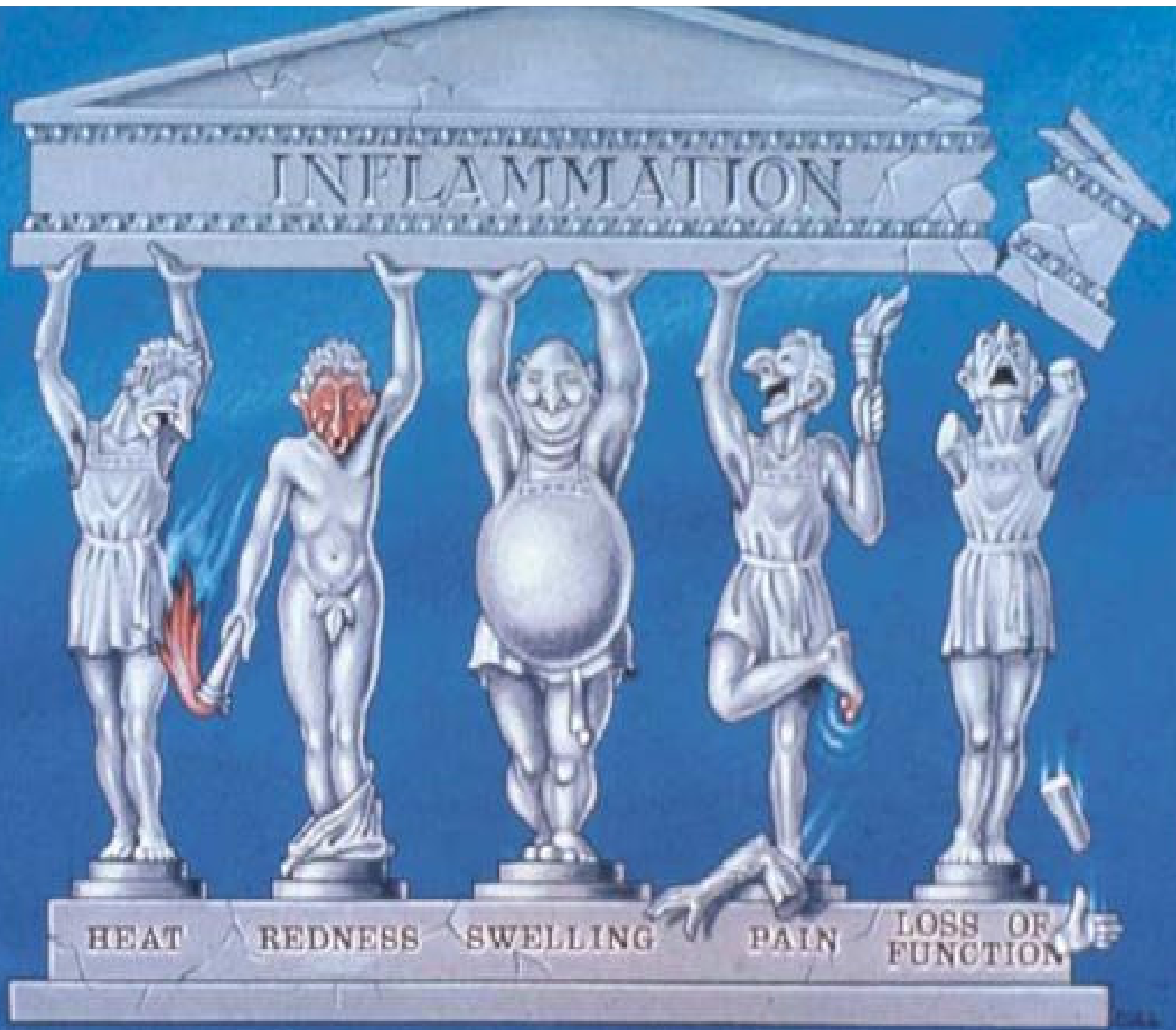


C  
A  
R  
O  
L  
I  
N  
A  
  
D  
I  
A  
Z



# INFLAMACIÓN

*“Medio destinado a focalizar los mecanismos inmunológicos protectivos en una región localizada”*



*Contener o destruir la injuria patógena, y retirar del tejido los desechos que resultaron de la respuesta inflamatoria*

# AGENTE AGRESOR

Agentes  
Químicos

Agentes  
Físicos

Golpes  
Heridas

Microorganismos  
(INFECCIÓN)



# Proceso INFLAMATORIO

Liberación local  
de mediadores

Activación del  
complemento y  
coagulación

Acumulación y  
transvasación de  
neutrófilos

Fagocitosis  
cuerpo extraño

Reclutamiento  
de monocitos,  
macrófagos y  
linfocitos

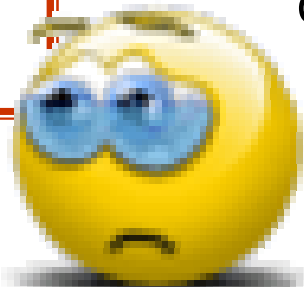
Eliminación del  
material  
resistente a  
neutrófilos, y  
de tejido  
dañado

Retorno a estructura  
y función normal del  
tejido

Cicatriz y función  
alterada

Formación de  
absceso

Persistencia  
(INFLAMACIÓN  
CRÓNICA)



Inflamación Aguda	Inflamación Crónica
Minutos / Días	Días / Años
Neutrófilos	Macrófagos / Linfocitos
Estereotípica	Variable

# **INFLAMACIÓN AGUDA**

# SIGNOS CLINICOS

- ✿ **CALOR**: Vasodilatación
- ✿ **RUBOR**: Vasodilatación
- ✿ **EDEMA**: Escape de fluidos y células
- ✿ **DOLOR**: Presión ejercida en terminales nerv.
- ✿ **PERDIDA de la FUNCION CELULAR**



# Elementos del PROCESO INFLAMATORIO

## Mediadores Químicos

### ➤ Factores Plasmáticos

Sist. del Complemento

Sist. de Activ. por Contacto

Sist. de Quininas

### ➤ Mediadores Solubles

Prostaglandinas

Tromboxano

Leucotrienos

PAF

### ➤ Oxido Nítrico

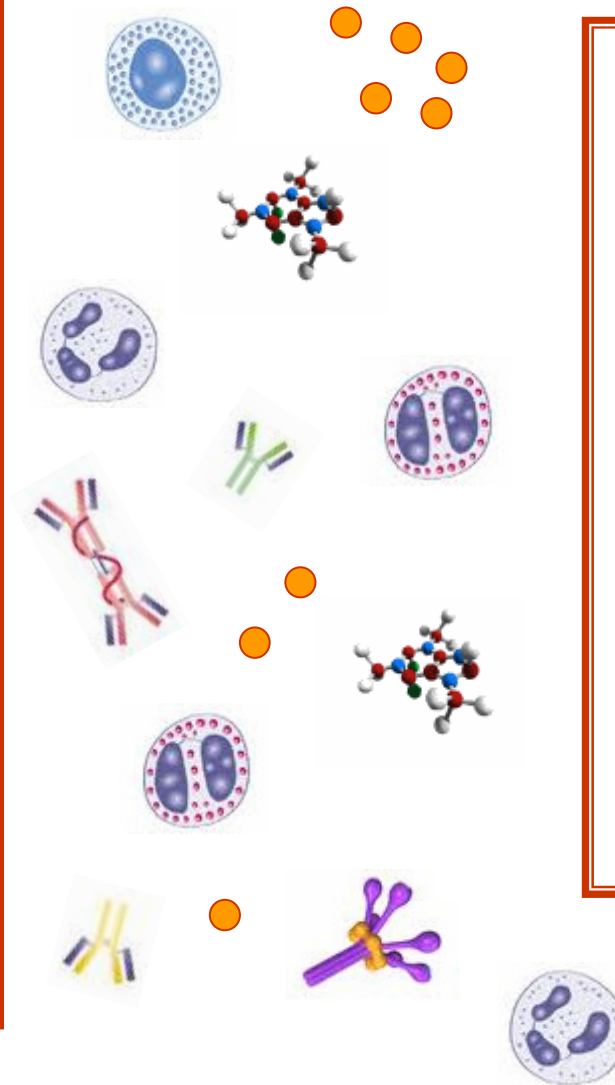
### ➤ Histamina

### ➤ Citoquinas

IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$

### ➤ Quimiocinas

IL-8 y RANTES



## Sistema Celular

### ➤ Primera línea de defensa

NEUTROFILOS

Eosinófilo

Basófilos

Mastocitos

### ➤ Segunda línea de defensa

Monocitos y macrofagos

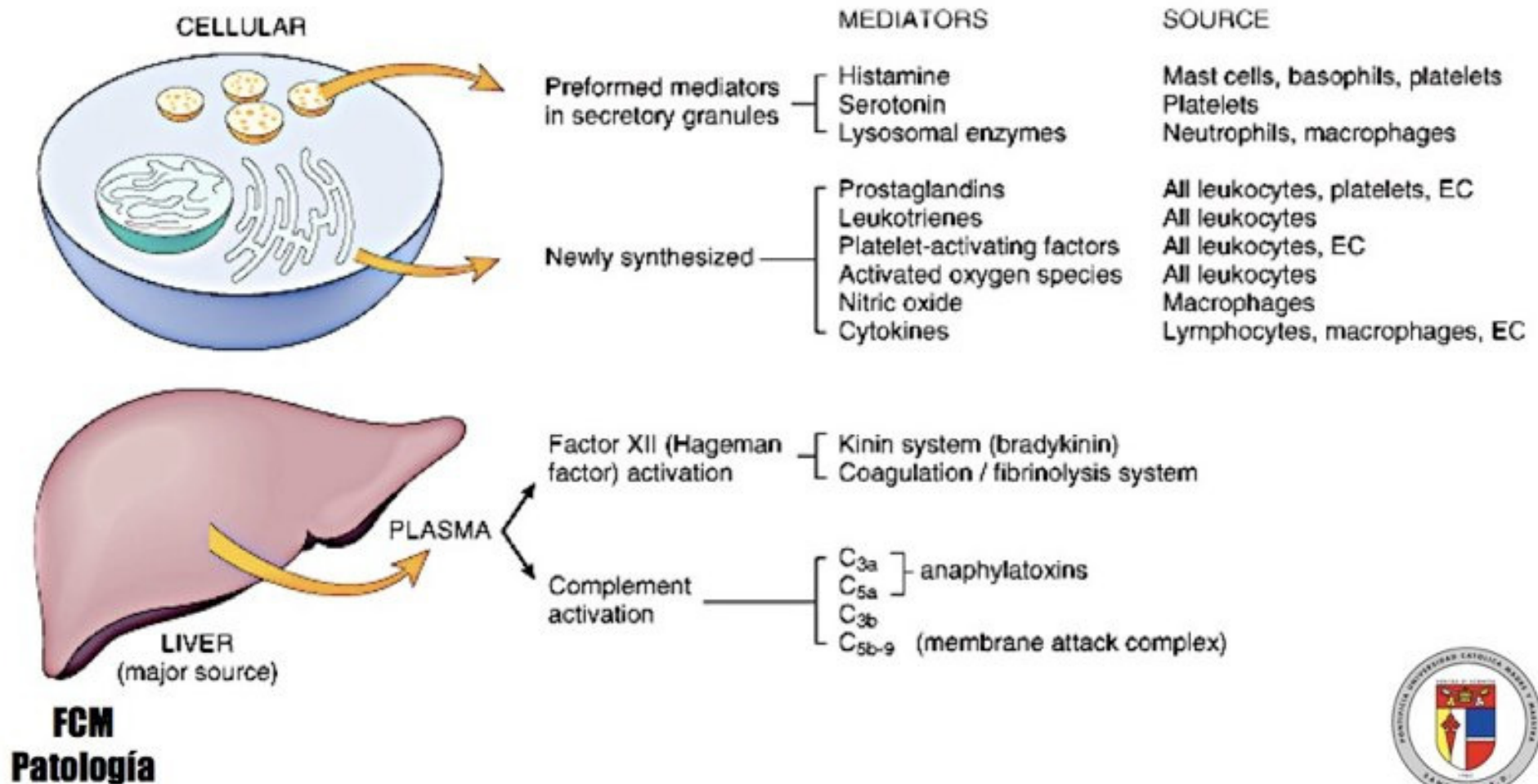
### ➤ Otras celulas

Fibroblastos

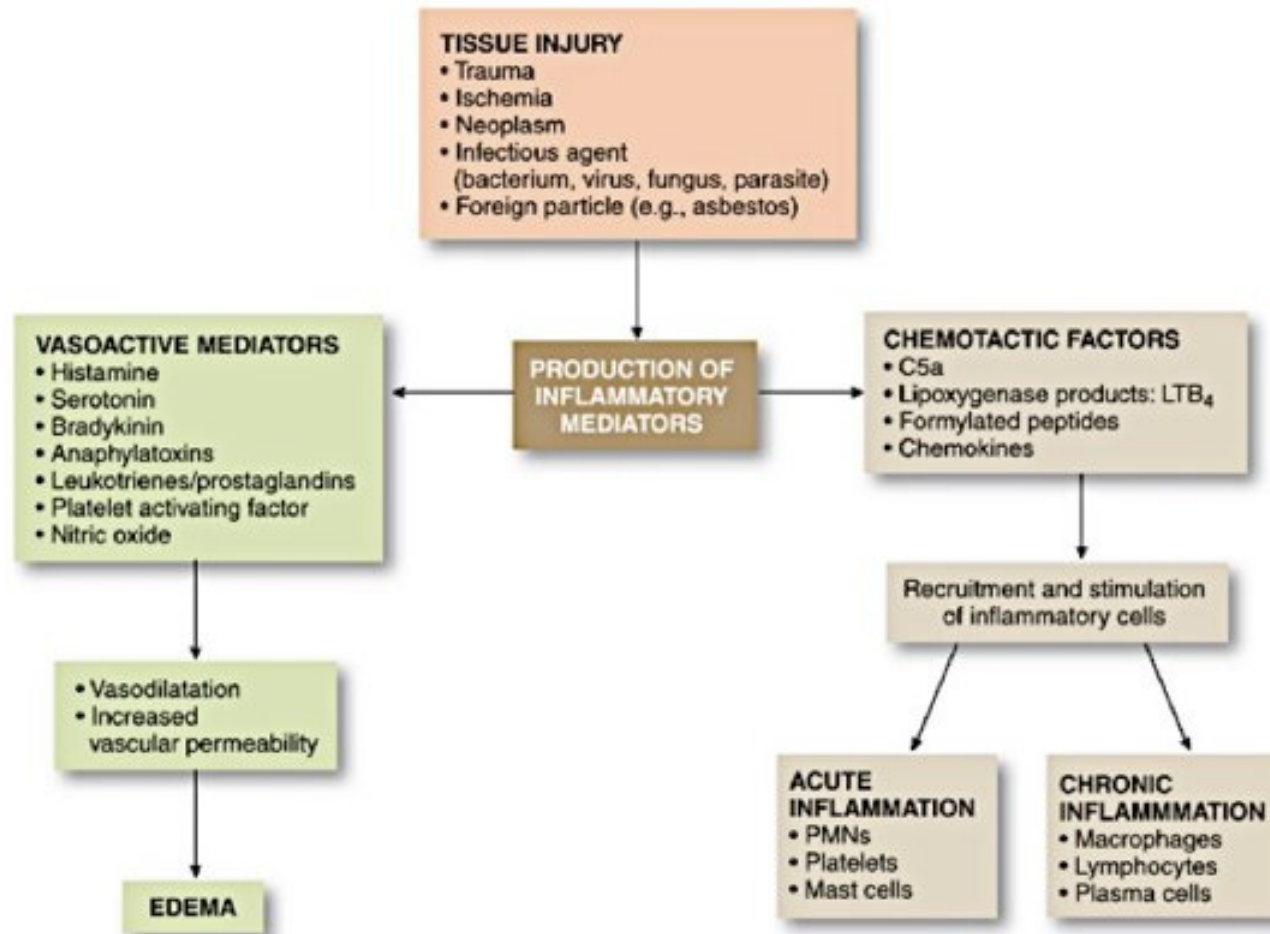
Plaquetas



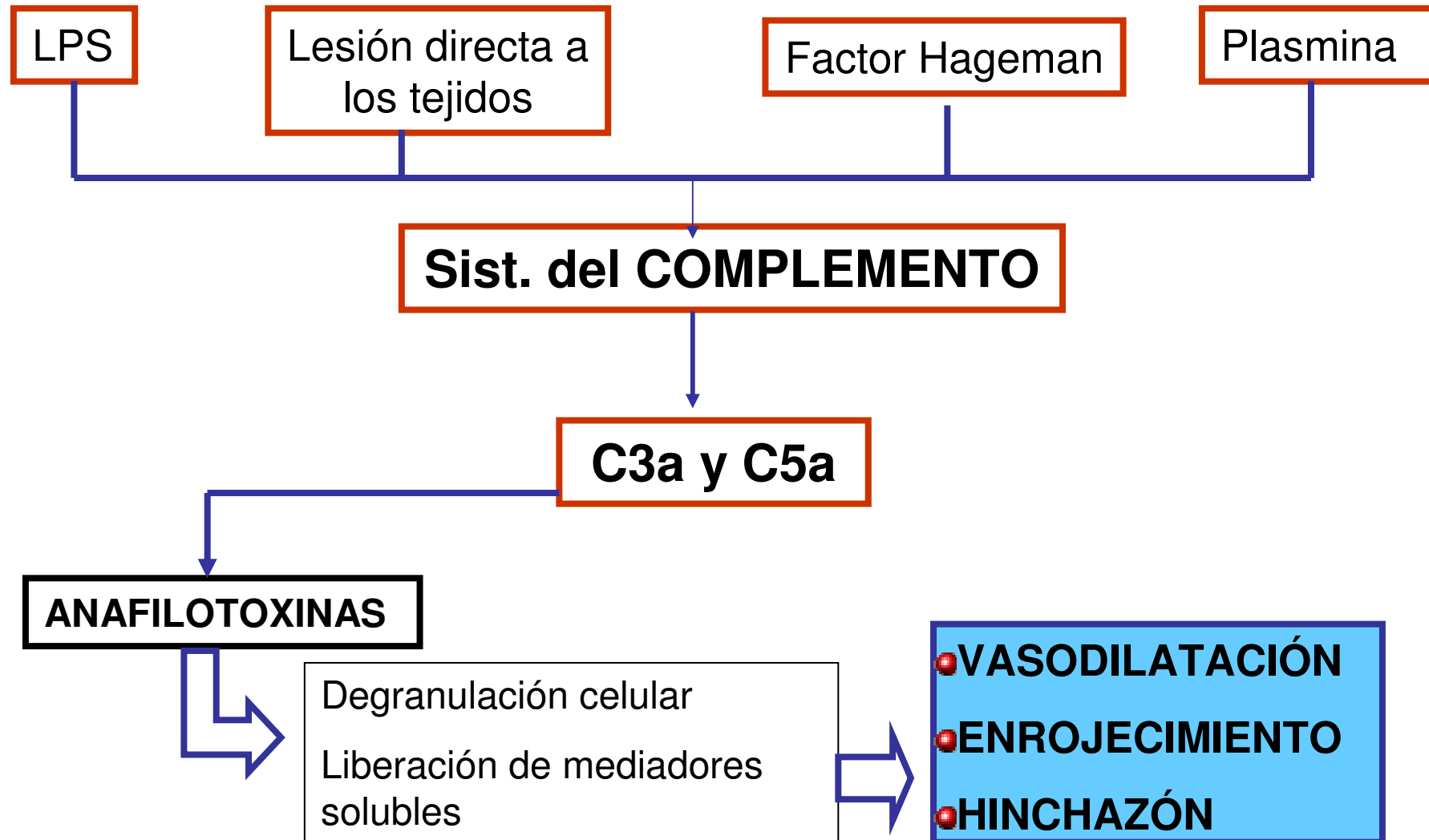
# Mediadores Químicos de la Inflamación



# Mediadores químicos de la Inflamación

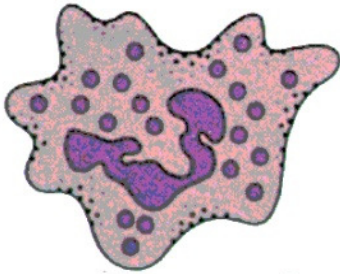


# Sistema del COMPLEMENTO

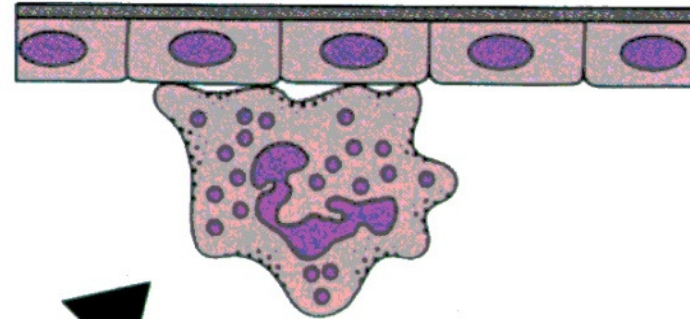


# **FUNCIONES de C5a**

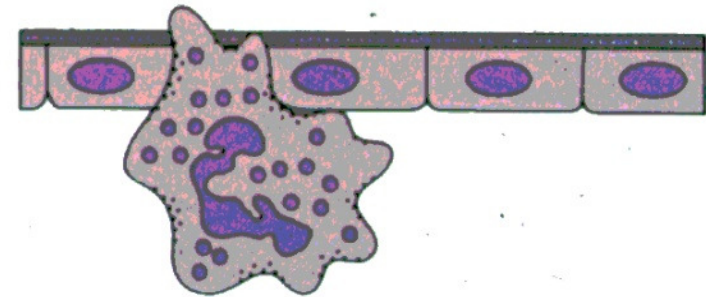
1. neutrophil activation



2. neutrophil adhesion



3. neutrophil emigration and chemotaxis



smooth muscle contraction and increased vascular permeability

5. mast cell degranulation

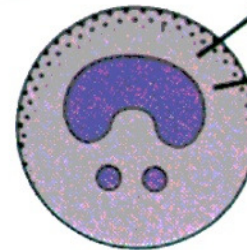


C5a

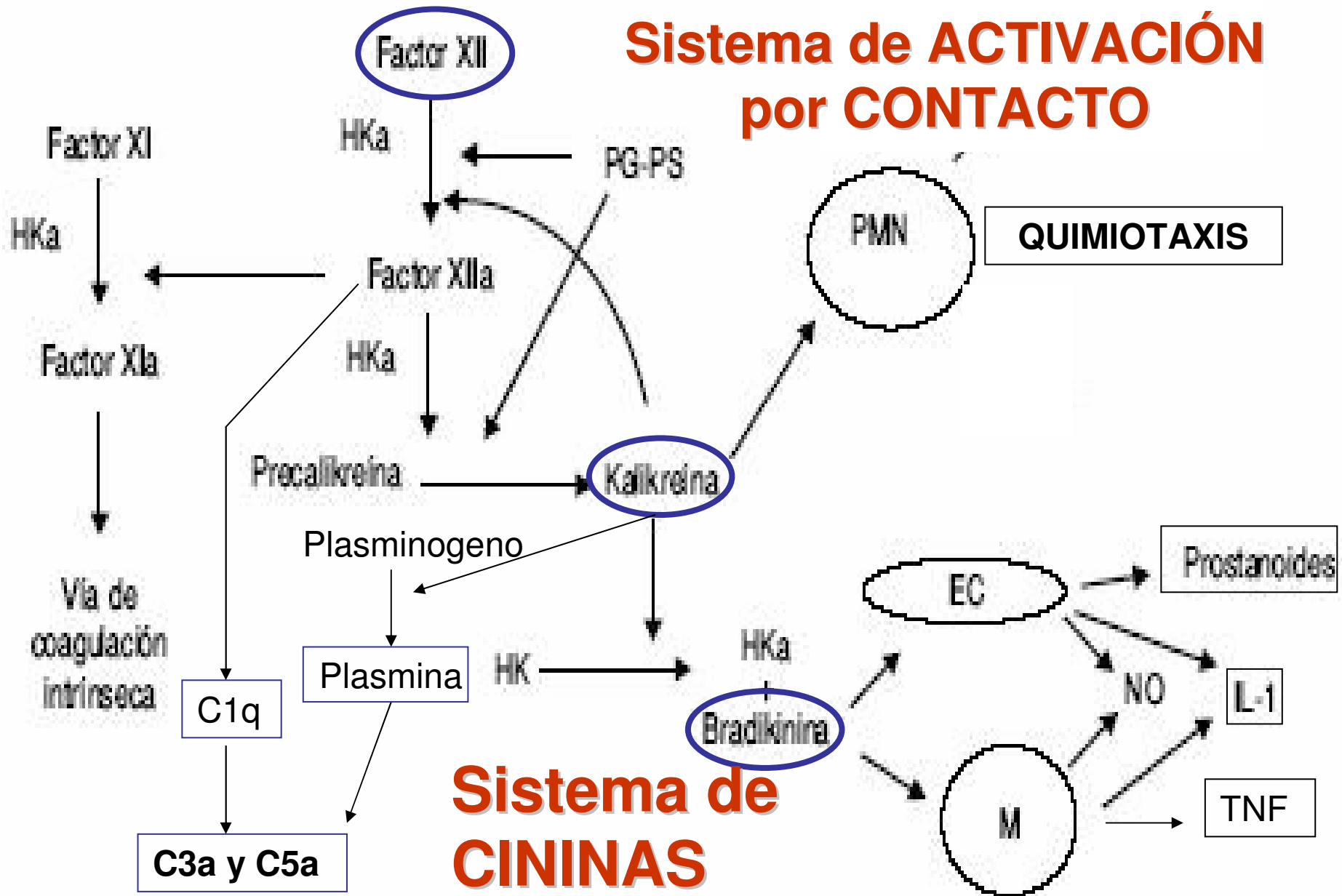
IL-1

IL-6

4. monocyte activation

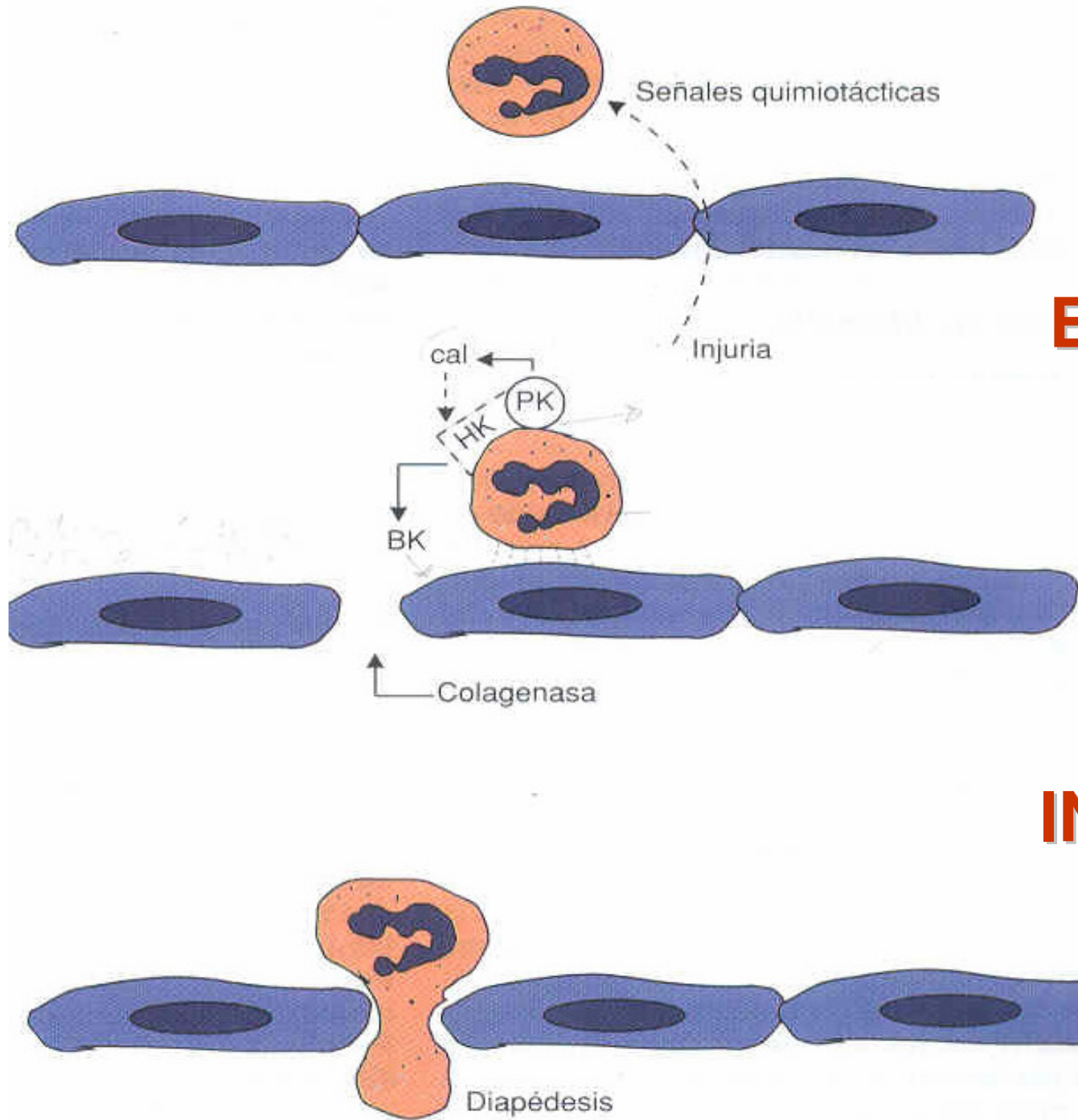


# Sistema de ACTIVACIÓN por CONTACTO



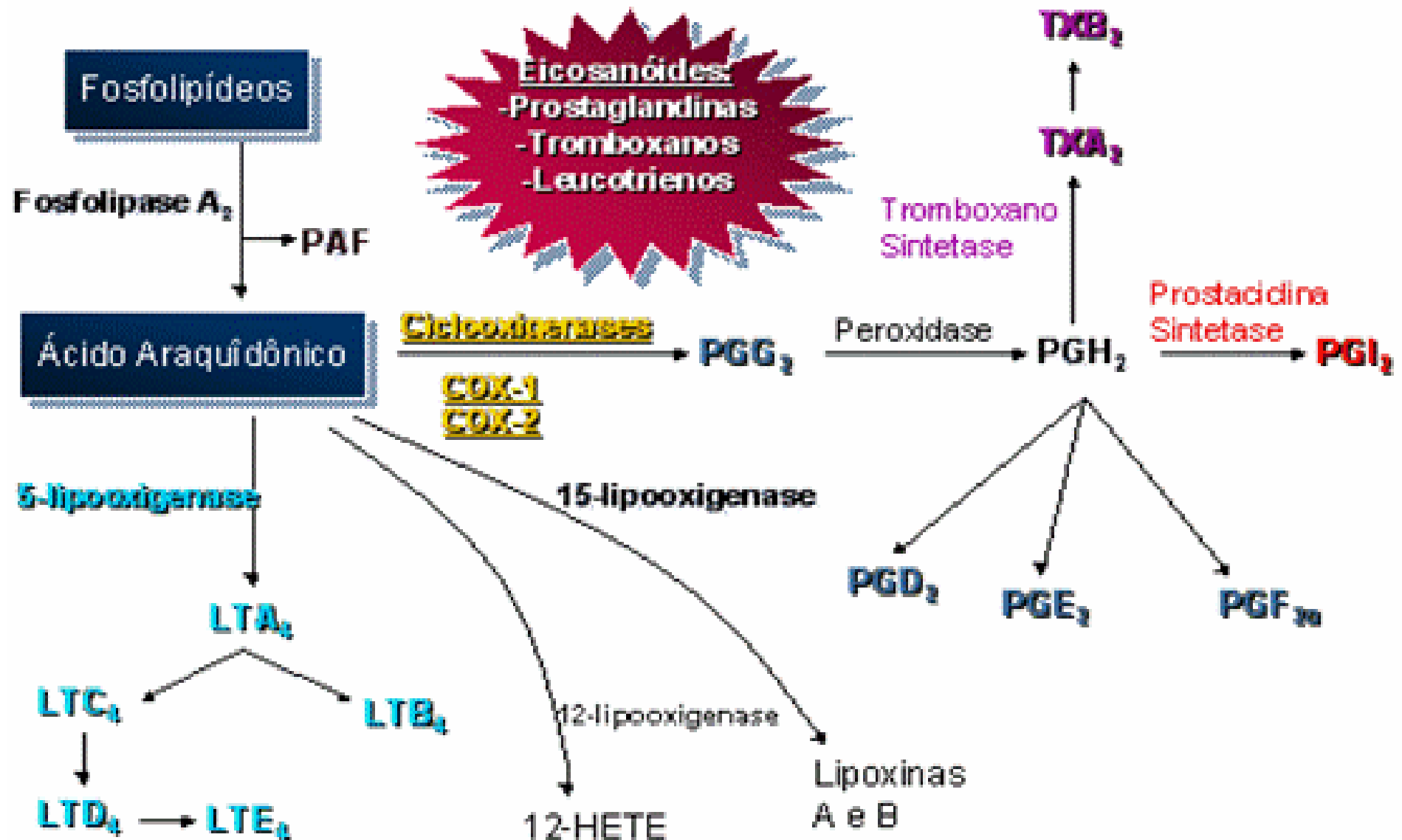
# Sistema de las Cininas

- Genera proteínas vasoactivas a partir de proteínas plasmáticas (cininógenos) por la acción de proteasas (calicreinas)
- Produce Bradicinina
- La bradiginina aumenta la permeabilidad vascular, produce vasodilatación y dolor
- Su acción es corta porque se inactiva por la cininasa y por la convertasa de angiotensina

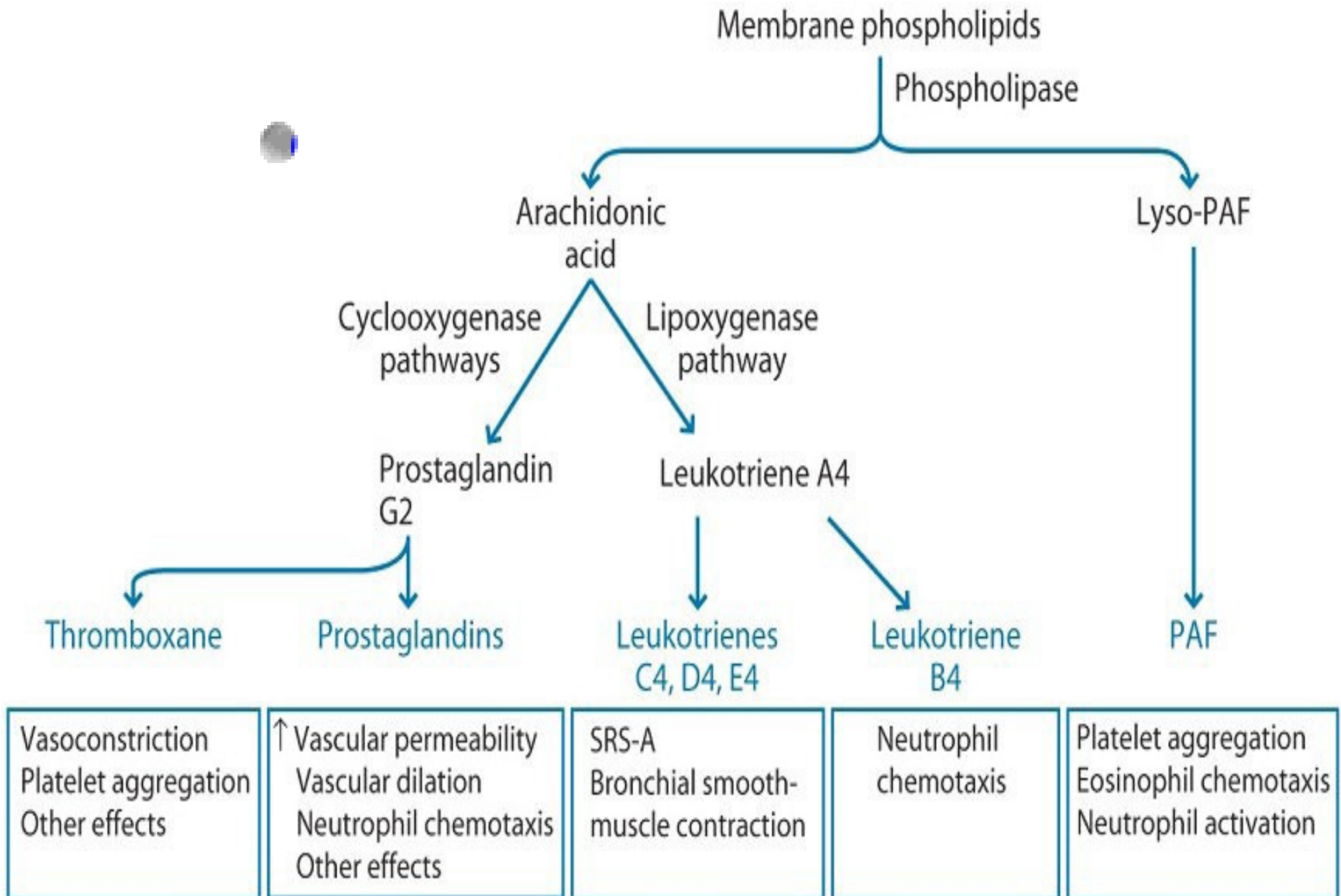


**BRADICININA**  
**y la**  
**MIGRACIÓN**  
**al TEJIDO**  
**INTERSTICIAL**

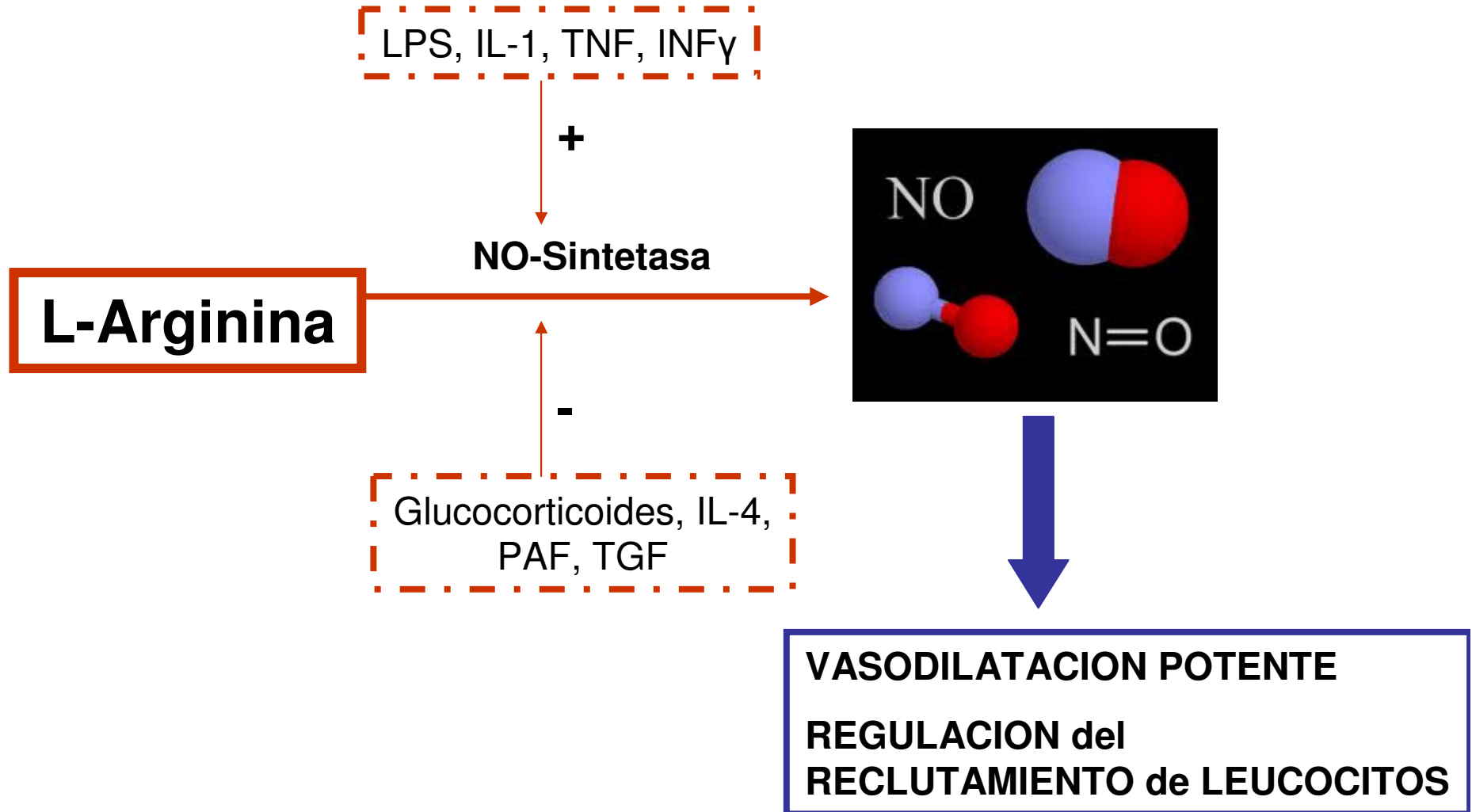
# MEDIADORES LIPÍDICOS







# OXIDO NITRICO



# Histamina

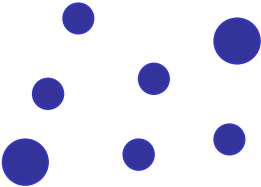
- Principalmente en mastocitos de tej conjuntivo cerca de vasos
- Tambien en basófilos y plaquetas intravasculares
- Liberación de los granulos:
  - | *Estímulo físico*
  - | *Reacciones inmunes con unión de Ac a mastocitos*
  - | *Anafilatoxinas (C3a y C5a)*
  - | *Proteínas liberadas por leucocitos*
  - | *Neuropéptidos (sustancia P)*
  - | *Citocinas (IL-1 IL-8)*
- Causa dilatación de arteriolas y aumenta permeabilidad de vénulas pero causa constricción de arterias grandes
- Es el principal mediador del aumento de la permeabilidad



# HISTAMINA

Histidina

-CO<sub>2</sub>

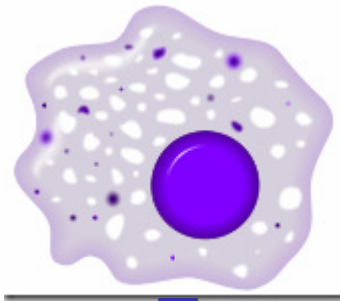


HISTAMINA

↑ Flujo de sangre }  
↑ Permeabilidad } EDEMA  
DOLOR



# CITOCINAS



**TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6**

Activación del endotelio  
Aumento de moléculas de adhesión  
Aumento de la permeabilidad vascular  
Extravasación de leucocitos  
Mayor drenaje linfático

**HÍGADO**



Proteínas de fase aguda

**MÉDULA ÓSEA**



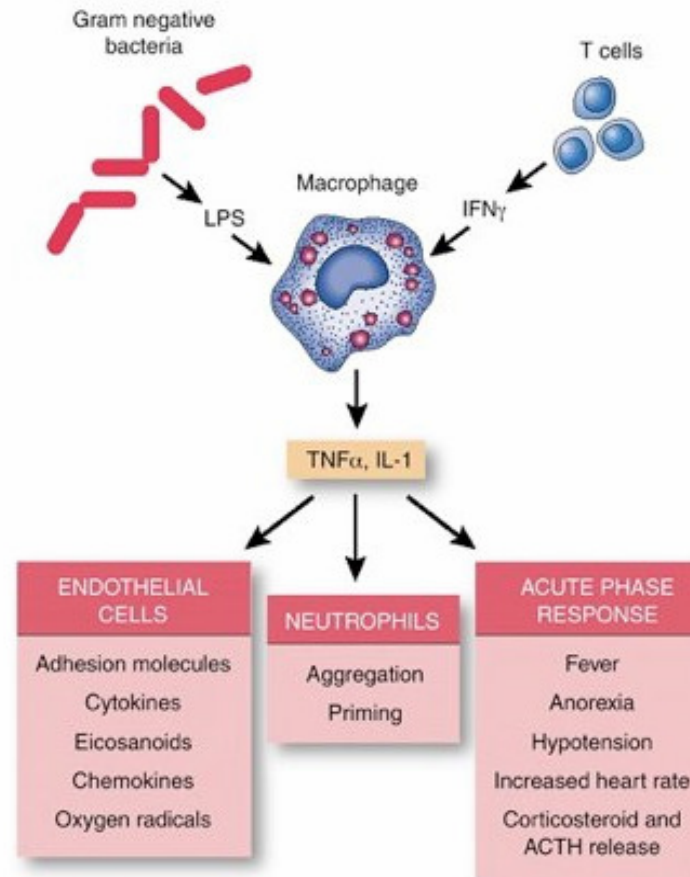
Movilización de Neutrófilos

**HIPÓTALAMO**

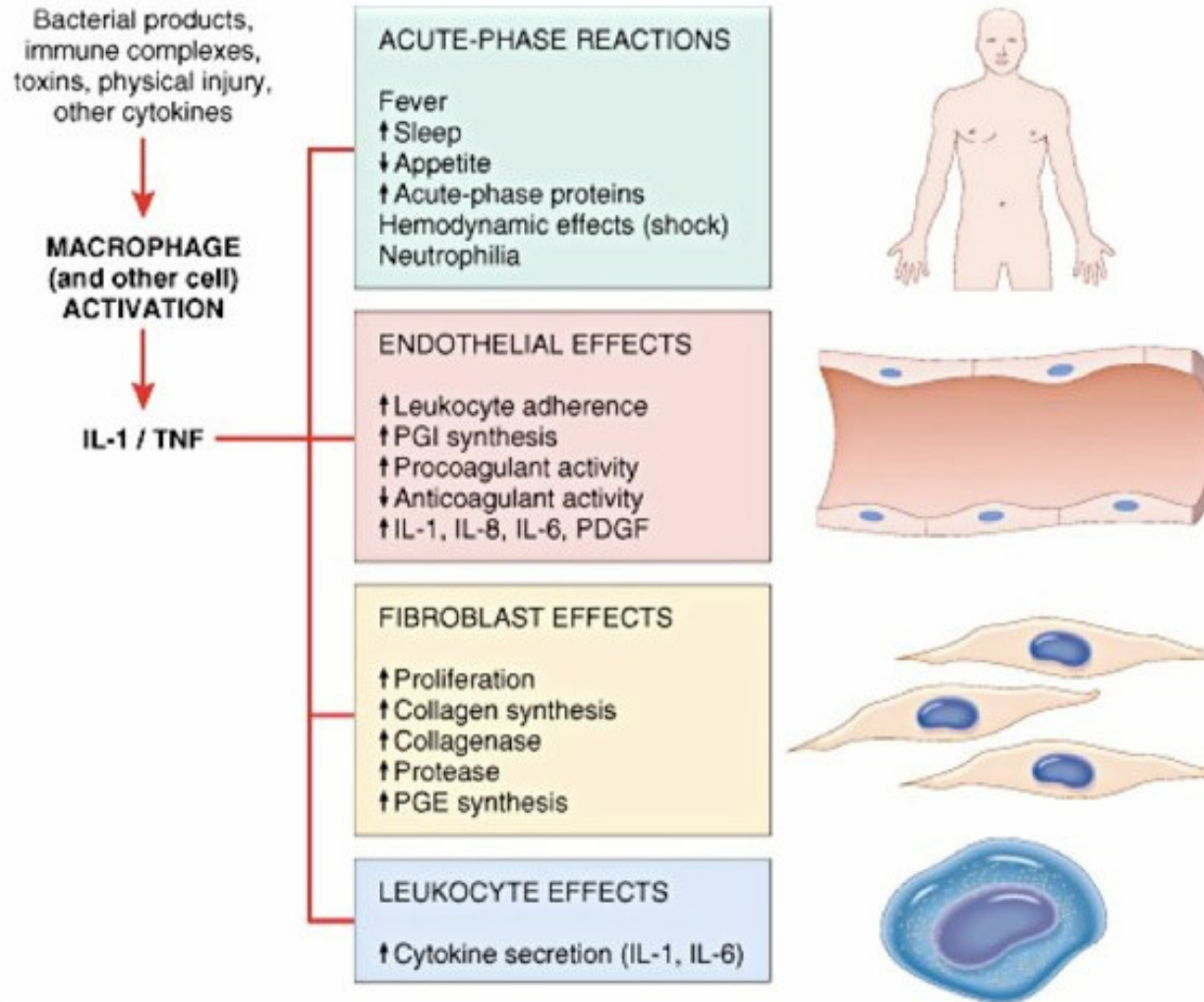


Aumento de la temperatura corporal

# Efectos de IL-1 y TNF



# Efectos de IL-1 y TNF



# Quimoquinas

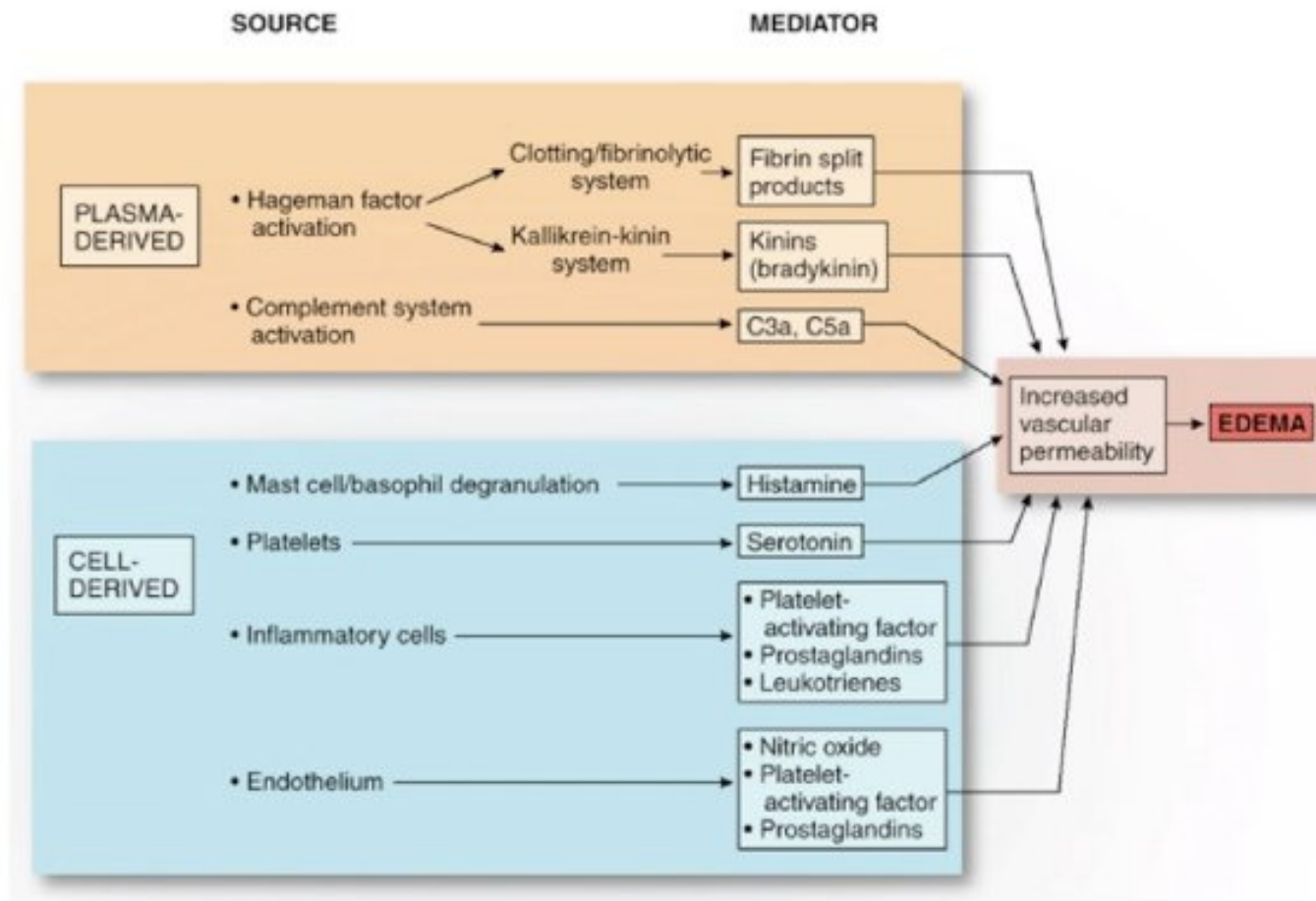
## ● Familia de proteínas que atraen leucocitos

- [  *$\alpha$  quimoquinas (ej. IL-8).- Actúan sobre todo sobre neutrófilos. Es secretada por macrófagos inducidos por microbios, IL-1 y TNF*
- [  *$\beta$  quimoquinas (ej. monocyte chemoattractant protein (MCP-1), eotaxin, macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), y RANTES (regulated and normal T cell expressed and secreted). Atraen monocitos eosinófilos basófilos y linfocitos.*
- [ *y quimoquinas (ej. linfotactina) específicas para linfocitos.*
- [ *fractalkina.*

## ● Estimulan el reclutamiento leucocitario en la inflamación y controlan su migración por los tejidos.



# Mediadores del Aumento de la Permeabilidad

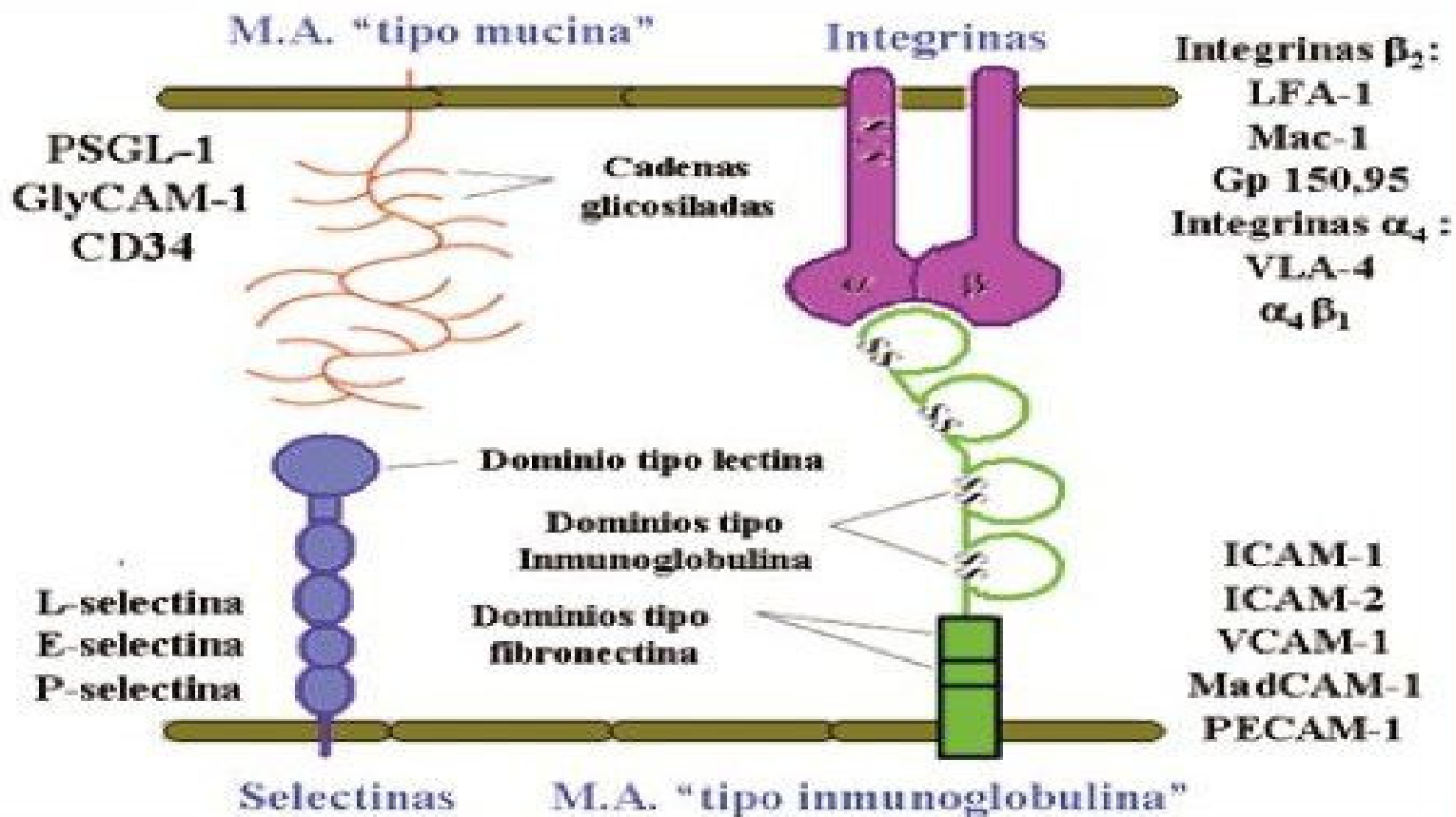


# MOLÉCULAS de ADHESIÓN

- ❖ Son proteínas involucradas en procesos biológicos de vital importancia como la embriogénesis, la reparación tisular, la diferenciación, el crecimiento, la comunicación y la movilización celular
- ❖ Cumplen dos funciones importantes:
  - Se unen a ligandos específicos ubicados en otras células o en la matriz extracelular facilitando la interacciones celulares y la migración
  - Traducción de señales reguladoras de la transcripción
- ❖ Familias:
  - Selectinas
  - Integrinas
  - Superfamilia de las Inmunoglobulinas
  - Proteínas de la matriz celular
  - Cadherinas



# LAS CAM SE CLASIFICAN EN CUATRO GRANDES FAMILIAS SEGÚN SUS CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES



# SELECTINAS

## ✿ Estructura:

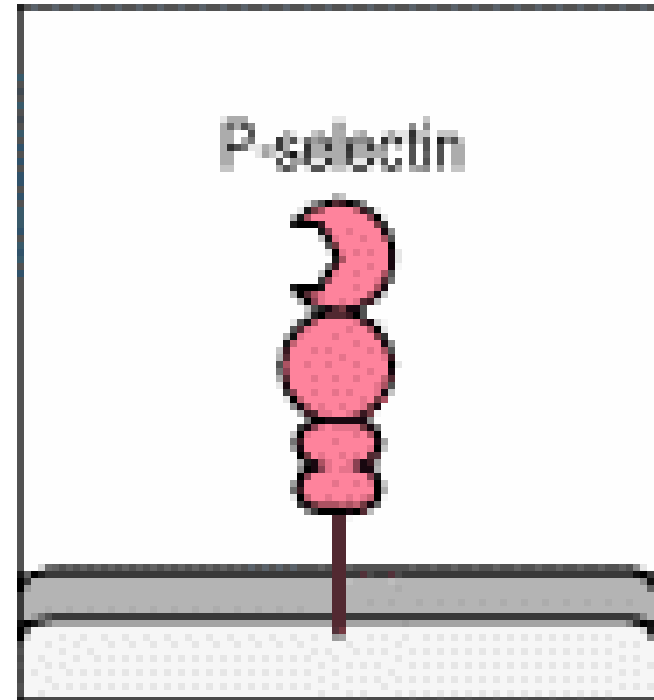
- Dominio extracelular lectina tipo C
- Porción transmembrana
- Porción citoplasmática corta

## ✿ Clasificación:

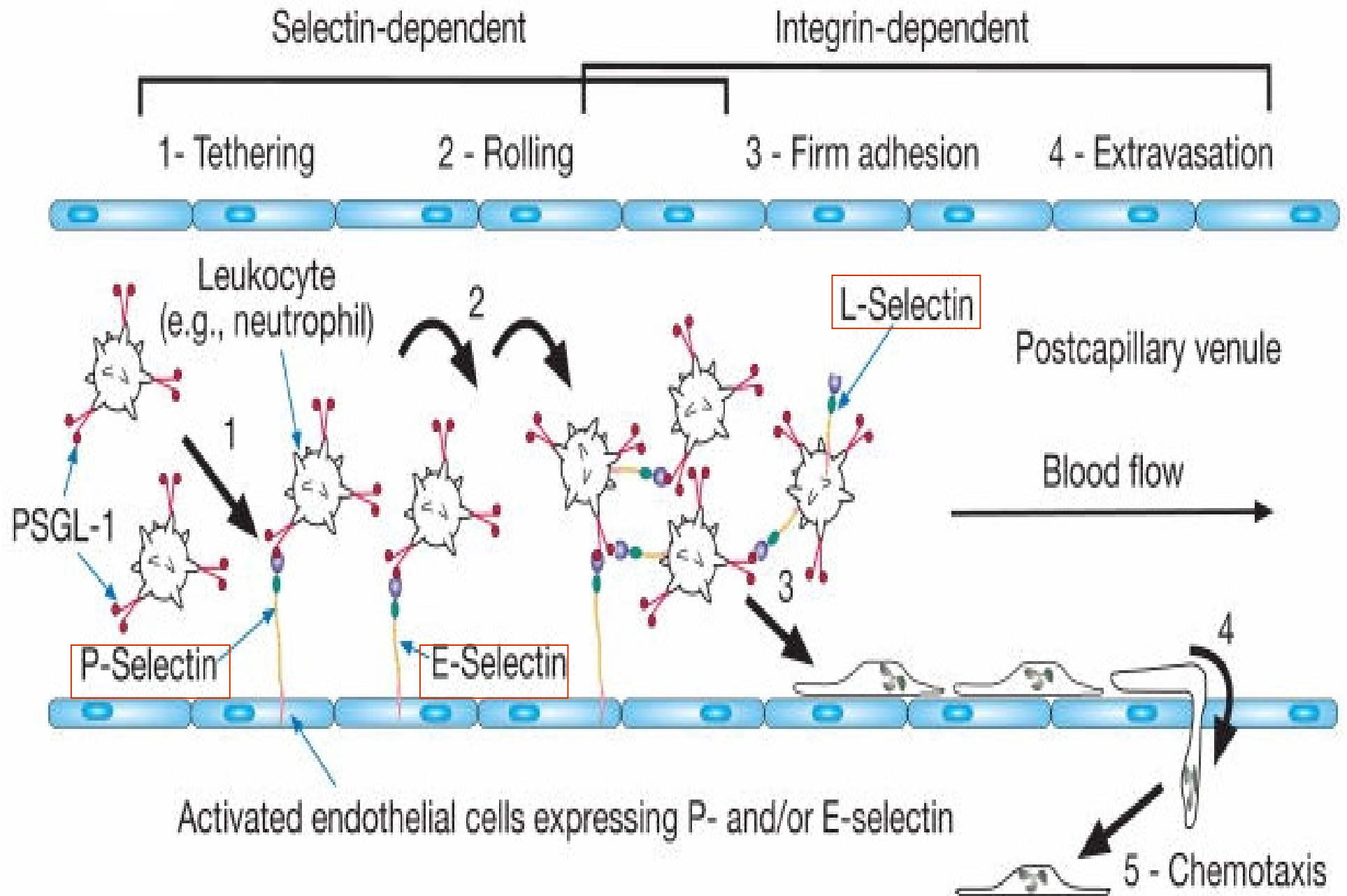
- L-selectinas
- E-selectinas
- P-selectinas

## ✿ Ligandos:

- Carbohidratos fucosilados, sialilados o sulfatados:  
SIALOMUCINAS
- Adresinas vasculares de las HEV.



Tipo de Selectina	Nombre alterno	Distribución	Contra receptor	Regulación
E-selectina (CD62-E)	ELAM-1	Endotelio activado	Sialil Lewis X (CD15s) Sialil Lewis A, L-selectina LFA-1, CD66, ESL-1 CLA (antígeno cutáneo leucocitario)	Expresión aumentada por IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN-g, IL-4, sustancia P, LPS
L-selectina (CD63-L)	LECAM-1, Leu-8 Mel-14 Ag	Leucocitos en reposo	E-selectina, P-selectina GlyCAM (PNAd), CD34 MAdCAM-1, PSGL-1 Sialil Lewis X	Se aumenta rápidamente luego de la activación, para luego ser liberada por divaje
P-selectina (CD62-P)	GMP-140, PADGEM)	Plaquetas activadas, endotelio activado	Sialil Lewis X (CD15s) Lewis X (CD15), PSGL-1 L-selectina, PNAd	Expresión aumentada por trombina, histamina, PAF, C5a, LPS, ROIs



# L-SELECTINA

- ⓐ Expresada por leucocitos: NEUTRÓFILOS, monocitos y eosinófilo
- ⓐ Para una óptima función requiere cambio de afinidad y el dominio citoplasmático intacto.
- ⓐ Los NEUTRÓFILOS exhiben una pérdida reversible de L-selectina después de la activación celular, resultado de una endoproteólisis. Se genera así L-selectina soluble, activa y detectable en plasma, que también cumpliría un rol importante durante la adhesión leucocitaria.

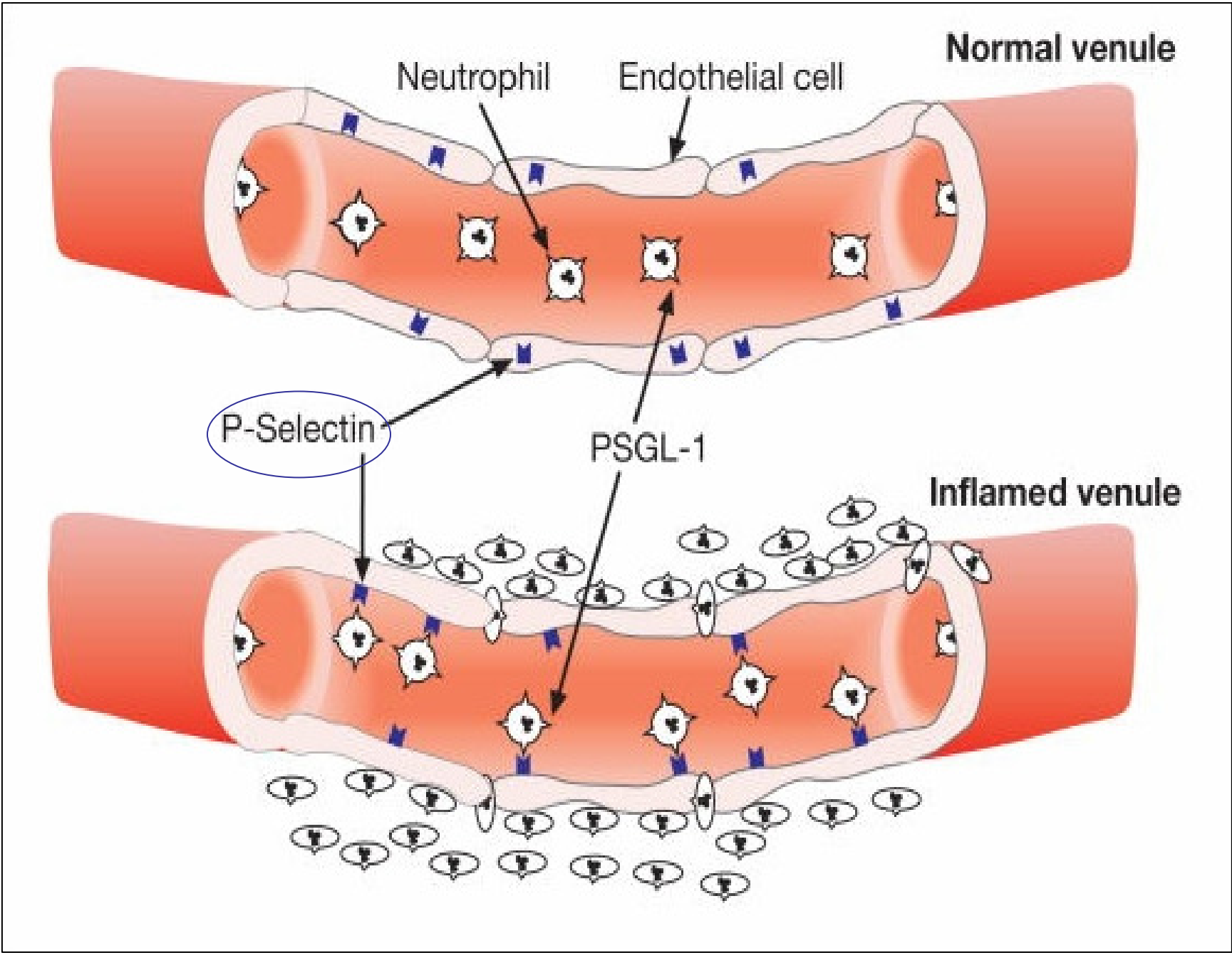
# E-SELECTINA

- Ⓢ Se expresa en forma constitutiva en la cara luminal del endotelio de pequeños vasos e inducible en células endoteliales por estímulos inflamatorios (IL-1, TNF- $\alpha$ , LPS, etc.)
- Ⓢ Una forma soluble de E-selectina se encuentra elevada en suero en pacientes con variados síndromes inflamatorios.



# P-SELECTINA

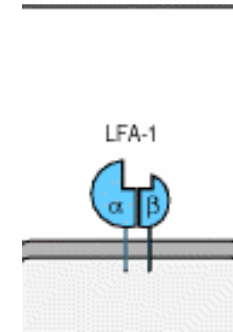
- ④ Se acumula en gránulos  $\alpha$  de las plaquetas y cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales.
- ④ Es movilizada a la superficie por: trombina, histamina, fragmentos del complemento, radicales libres del oxígeno y citocinas.
- ④ Presenta una forma soluble activa en suero, aunque en menor concentración que L-selectina.



# Deficiencia de la ADHESIÓN LEUCOCITARIA tipo II

- ❷ Falla en el metabolismo de la fucosa (transportador). Alteración en la adición de estos carbohidratos a las proteínas que son ligando para las selectinas (Sialyl-Lewis)
- ❷ Asociada a fenotipo Bombay (hh), por ausencia del antígeno H.
- ❷ Los pacientes presentan: dimorfismo cráneo facial, déficit neurológico, neutrofilia, infecciones recurrentes.

# INTEGRINAS



- ④ Glicoproteínas heterodimeéricas formadas por una cadena  $\alpha$  y otra cadena  $\beta$ , unidas por enlaces no covalentes.
- ④ Se clasifican de acuerdo a la cadena  $\beta$ :  $\beta 1$  integrinas,  $\beta 2$  integrinas (leucocitarias),  $\beta 3$  integrinas.....
- ④ Median interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular. Pueden unirse a otras moléculas de adhesión.
- ④ Tienen la característica de que cuando las células están en reposo presentan baja afinidad por sus ligandos, pero cuando las células se activan (IL-8 y PAF) cambian su conformación estructural y aumentan la afinidad de unión.

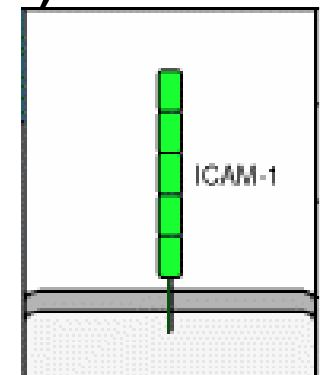
Tipo de Integrinas	Nombre alterno	Subunidades	Distribución tisular	Contra-receptor	Regulación
<b>b1 (CD29)</b>					
VLA-1	CD49a/CD29	a1b1	Linfoc. T activados, fibroblastos, sinusoides hepáticos, mesangio	Laminina, Colágeno	Los antígenos y mitógenos elevan la expresión
VLA-2	CD49b/CD29, ECMRII	a2b1	Linfoc. T activados, endotelio, plaquetas, basófilos, Glomérulo, Tiroides, membrana basal	Laminina, Colágeno, Tenascina, Laminina, Colágeno, fibronectina, E piligrina	Los antígenos y mitógenos elevan la expresión
VLA-3	CD49c/CD29, ECMRI	a3b1	Linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, NK		Los antígenos y mitógenos elevan su expresión y actividad
VLA-4	CD49d/CD29, LPAM-1	a4b1	Linfocitos, monocitos, endotelio, basófilos, mastocitos, fibroblastos	Fibronectina, VCAM-1	Los antígenos elevan su actividad
VLA-5	CD49e/CD29, ECMRVI, Receptor de fibronectina	a5b1	Plaquetas, Linfoc. T, eosinófilos	Fibronectina	Los antígenos elevan su actividad
VLA-6	CD49f/CD29	a6b1	Plaquetas, linfocitos B	Laminina	
—	CD51/CD29	aVb1	Keratinocitos, músculo hepatocitos, epitelio respiratorio	Fibronectina, vitronectina	—
—	—	a9b1		Tenascina	—
<b>b2 (CD18)</b>	Integrinas leucocitarias				
LFA-1	CD11a/CD18	aLb2	Todos los leucocitos	ICAM-1, 2 y 3 E-selectina	PAF, IL-3, 5, 6 GM-CSF
MAC-1	CD11b/CD18, CR3	aMb2	Monocitos, granulocitos, linf. grandes granulares	C3bi, ICAM-1, CD23 Factor X, fibrinógeno	PAF, IL-3, 5, 6 GM-CSF, LT B4
p150,95	CD11c/CD18, CR4	aXb2	Monocitos, granulocitos, linf. grandes	C3bi, fibrinógeno, CD23	PAF, IL-3, 5, 6 GM-CSF,

# Deficiencia de la ADHESIÓN LEUCOCITARIA tipo I

- ⓐ Existe un defecto en las tres integrinas leucocitarias, por mutación del gen que codifica la cadena  $\beta 2$  común (CD18)
- ⓐ Alteración en la adhesión, quimiotaxis y fagocitosis de microorganismos opsonizados con C3bi.
- ⓐ Los pacientes se caracterizan: retardo de la caída del cordón umbilical y onfalitis, infecciones bacterianas y micóticas, úlceras necróticas sin presencia de pus, gingivitis y periodonitis, infecciones del tracto respiratorio, abscesos cutáneos y celulitis.

# SUPER FAMILIA de las INMUNOGLOBULINAS

- ④ Proteínas que tienen uno a más dominios extracelulares homólogos a las inmunoglobulinas.
- ④ Son de expresión constitutiva e inducible.
- ④ Se dividen en:
  - Tipo C1: reconocimiento antigénico (Rc. de linfocitos B y T, anticuerpos y CMH)
  - Tipo C2: proteínas de adhesión y fijadoras de complemento.

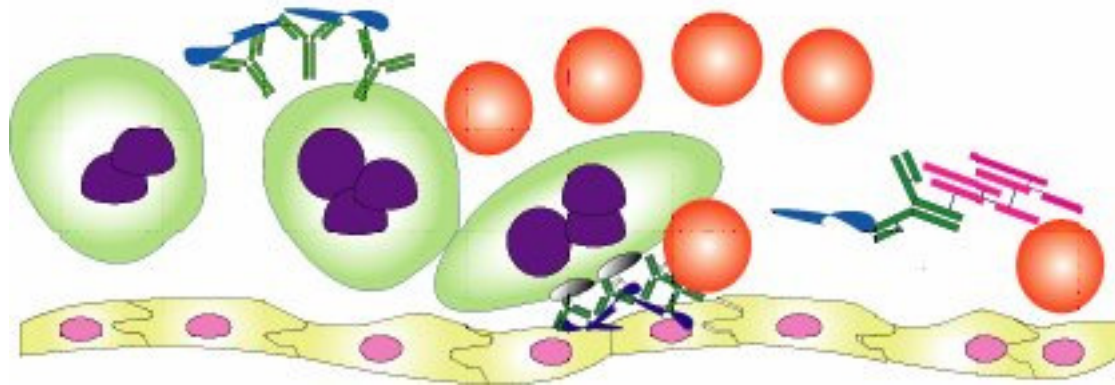


Nombre	Nombre alterno	Distribución	Contra receptor	Regulación
ICAM-1	CD54	Endotelio, fibroblastos epitelio, monocitos linfocitos, cél. dendríticas condrocitos	LFA-1, Mac-1 CD43 (leucosialina)	Expresión constitutiva; aumenta por IL-1, TNF- $\alpha$ IFN-g, LPS. Disminuye por IL-6
ICAM-2	CD102	Endotelio, linfocitos monocitos, plaquetas	LFA-1	Expresión constitutiva
ICAM-3/ICAM-R	CD50	Linfocitos, monocitos polimorfonucleares	LFA-1, $\alpha$ D/CD18	Aumenta la expresión con la activación
VCAM-1	CD106	Endotelio, monocitos células dendríticas fibroblastos, estroma médula ósea	VLA-4, $\alpha$ 4 $\beta$ 7, LPAM-1	Aumenta la expresión por IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-4 IL-13, LPS
LFA-2	CD2	Linfocitos T, NK	LFA-3, CD59, CD48	Expresión constitutiva
LFA-3	CD58	Endotelio, Leucocitos células epiteliales	LFA-2	---
PECAM-1, EndoCAM	CD31	Endotelio, plaquetas leucocitos, músculo	CD31, Heparina, $\alpha$ V $\beta$ 3	Tiene formas muy polimórficas
MadCAM-1	---	Endotelio de mucosas, vénulas de lámina propia y placas de Peyer, bazo	LPAM-1 ( $\alpha$ 4 $\beta$ 7) L-selectina	expresión aumentada por IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN-g
NCAM	---	Céls. Neurales, gliales corazón, músculo, riñón NK, algunos T activados	NCAM, heparán sulfato heparina, $\alpha$ V $\beta$ 3	---



# Extravasación Leucocitaria

1. Rodamiento o Rolling
2. Adherencia estable
3. Diapédesis
4. Migración



# ROLLING



## SELECTINAS

P-Selectinas (endotelio)  
(Neutrófilos)

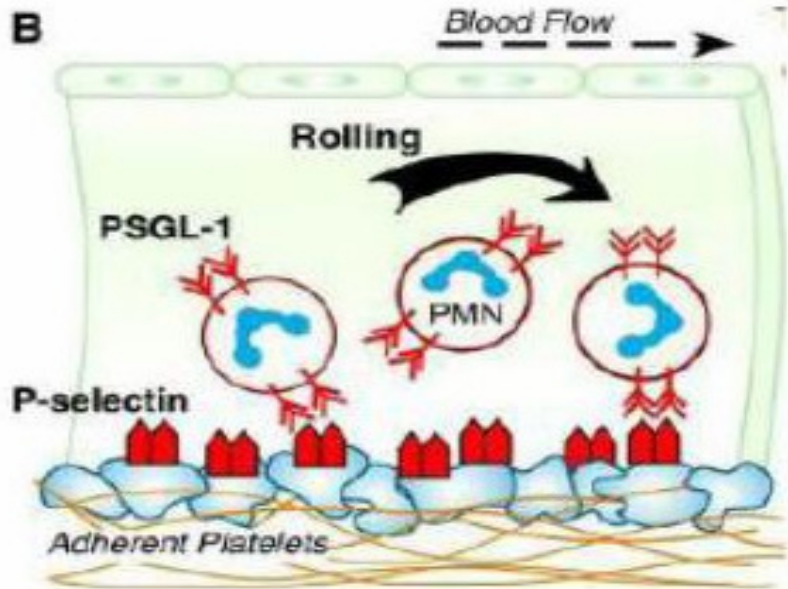
PSGL-1

L-Selectina (Neutrófilos)

Endotelio

E-Selectina

Neutrófilos



# ADHESIÓN ESTABLE

## INTEGRINAS

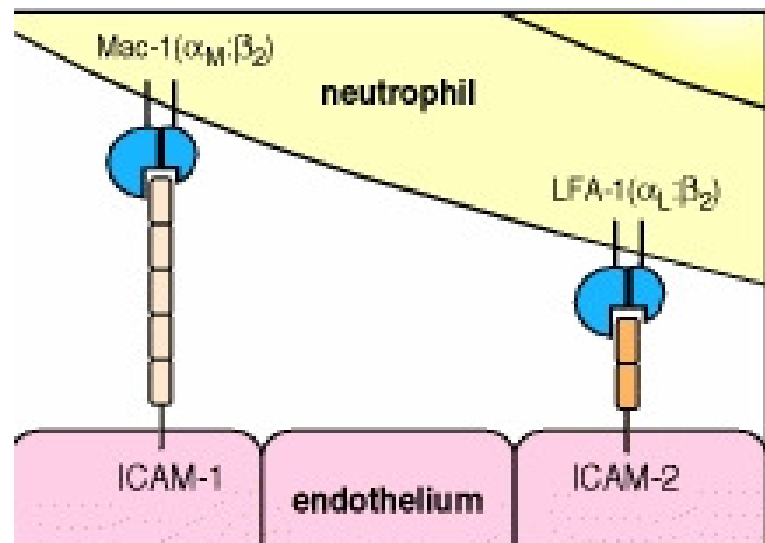
LFA-1  
Mac-1  
(Neut.)

baja afinidad

Cambio  
conformacional

alta afinidad

VCAM, ICAM  
(endotelio)

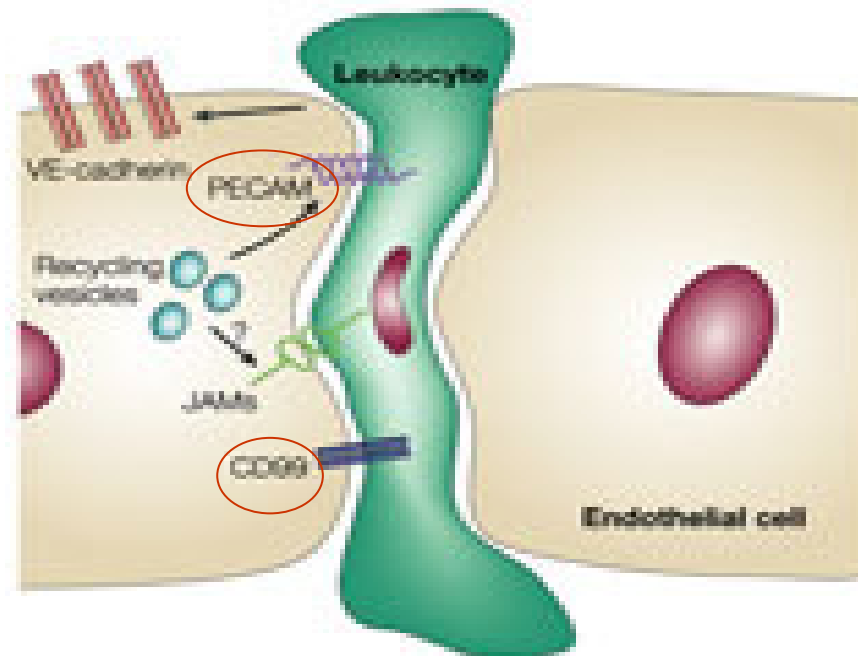


# DIAPÉDESES

PECAM (Neutrófilo)

CD99 (endotelio)

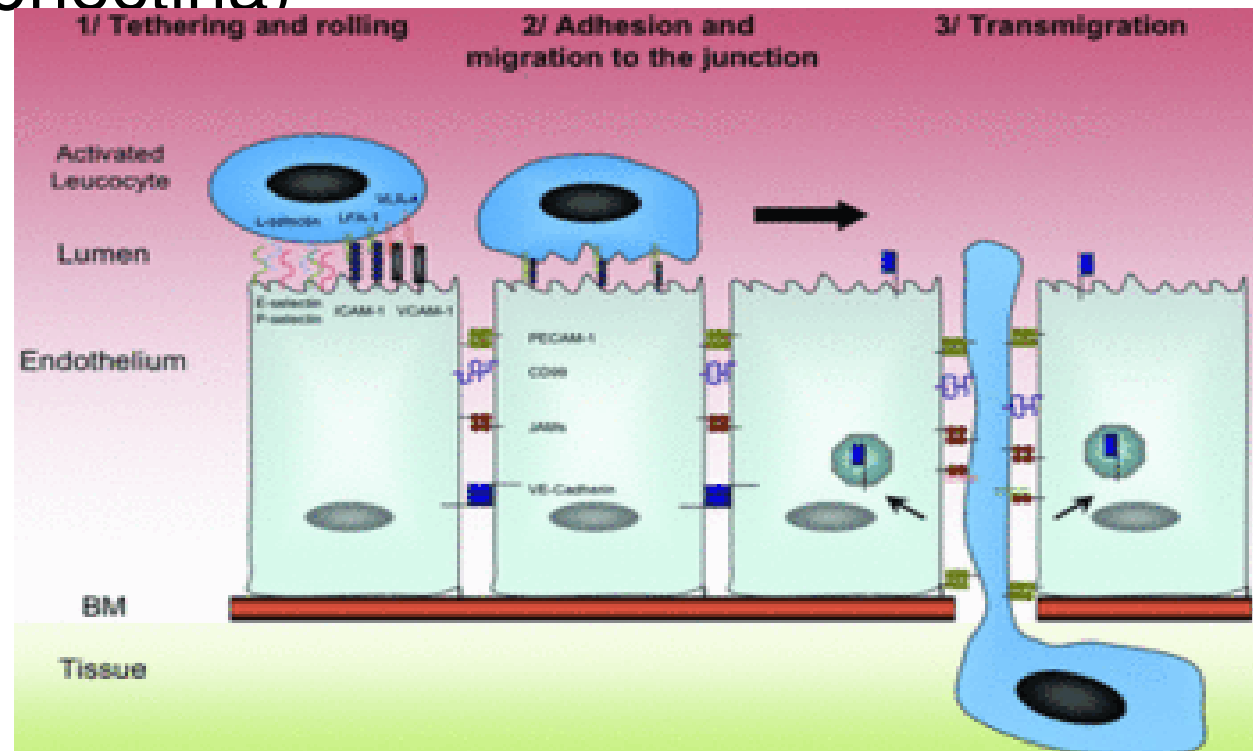
Quimioattractantes: C5a, LTB4, PAF, IL-8, etc.

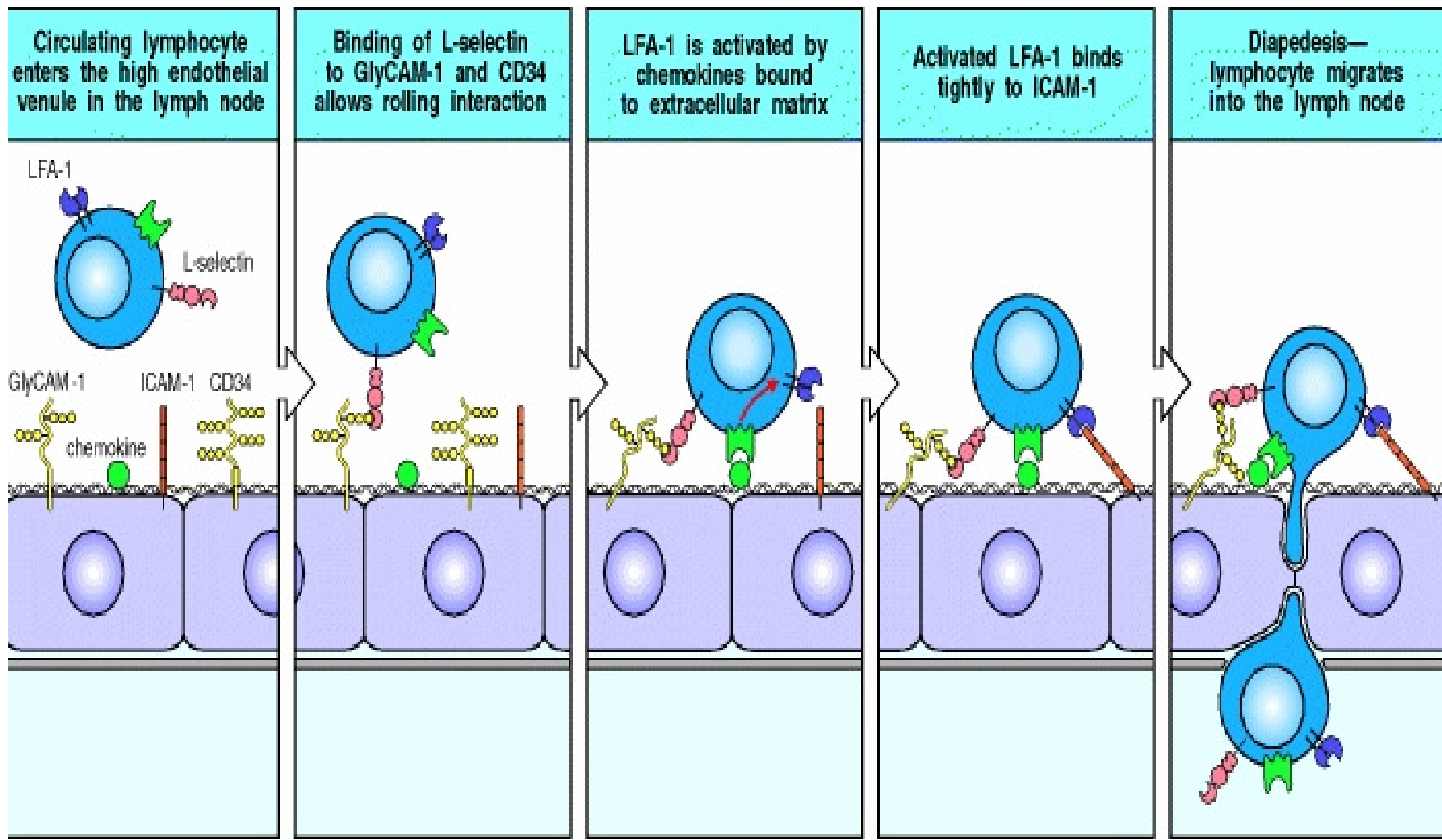


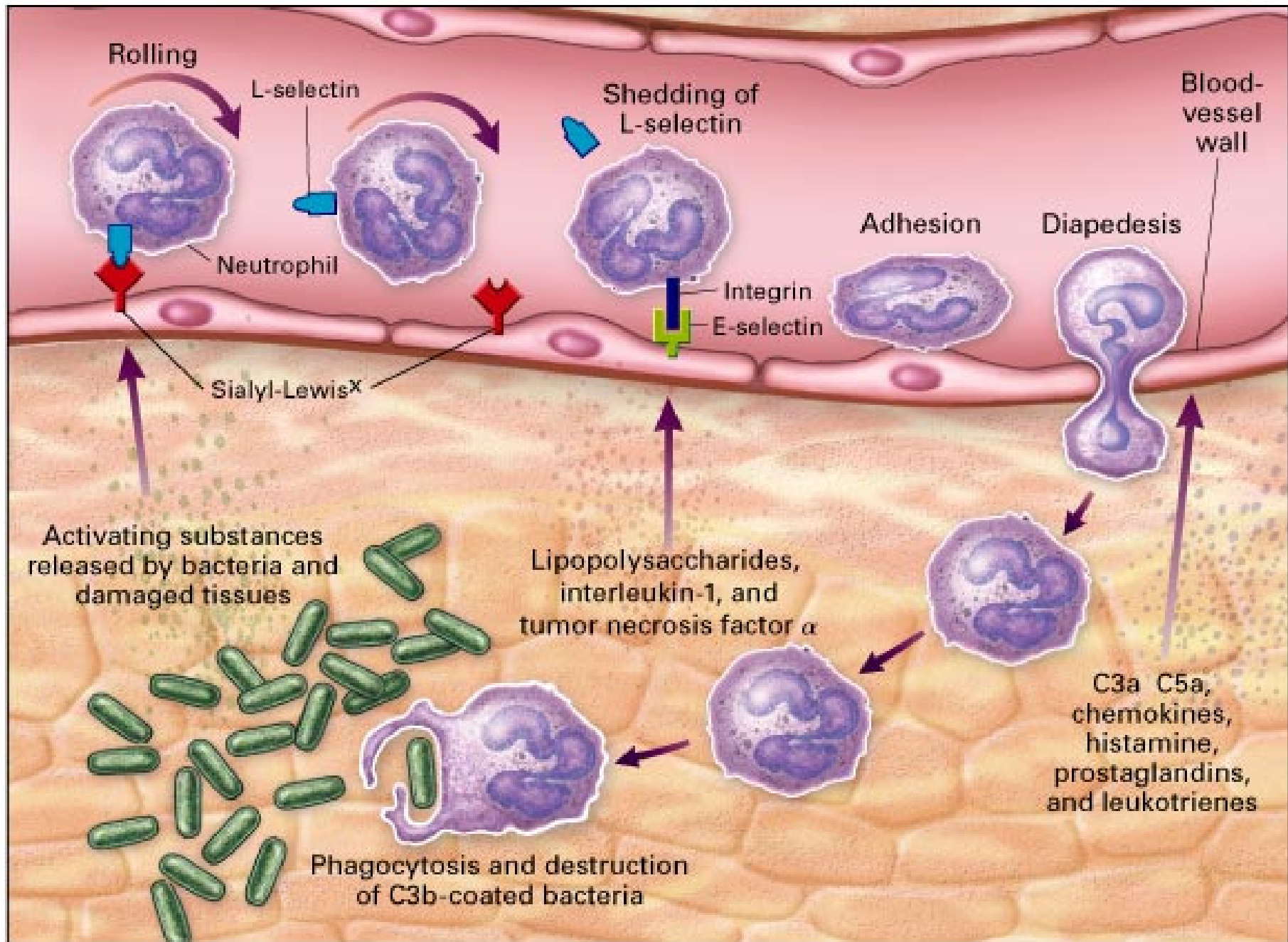
# MIGRACIÓN

## INTEGRINAS $\beta 1$ y $\beta 2$

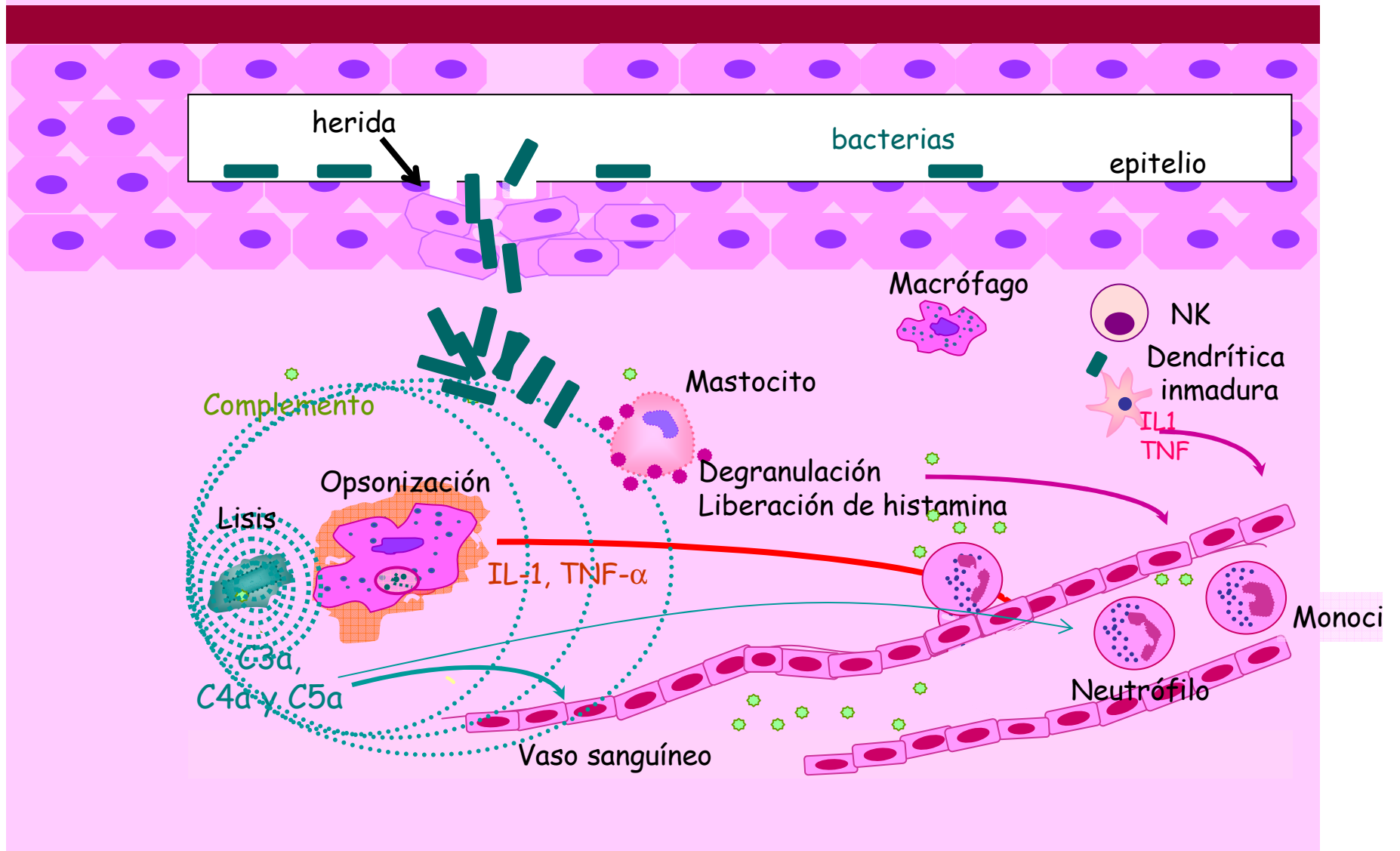
Proteínas de la matriz extracelular (fibrinógeno, laminina, vitronectina)







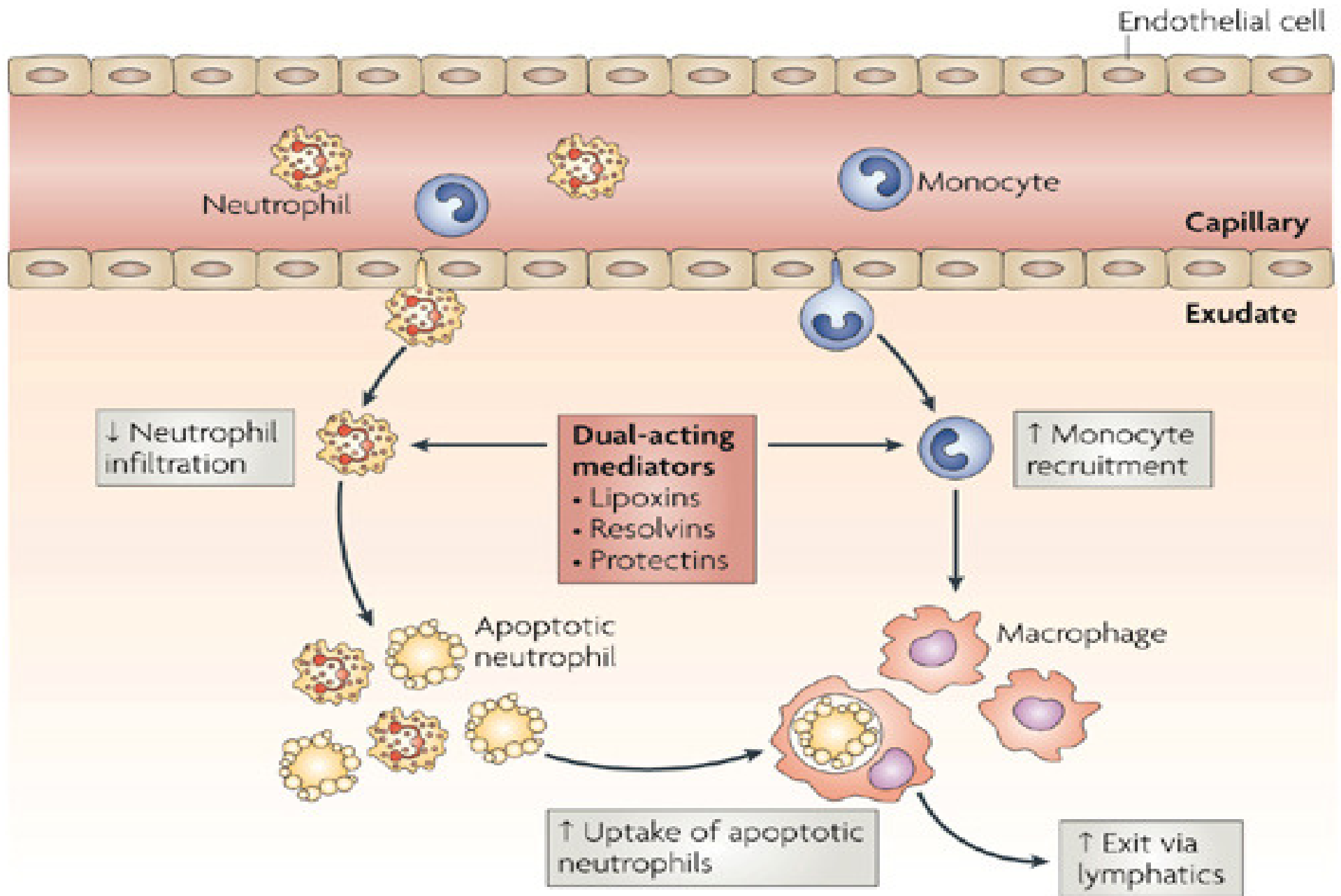
# INFLAMACIÓN



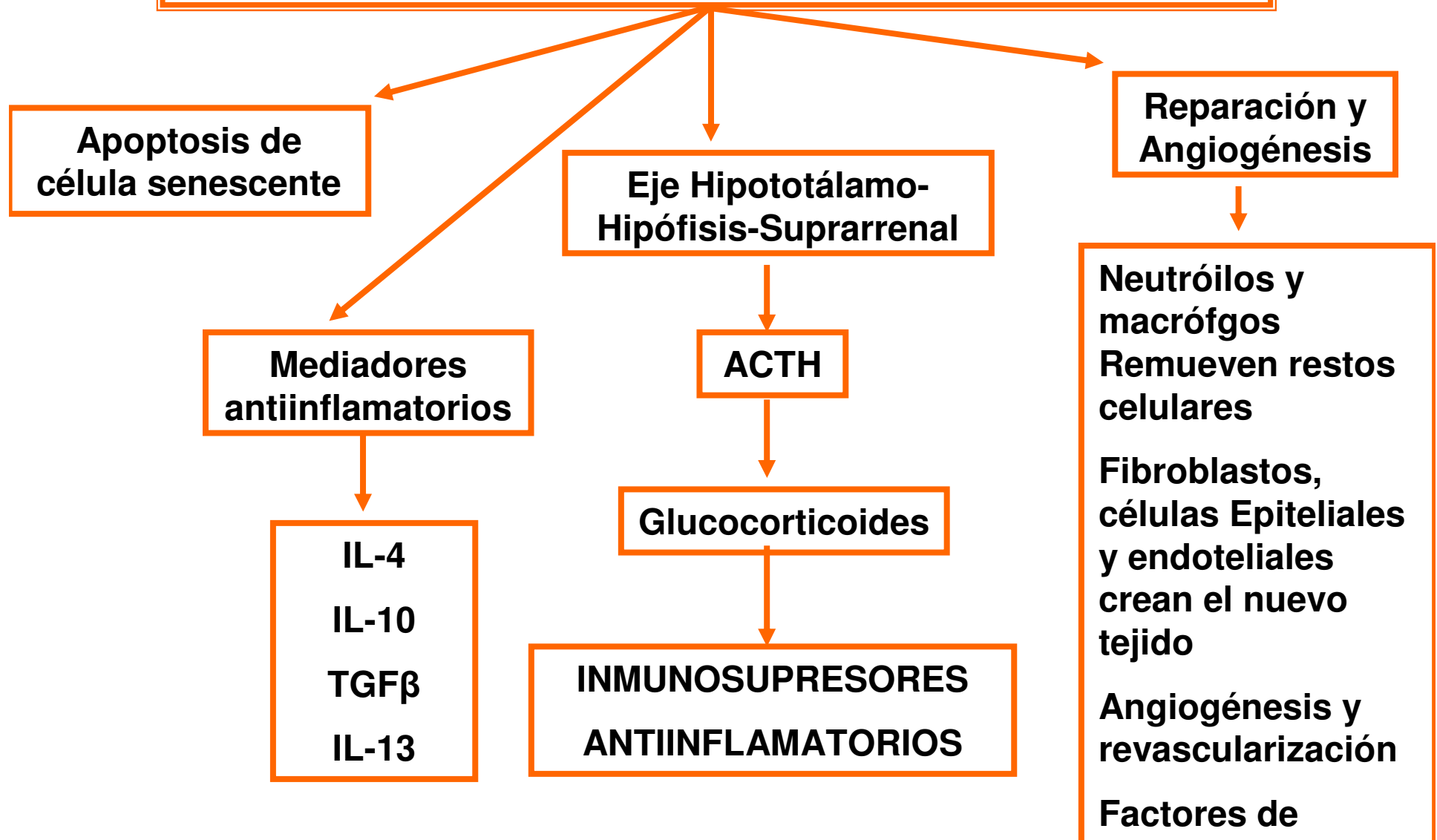


# RESOLUCIÓN del PROCESO INFLAMATORIO

- ❖ Eliminación del agente infeccioso por fagocitosis
- ❖ Disminución del reclutamiento de PMNs.
- ❖ Cambio de patrón de interleucinas secretadas por las células de los tejidos y los leucocitos.
- ❖ Inactivación de quimioattractantes por enzimas específicas o por endocitosis mediada por receptor
- ❖ Apoptosis y fagocitosis de leucocitos apoptóticos por macrófagos.



# RESOLUCIÓN del PROCESO INFLAMATORIO



# BIBLIOGRAFÍA

- Introducción a la Inmunológica Humana. Fainboim-Geneffer, 5ta edición, ed. Panamericana, 2006
- Inmunología Celular y Molecular. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, 5ta edición, 2004
- Inmunología e Inmunología Química Fundamentos. Margni, 5ta edición, ed. Panamericana, 1996
- <http://www.encolombia.com>
- <http://www.nature.com>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- <http://www.elsevier.es>

**MUCHAS  
GRACIAS**

2010/08/1