *PLoS One* 2013; 8: e77424.
50. Mauro C., Fu H., Marell-Berg F.M. T cell trafficking and metabolism. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12: 452–457.

51. Davids M.S., Burger A. Cell trafficking in chronic lymphocytic leukemia. *Opin. J. Hematol.* 2012; 3: 1–15.
52. Calpe E., Purray N., Carpio C. i wsp. ZAP-70 promotes the infiltration of malignant B-lymphocytes into the bone marrow by enhancing signaling and migration after CXCR4 stimulation. *PLoS One* 2013; 8: e81221.
53. Burger J.A. Inhibiting B-cell receptor signaling pathways in chronic lymphatic leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2012; 7: 26–33.
54. Daubon T., Rochelle T., Bourmeyster N., Genot E. Invadopodia and rolling-type motility specific features of highly invasive p190 (bcr-abl) leukemic cells. *Eur. J. Cell. Biol.* 2012; 11–12: 978–987.
55. Garcia-Bernal D., Redondo-Munoz J., Dios-Esponera A. i wsp. Sphingosine-1 phosphate activates chemokine-promoted myeloma cell adhesion and migration involving $\alpha 4\beta 1$ integrin function. *J. Pathol.* 2013; 229: 36–48.
56. Ortlepp C., Steudel C., Heiderich C. i wsp. Autotaxin is expressed in FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia and hematopoietic stem cells and promotes cell migration and proliferation. *Exp. Hematol.* 2013; 41: 444–461.
57. McCaig A.M., Cosimo E., Leach M.T., Michie A.M. Dasatinib inhibits CXCR4 signaling in chronic lymphocytic leukemia cells and impairs migration towards CXCL12. *PLoS One* 2012; 7: e48929.
58. Infante E., Haesman S.J., Ridley A.J. Statins inhibit T-acute lymphoblastic leukemia cell adhesion and migration through Rap1b. *J. Leukoc. Biol.* 2011; 89: 577–586.
59. Lamsoul I., Metais A., Gouot E. i wsp. ASB2 α regulates migration of immature dendritic cells. *Blood* 2013; 122: 533–541.