



# INFLAMACIÓN

Pierina A. Catelli

# INFLAMACIÓN

Respuesta fisiológica localizada y **protectora** de los tejidos vascularizados frente a un daño.

Incluye reacciones de naturaleza nerviosa, vascular, humoral y celular en el sitio lesionado, conformando un proceso dinámico.

# Factores causales

- Factores endógenos: necrosis celular, etc.
- Factores exógenos:
  - \*Agentes químicos
  - \*Agentes físicos
  - \*Agentes biológicos

# Signos Clínicos de Inflamación

Paracelso, (30 AC al 38 DC)

- ✿ Calor
- ✿ Rubor
- ✿ Edema
- ✿ Dolor

Galeno (130-200), añadió un quinto signo:

- ✿ Pérdida de función

# Tipos de Inflamación

- **Aguda**: Duración relativamente corta. Caracterizada por el exudado de fluidos plasmáticos y la migración de leucocitos, principalmente neutrófilos.
- **Crónica**: Por resolución incompleta del foco inflamatorio inicial o episodios múltiples en mismo sitio.  
Hay acumulación de macrófagos y linfocitos, desarrollo de fibroblastos y tejido vascular.  
Formación de *granulomas*, con células epiteloideas y células multinucleadas.

# ¿Qué componentes involucra el Proceso Inflamatorio?

## 1. Componentes Celulares

✱ Fibroblastos

✱ Mastocitos

✱ Macrófagos

✱ PMNs

✱ Monocitos

✱ Eosinófilos

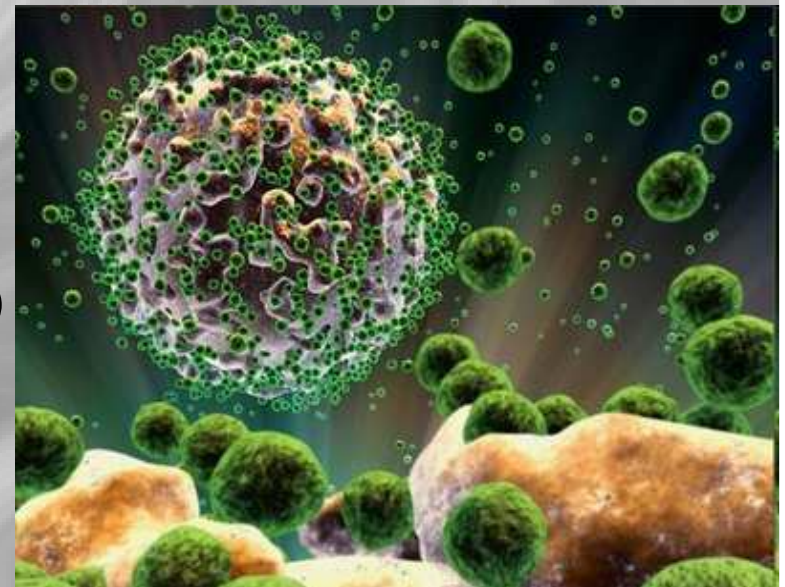
✱ Basófilos

✱ Plaquetas

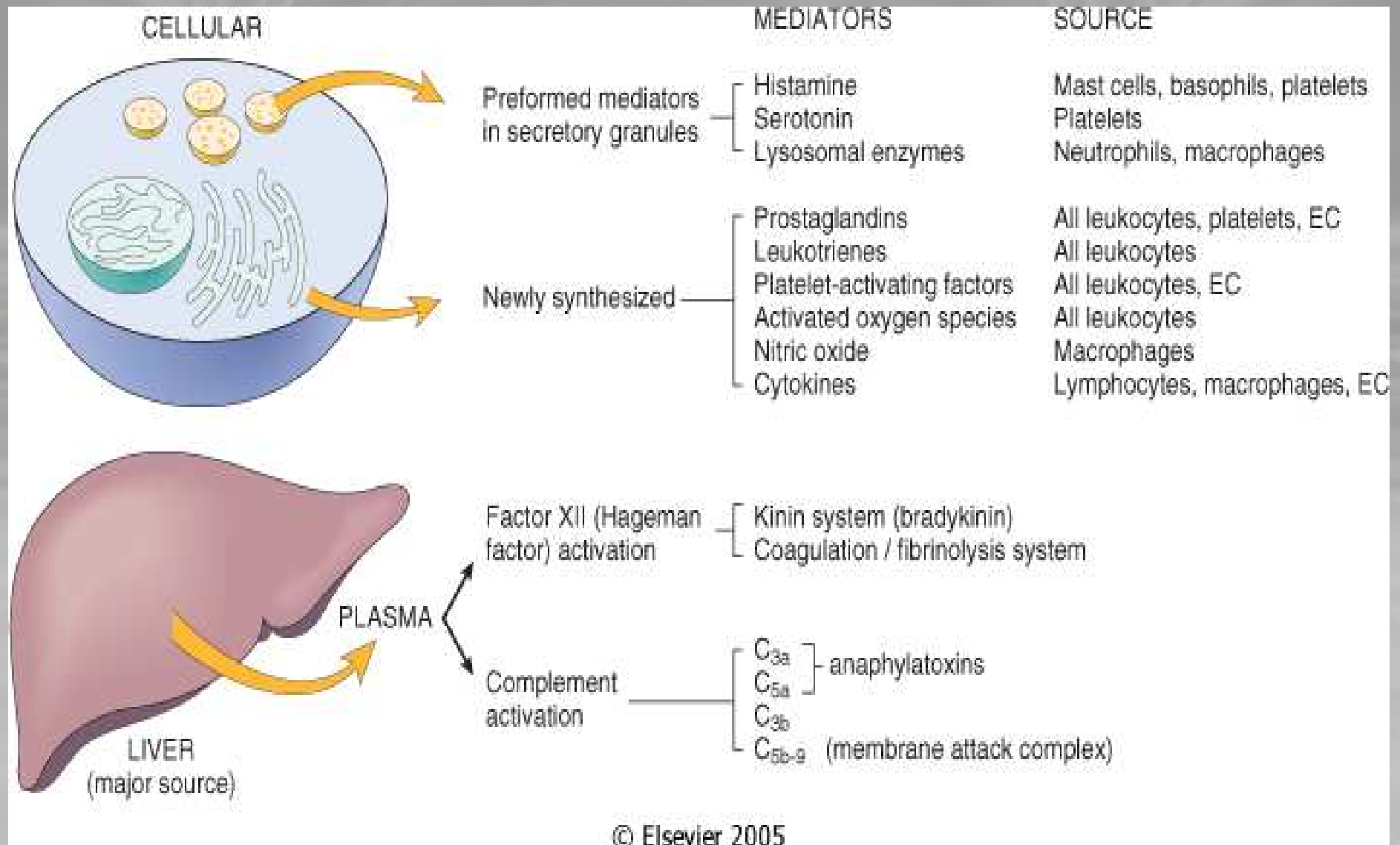
**Células del Tej. Conectivo**

**Células  
circulantes**

(vasos sanguíneos)

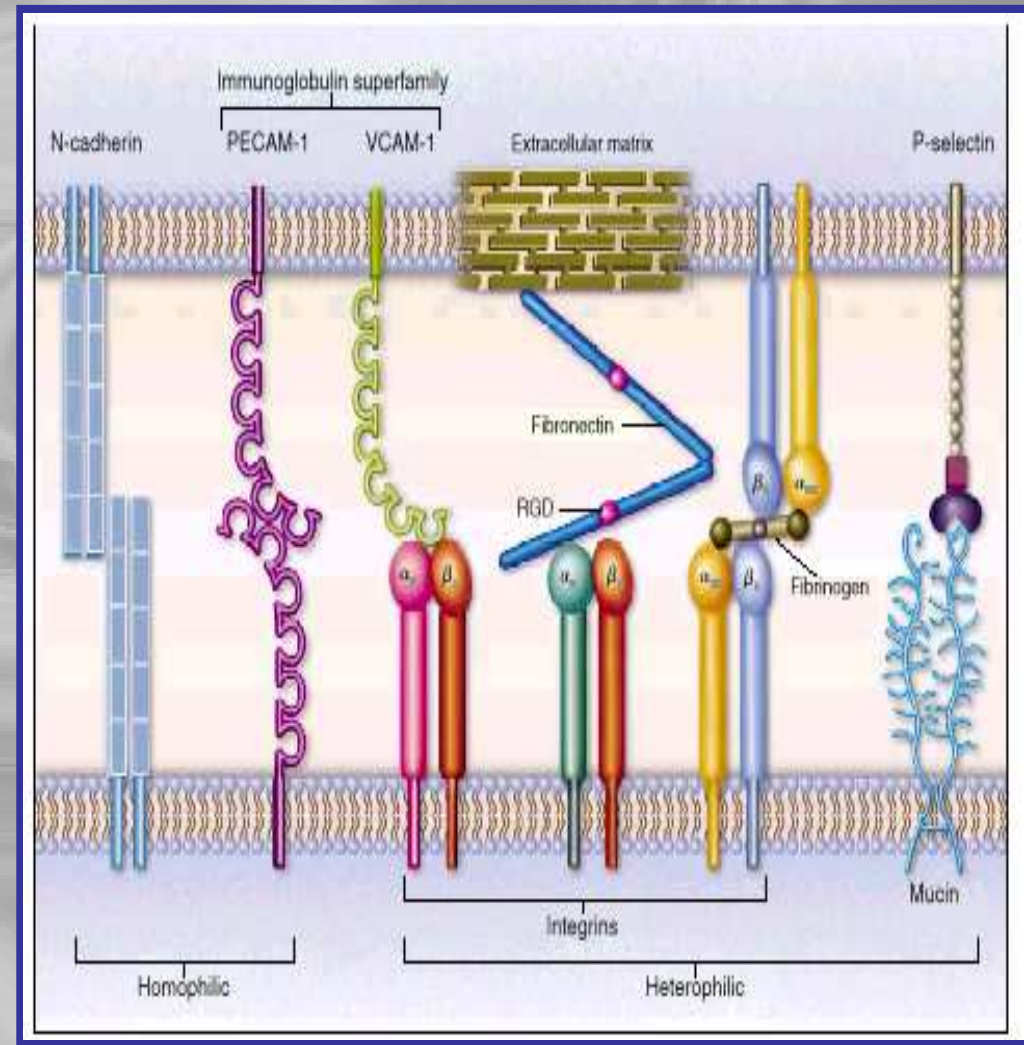


## 2. Mediadores Solubles



# Familias de Moléculas de Adhesión

- Selectinas
- Integrinas
- Sialomucinas
- Cadherinas
- Moléculas pertenecientes a la superfamilia de Igs.





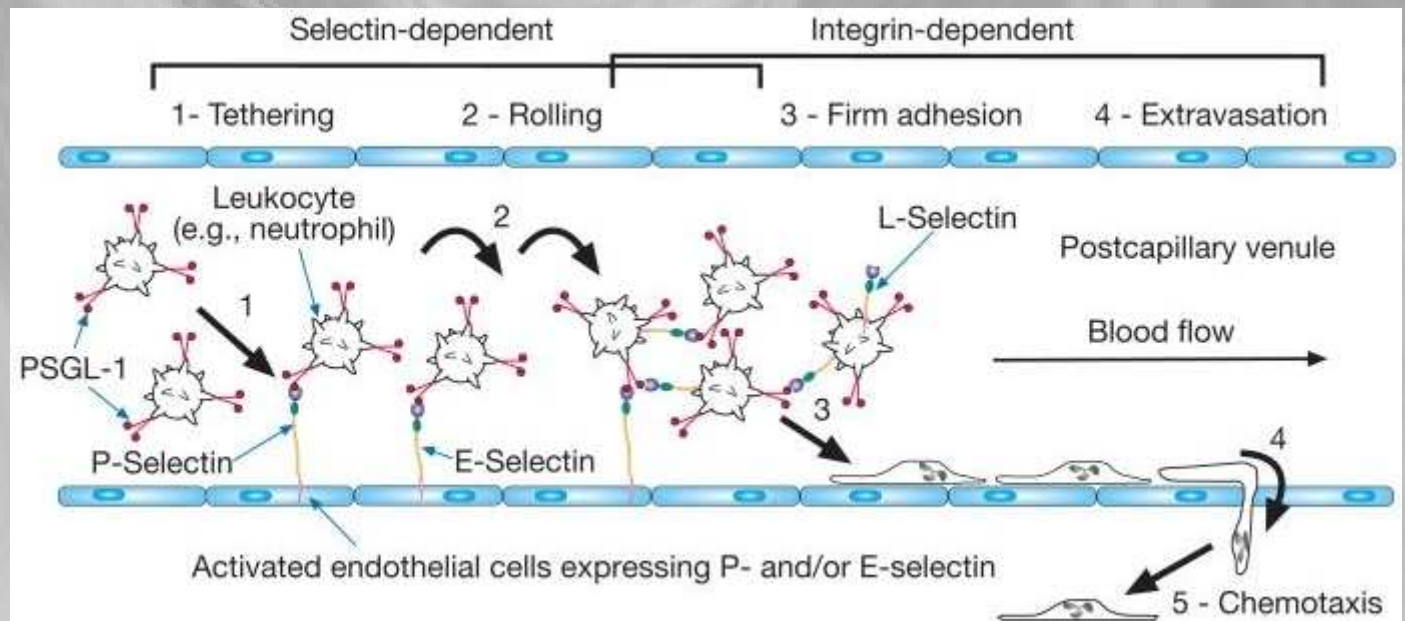
# Familia de las Selectinas

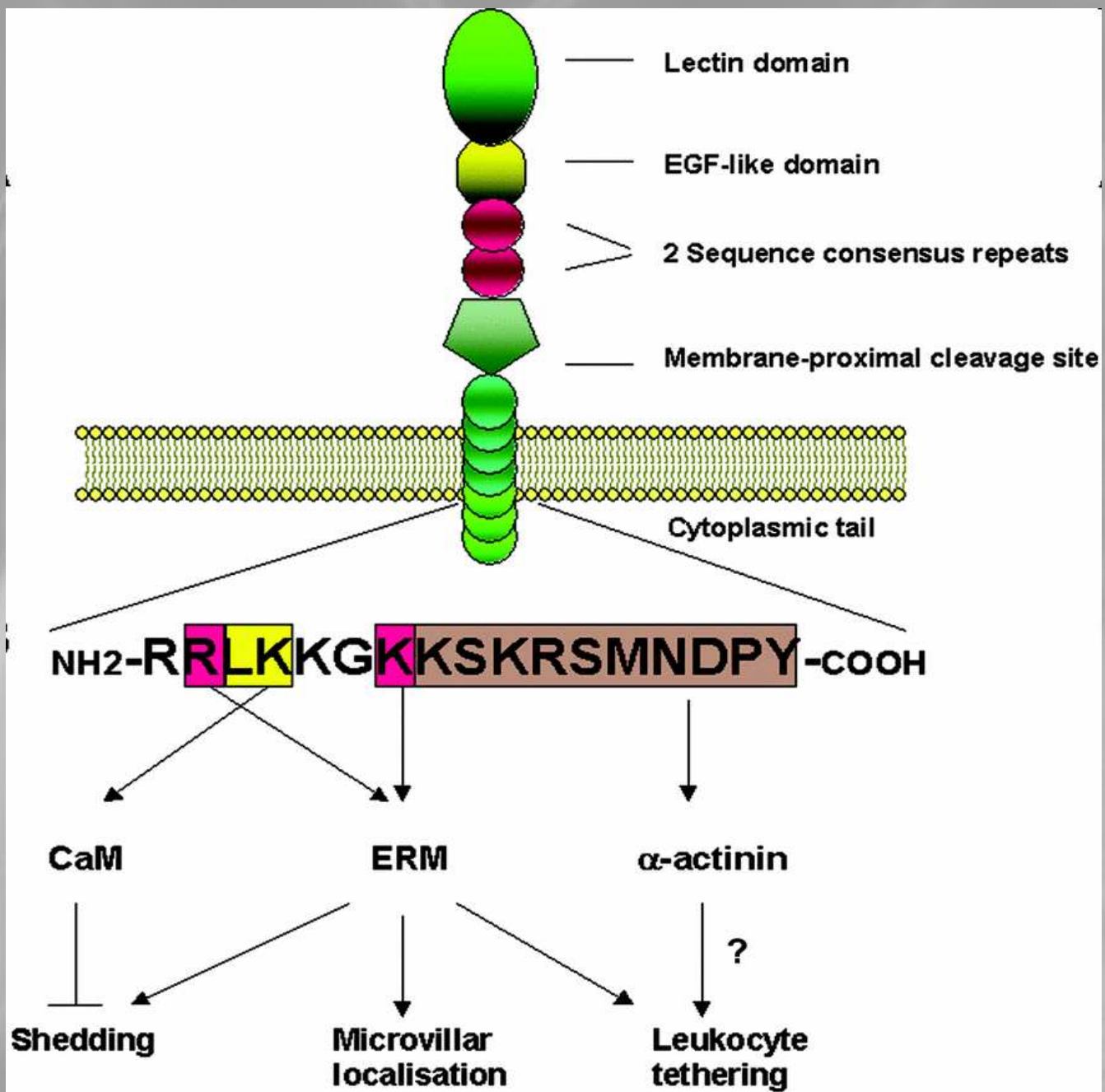
## Estructura

- \*Región extracelular Licitina tipo-C (dependiente de  $\text{Ca}^{++}$  )
- \*Dominio EGF-like
- \*2-9 unidades de repeticiones cortas (SCR), homólogas a a dominios hallados en Prot. reguladoras de complemento.
- \*Región transmembrana y corto dominio intracitoplasmático.

La Flia. incluye:

- 🌟 L-selectina
- 🌟 P-selectina
- 🌟 E-selectina



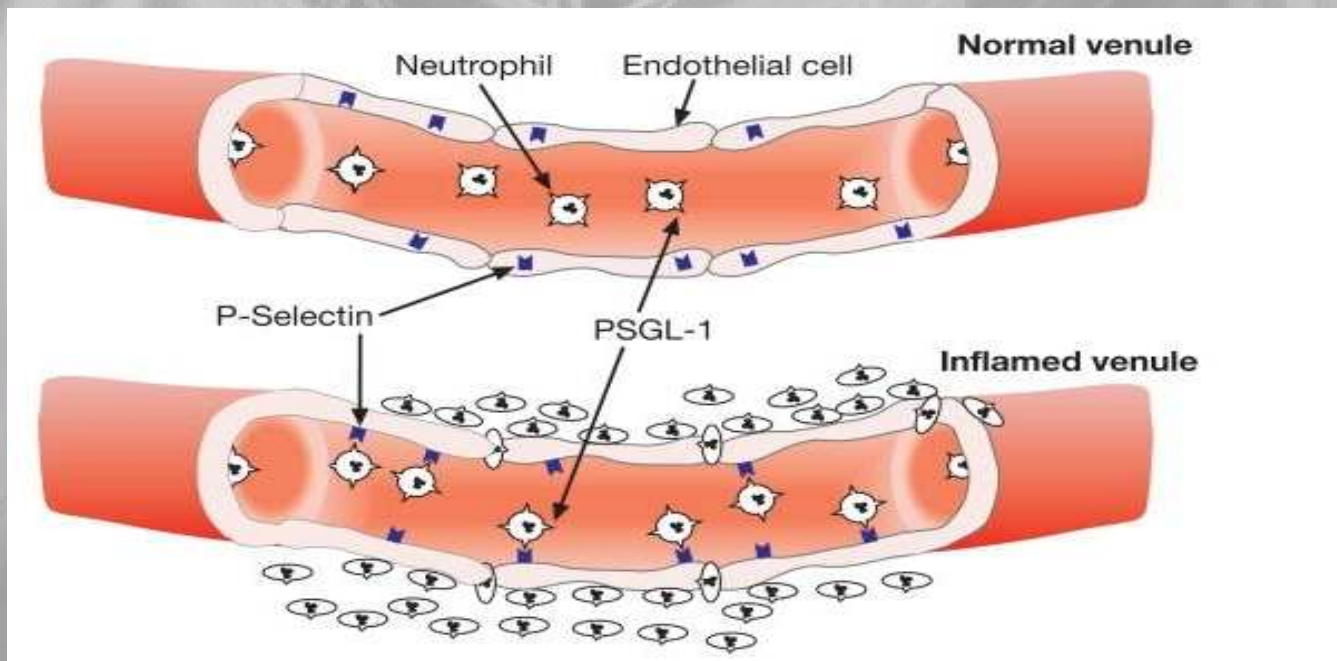


# L-selectina

- Expresada por leucocitos: NØ, monocitos y EØS
- Para una óptima función requiere cambio de afinidad y el dominio citoplasmático intacto.
- NØ 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.

# P-selectina

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



## 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 $\beta$ , TNF $\alpha$ , lipopolisacárido, etc.)
- Una forma soluble de E-selectina se encuentra elevada en suero en pacientes con variados síndromes inflamatorios.

# Ligando de las Selectinas

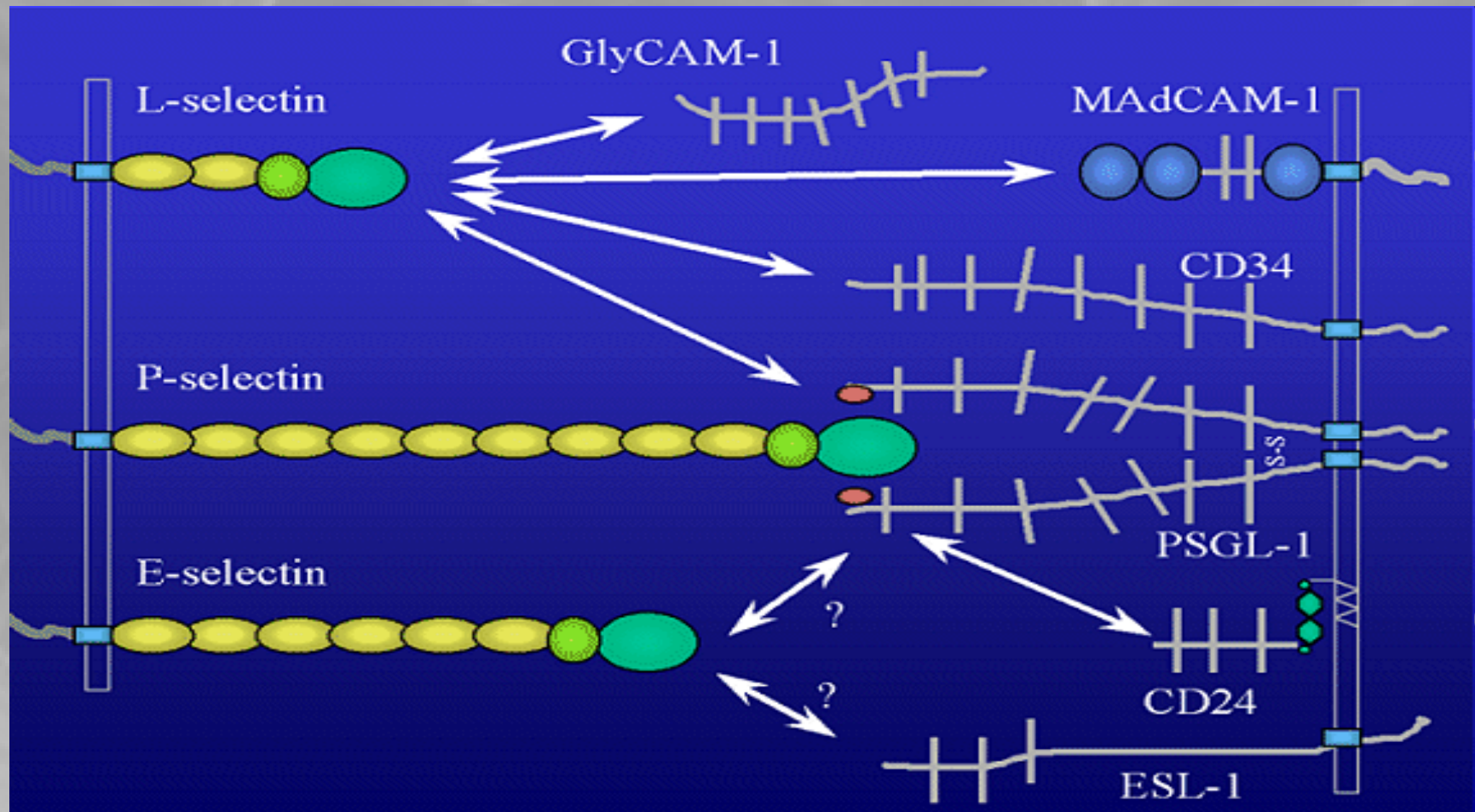
- Ligando
  - Motivo sialil-Lewis<sup>x</sup>, tetrasacárido (residuos de fucosa, n-acetil-glucosamina, N-acetil-galactosamina y ác. Siálico).
  - Residuos tirosina N-terminales sulfatados



**Sialomucinas**

- Glicosilación adecuada de Ligandos (ej: CD34 de los endotelios)

# Ligandos de las Selectinas



**PSLG-1** (P-selectin Glycoprotein Ligand) has been characterized as a ligand for P-selectin. PSLG-1 is a glycoprotein expressed on blood cells and contains the sialyl-Lewis<sup>x</sup> tetrasaccharide. Another P-selectin ligand is CD24, which appears to be important for tumor cell binding to P-selectin. For L-selectin, four possible ligands have been identified: **GlyCAM-1** (Glycosylation-Dependent Cell Adhesion Molecule), **CD34**, and **MAdCAM-1** (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule), and PSGL-1. Evidence suggests that both sulfate and sialic acid in an  $\alpha(2,3)$  linkage are essential to L-selectin ligand activity. Although specific ligands for E-selectin are not yet known, candidate molecules include fucosylated, sialyated oligosaccharides found as components of glycoprotein and glycolipid molecules.

# Deficiencia de Selectinas

## LADII

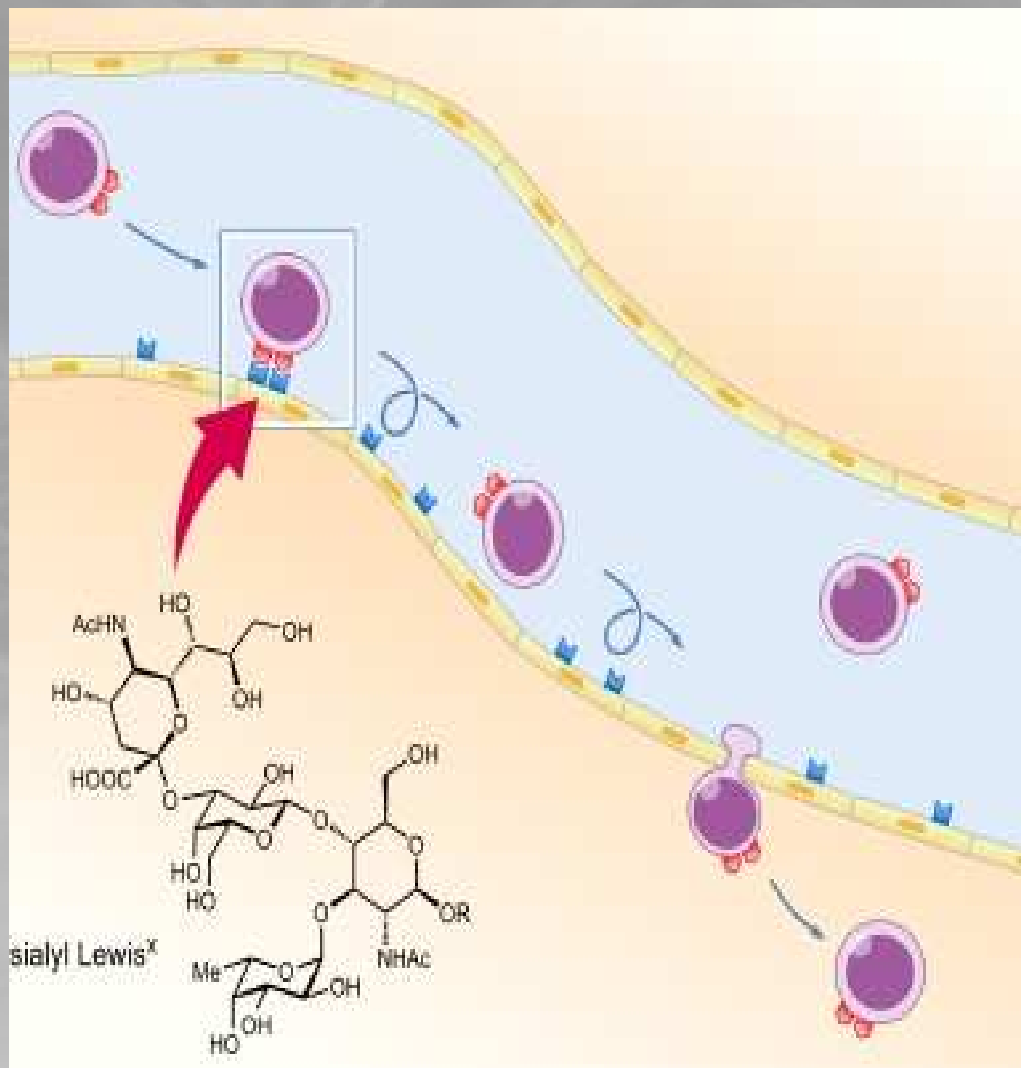
- mutación gen transportador de fucosa.
- 4 pacientes reportados a la fecha, todos de origen Árabe.
- No manifestaron demora en caída del cordón, pero sí infecciones frecuentes en la infancia.
- Único síntoma crónico: severa periodontitis.
- Contraste con LADI, múltiples órganos son afectados: raros grupos sanguíneos (Bombay) severo retraso mental y de crecimiento.

Table 4. Phenotypes in Deficiencies of Selectins and Selectin Ligands

	LAD II	E/P-Deficient	Fuc-TVII-Deficient	C2 GlnAcT-Deficient
Developmental defects	Marked	Absent	Absent	Absent
Neutrophilia	Marked	Marked	Moderate	Moderate
Periodontitis	Marked	Present	Absent	Absent
Dermal ulcerations	Absent	Present	Absent	Absent
Hypergammaglobulinemia	Absent	Present	NR	NR
Lymphadenopathy	Absent	Present	Absent	Absent
Rolling defect	Marked	Marked	Marked	Moderate
Peritoneal emigration of neutrophils	Unknown	Marked reduction	Marked reduction	Marked reduction
Lymphocyte homing	Unknown	NR	Marked reduction	Normal



# Selectinas: aplicación terapéutica




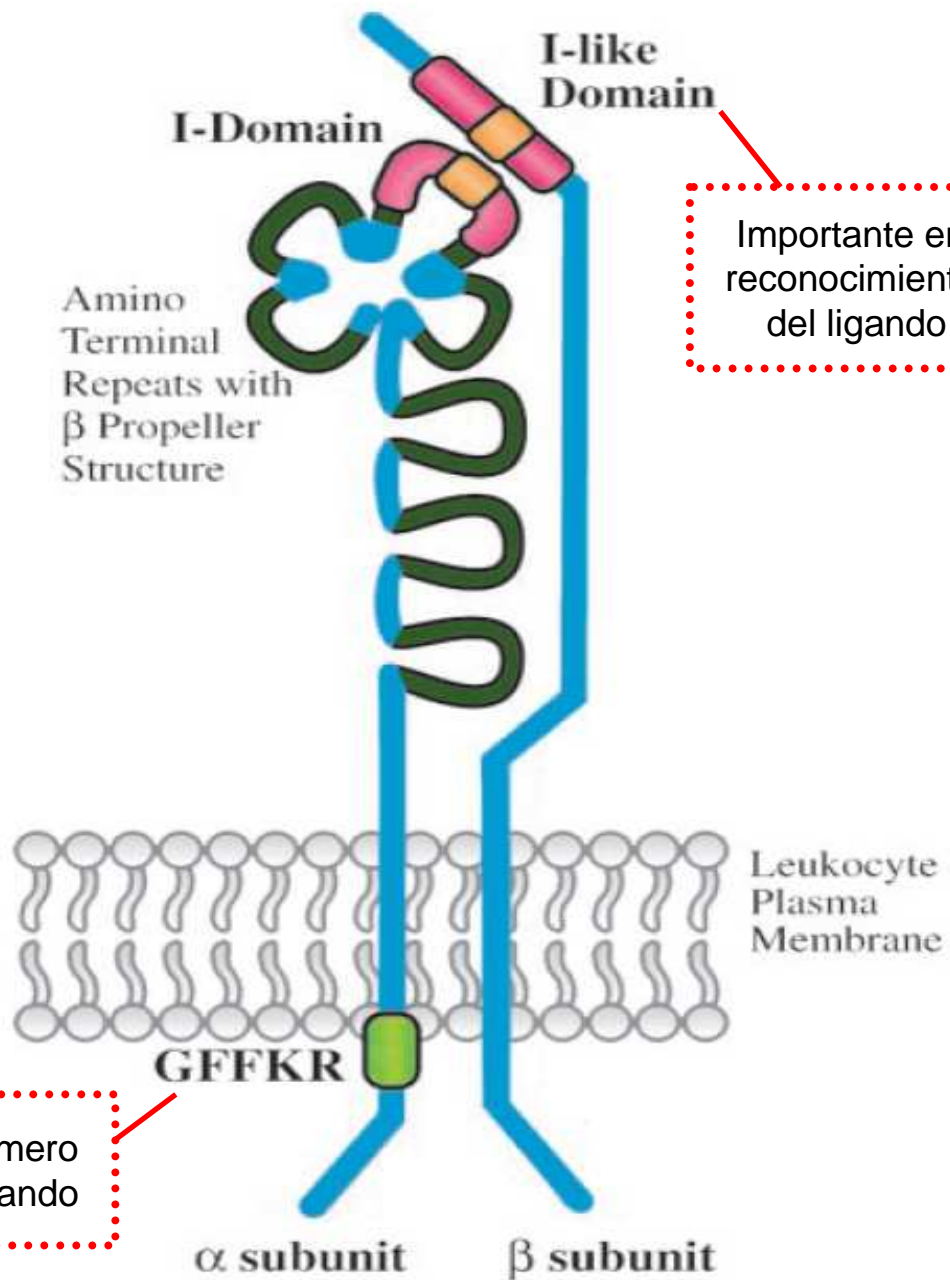
The selectins play a key role in the body's defense mechanism against inflammation. They form a class of three cell adhesion molecules (E-, P- and L-selectin), which, in case of an inflammatory stimulus, are responsible for the initial steps of the inflammatory response.

On the other hand, excessive infiltration of leukocytes into the adjacent tissue can lead to acute or chronic reactions, as observed in reperfusion injuries, stroke or rheumatoid arthritis. Therefore, the antagonism of selectins is regarded as a valuable pharmaceutical goal.

Since all physiological ligands of the selectins contain the sialyl Lewis<sup>x</sup> motif, this tetrasaccharide, although it exhibits only a moderate affinity ( $IC_{50} = 1 \text{ mM}$ ), was chosen as lead structure in the search for E-selectin antagonists. We are investigating the solution and bioactive conformation of the physiological lead structure sLe<sup>x</sup> and mimics thereof. Furthermore, we design and synthesize by chemical and enzymatic means selectin antagonists with drug-like properties. Their interactions with the selectin targets are investigated by NMR, surface plasmon resonance and competitive binding assays.

# Integrinas

- Proteínas heterodiméricas, con una cadena  $\alpha$  y  $\beta$  unidas de forma no covalente.
- Clasificación en subfamilias de acuerdo al tipo de cadena  $\beta$  que poseen.
- **$\beta_2$  integrina (CD 18)**   **$\alpha_1\beta_2$  (ó CD11a/CD18, LFA-1)**  
 **$\alpha_M\beta_2$**
- Presentan estados alta y baja afinidad, regulado por estímulos celulares (IL-8, PAF).



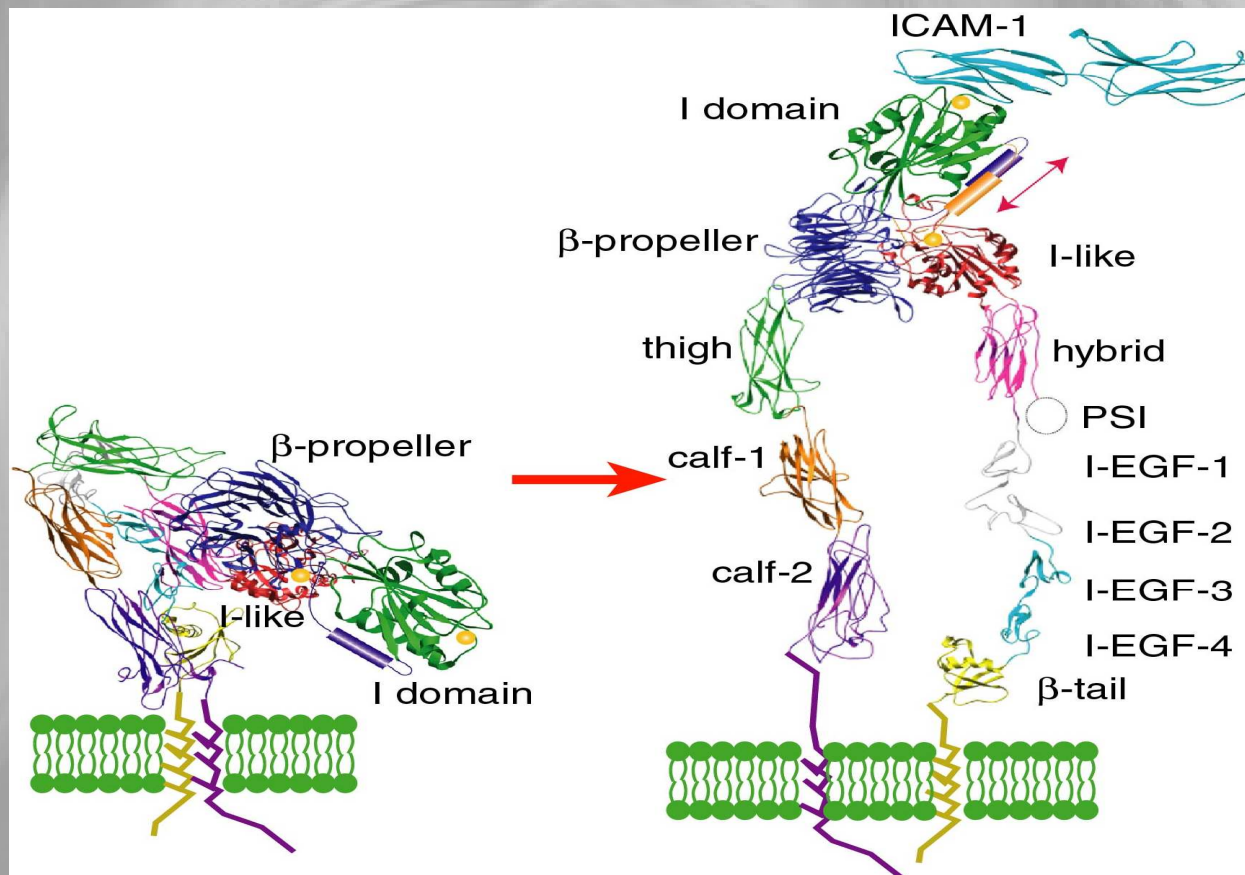
Importante en reconocimiento del ligando

- Ensamble del heterodímero
- Reconocimiento del ligando

## Ligandos de $\beta_2$ integrinas

- **Familia de molec. de adhesión intercelular**

**(ICAM):** presentan residuos ác. aspártico o glutámico posicionados en loops flexibles que permiten coordinación con  $Mg^{2+}$  o  $Mn^{2+}$  y formación de un puente con los dominios I/I-like de la integrina → MIDAS (metal- ion-dependent adhesion site).



# Deficiencia de Integrinas

## LAD I:

- Ausencia o gran disminución de la expresión de  $\beta_2$  integrina en la superficie de leucocitos, con ausencia o reducción considerable de NØ y monocitos en sitios extravasculares.
- Infecciones bacterianas graves y recurrentes.
- In-vitro, las células de estos pacientes presentan defectos en la adhesión y señalización.
- El síndrome resulta de una serie de mutaciones que evitan la formación expresión correctas del heterodímero en la superficie celular.
- Recientemente se han identificado variantes de LAD I, que comportan diferentes mutaciones y manifestaciones clínicas.

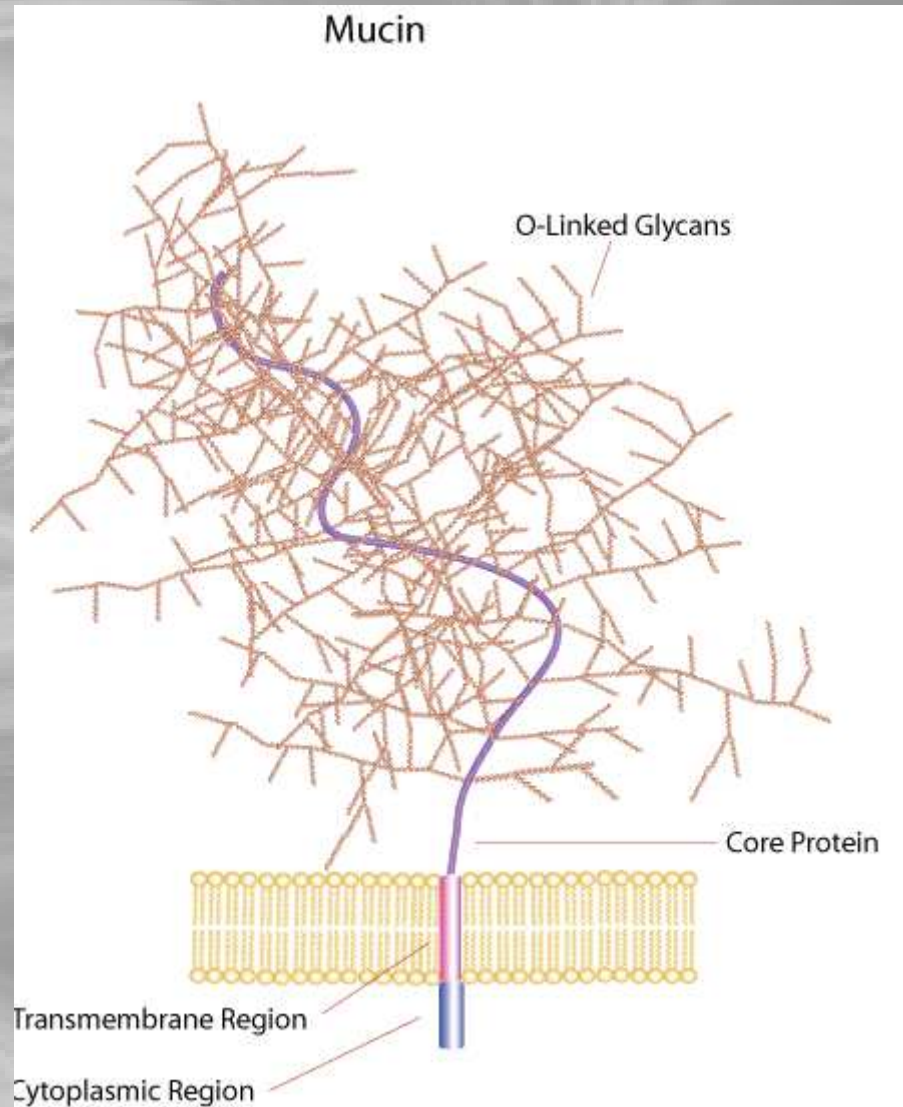
# Sialomucinas

- CD34
- MaDCAM-1
- PSLG-1
- GlyCAM-1

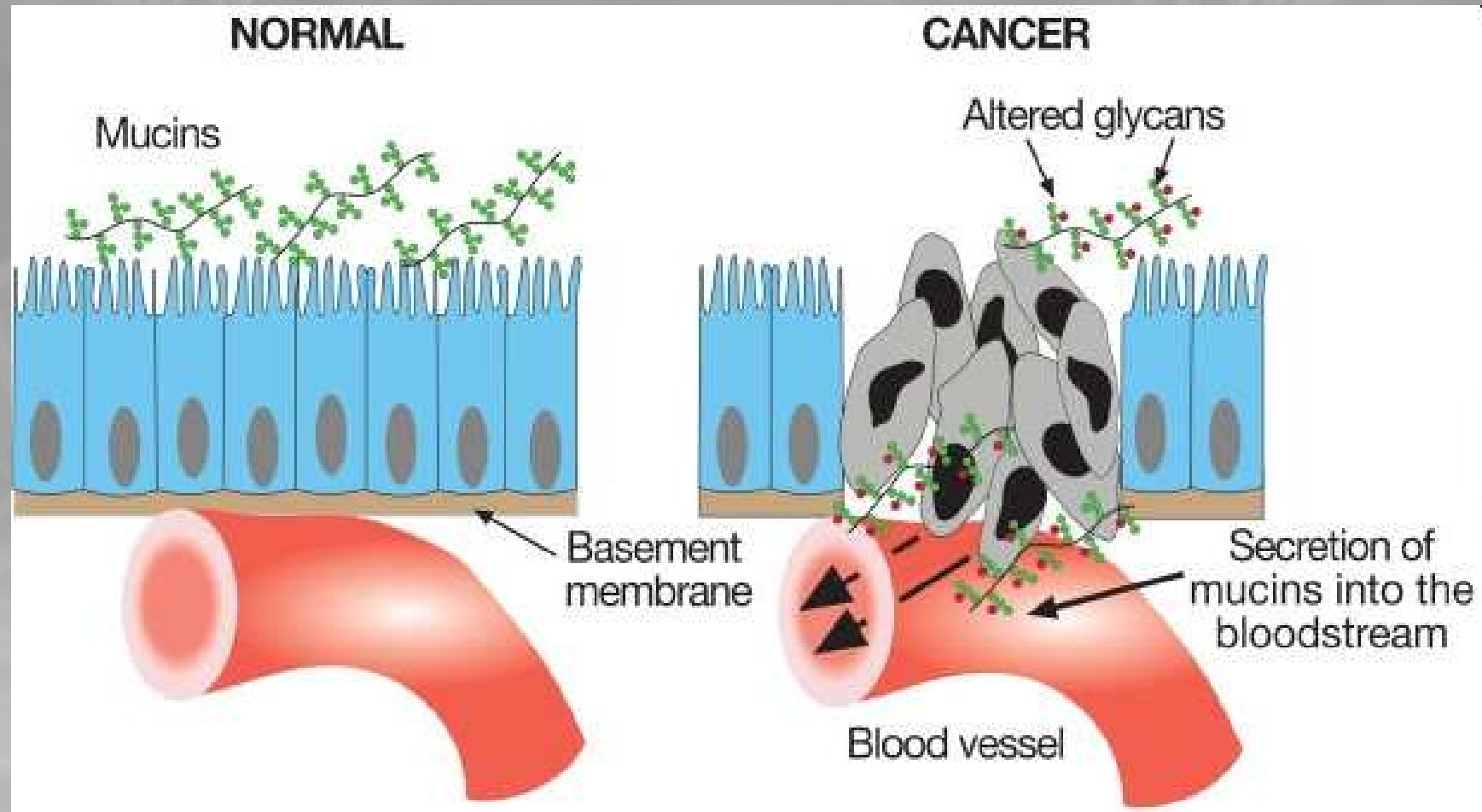
## ESTRUCTURA:

regiones ricas en O-linked monosacáridos.

MadCAM-1 contiene además regiones Ig-like.



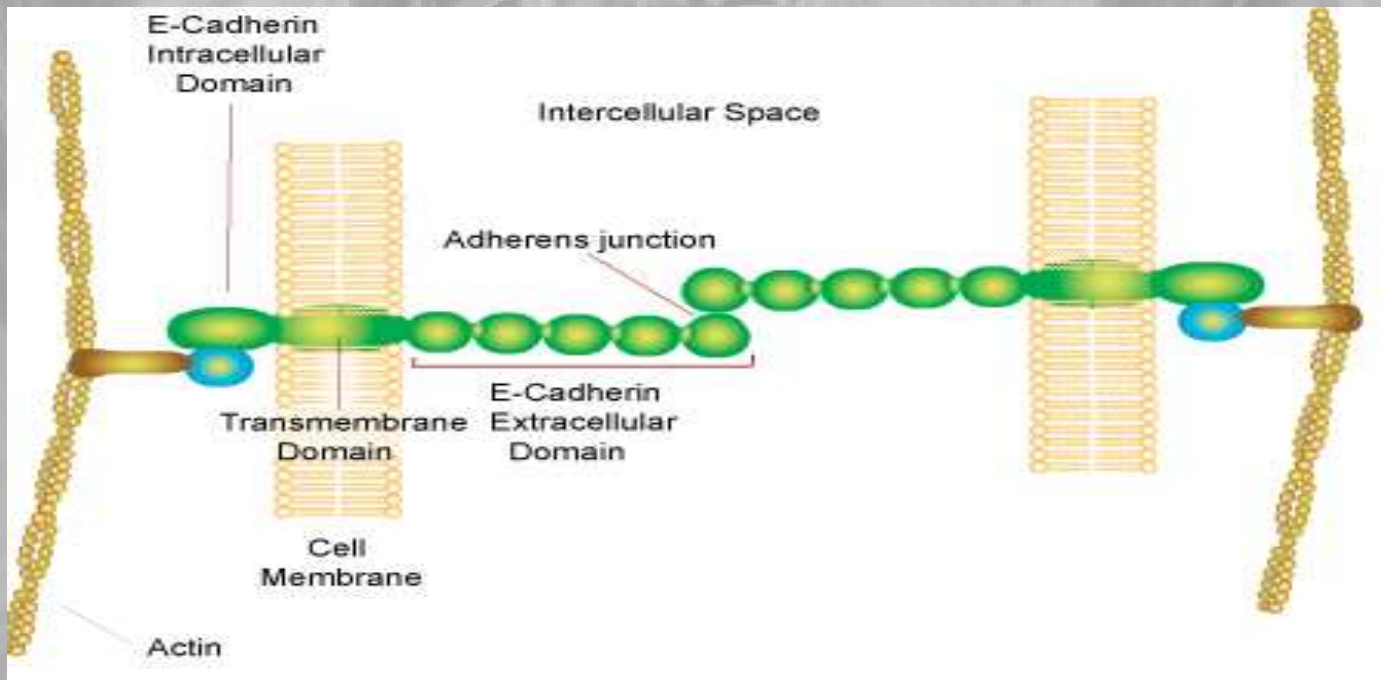
# Mucinas y Cáncer



**Loss of normal topology and polarization of epithelial cells in cancer results in secretion of mucins into the bloodstream. The tumor cells invading the tissues and bloodstream also present such mucins on their cell surfaces.**

# Cadherinas

- Mantienen la integridad estructural de los tejidos.
- Se expresan como dímeros, estableciendo interacciones homofílicas con otros dímeros de cadherina expresados en cel. vecinas.



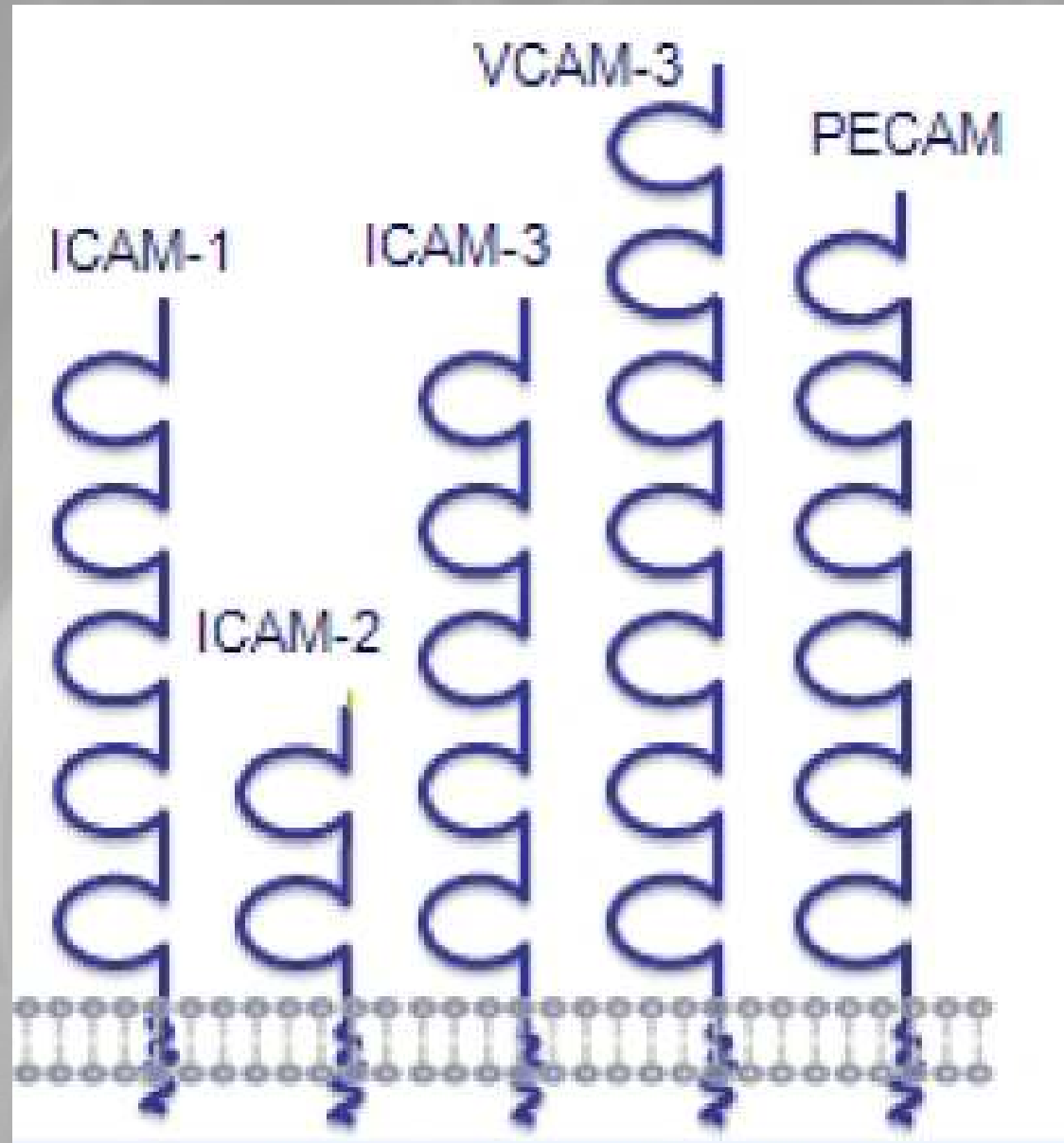


# Moléculas Pertenecientes a la Flia. de Igs

- Caracterizadas por presentar dominio tipo Igs.
- Incluye a {
  - ICAM tipo I, II, III (molec. de adhesión intercelular)
  - VCAM-1 (molec. de adhesión vascular 1)
  - PCAM-1 (molec. de adhesión plaqueta-endotelio)
- Expresión constitutiva o inducible.

Superfamilia Igs y adherencia			
CD	Miembros	Ligandos	Distribución
CD2	LFA-2	LFA-3	Linfocitos
CD54	ICAM-1	LFA-1	Leu y CE
DC102	ICAM-2	LFA-1	CE y P
CD50	ICAM-3	LFA-1	Linfocitos
CD106	VCAM-1	VLA-4	CE
CD31	PECAM-1	CD31	P, Leu, CE,

Tabla 4



# Mediadores Químicos de la Inflamación

**Quimiocinas:** citocinas pequeñas, estructuralmente relacionadas

- Funciones {
  - \* dirigen el tráfico leucocitario
  - \* participan en organogénesis y angiogénesis
  - \* participan en diseminación de tumores (metástasis)
- Estructura → Residuos Cys conservados que forman puentes S-S
- Receptores → Tipo Serpentina acoplados a Prot. G
- Clasificación en base estructura: 4 familias
  - \* CXC
  - \* C-C
  - \* CX<sub>3</sub>C
  - \* C } poseen 4 Cys conservadas

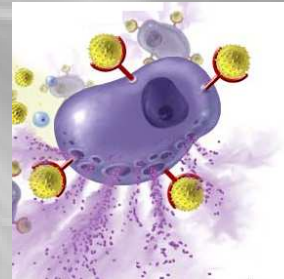
## Aminas Vasoactivas

Mastocitos

Basófilos

Plaquetas

HISTAMINA

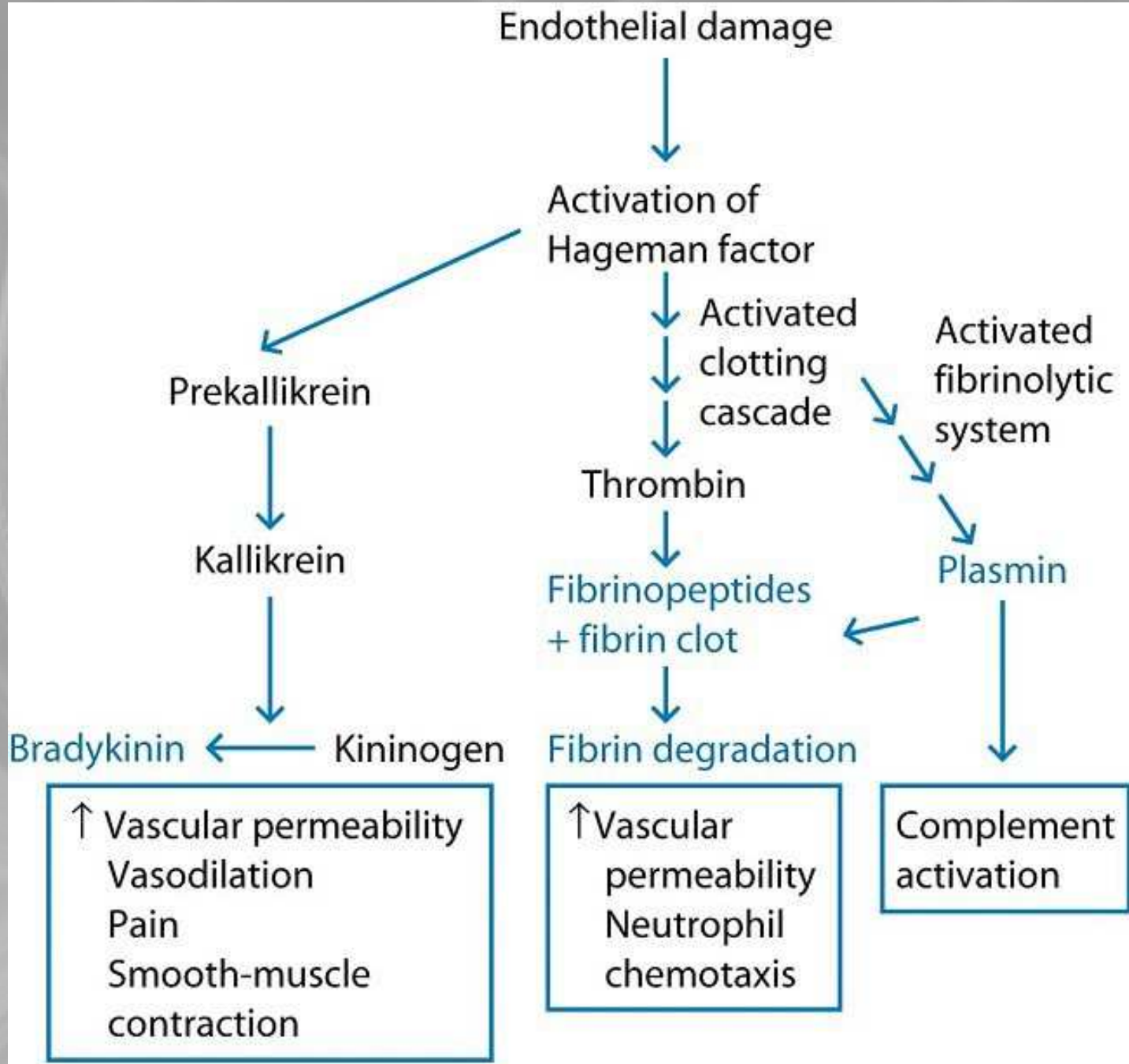


## Proteasas Plasmáticas

\*Factores de la coagulación → Factor XII de Hageman

\* Kininas → Calicreína, Bradikinina

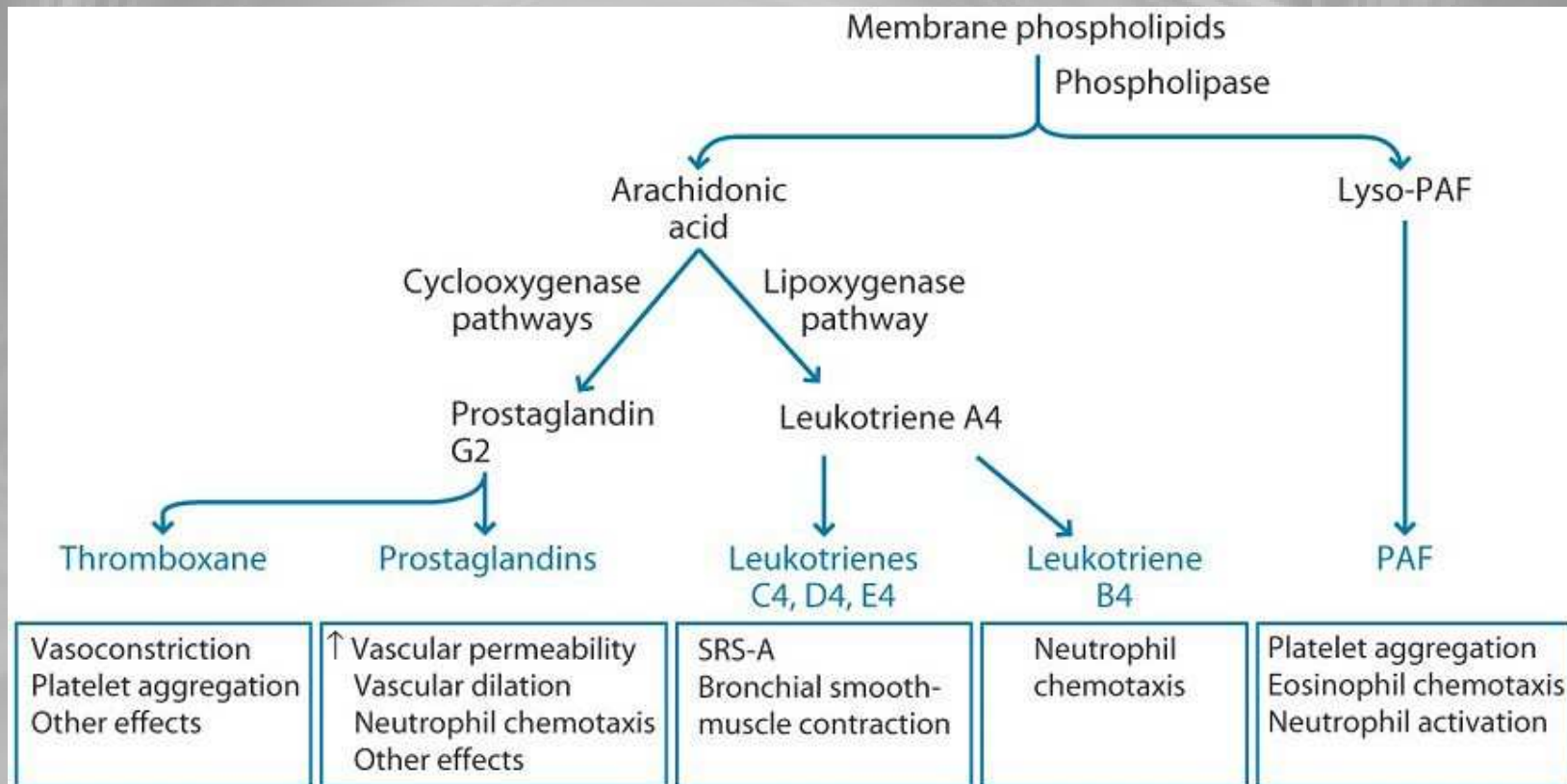
\*Sist. del Complemento { C5a, C3a (Anafilotoxinas)  
C3b, C3bi (Opsoninas)



# Mediadores Lipídicos

\*eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos)

\*factor activador de plaquetas (PAF)



# Óxido Nítrico

Sintetizado por :

NOs

+ TNF, IL-1, INFg

- PAF, IL-4

- Actividad

músculo liso: vasodilatación

lítica microbiana

**anti-inflamatoria**

↓ adhesión- agregación  
plaquetaria  
reclutamiento WBC

**¿Qué ocurre durante la  
Inflamación?**



# Inflamación Aguda: Dinámica del Proceso

## 🌟 Cambios vasculares

Contracción de cel. endoteliales



↑ Permeabilidad vascular



Escape de líquido (del vaso a tej.subyacente)



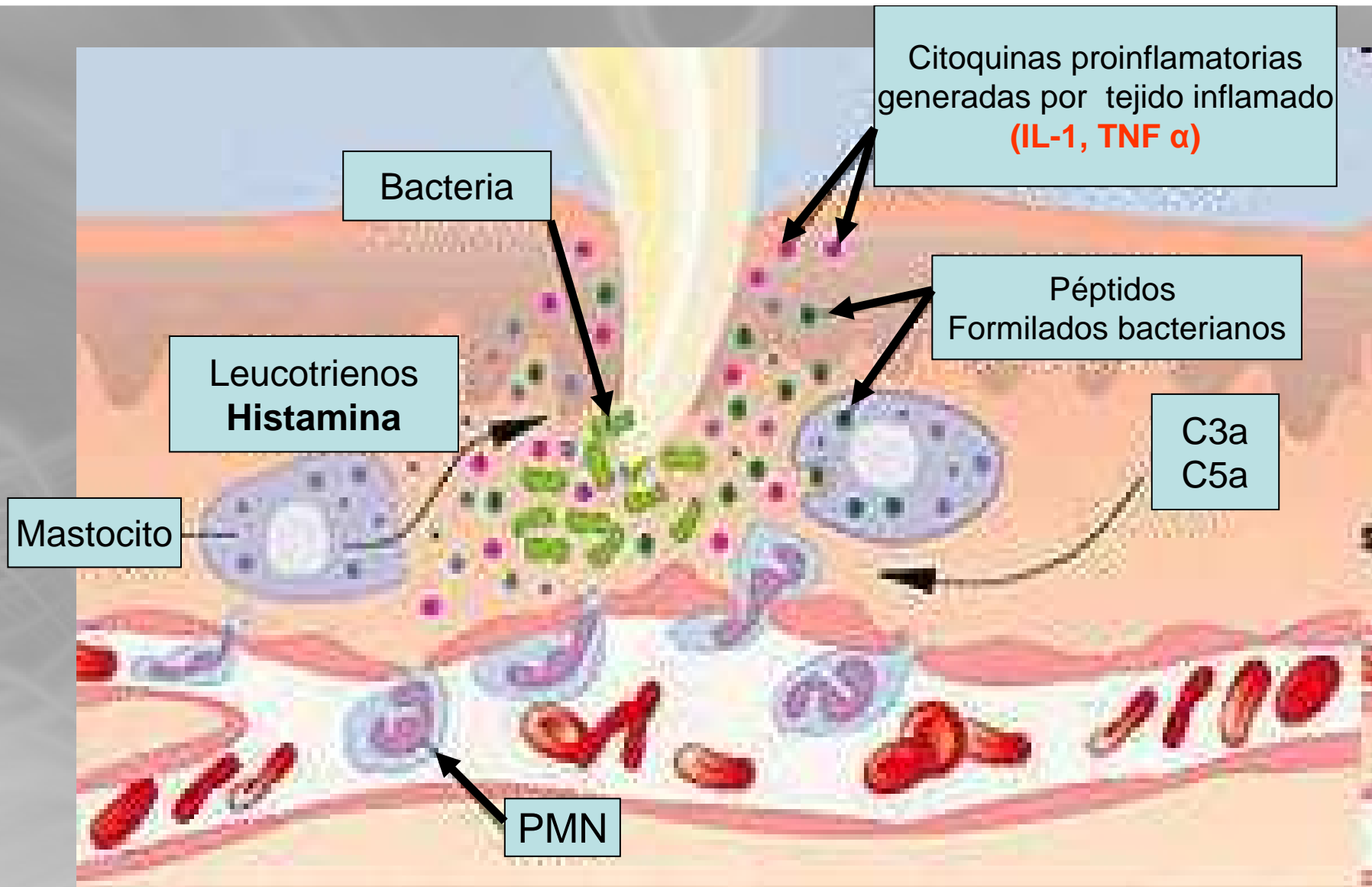
Hemoconcentración



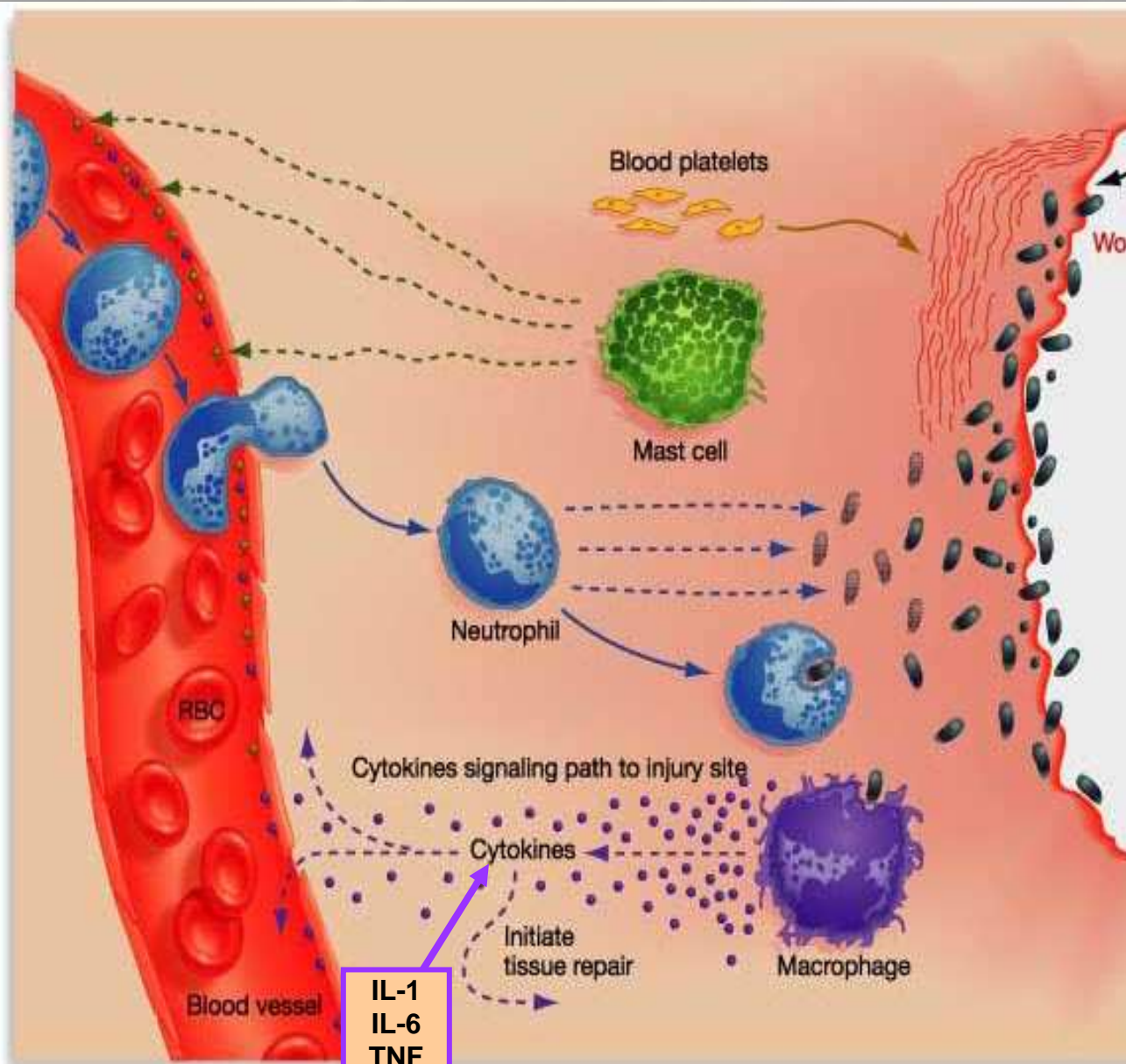
Enlentecimiento del flujo sanguíneo



Marginación de leucocitos



Ante la invasión de un microorganismo y contacto con células epiteliales, éstas se activan y producen citocinas y quimiocinas; Los fagocitos neutrofilos responden a las quimiocinas y migran de la sangre al tejido inflamado



1. Bacteria and other pathogens enter wound.

2. Platelets from blood release blood-clotting proteins at wound site.

3. Mast cells secrete factors that mediate vasodilation and vascular constriction. Delivery of blood, plasma, and cells to injured area increases.

4. Neutrophils secrete factors that kill and degrade pathogens.

5. Neutrophils and macrophages remove pathogens by phagocytosis.

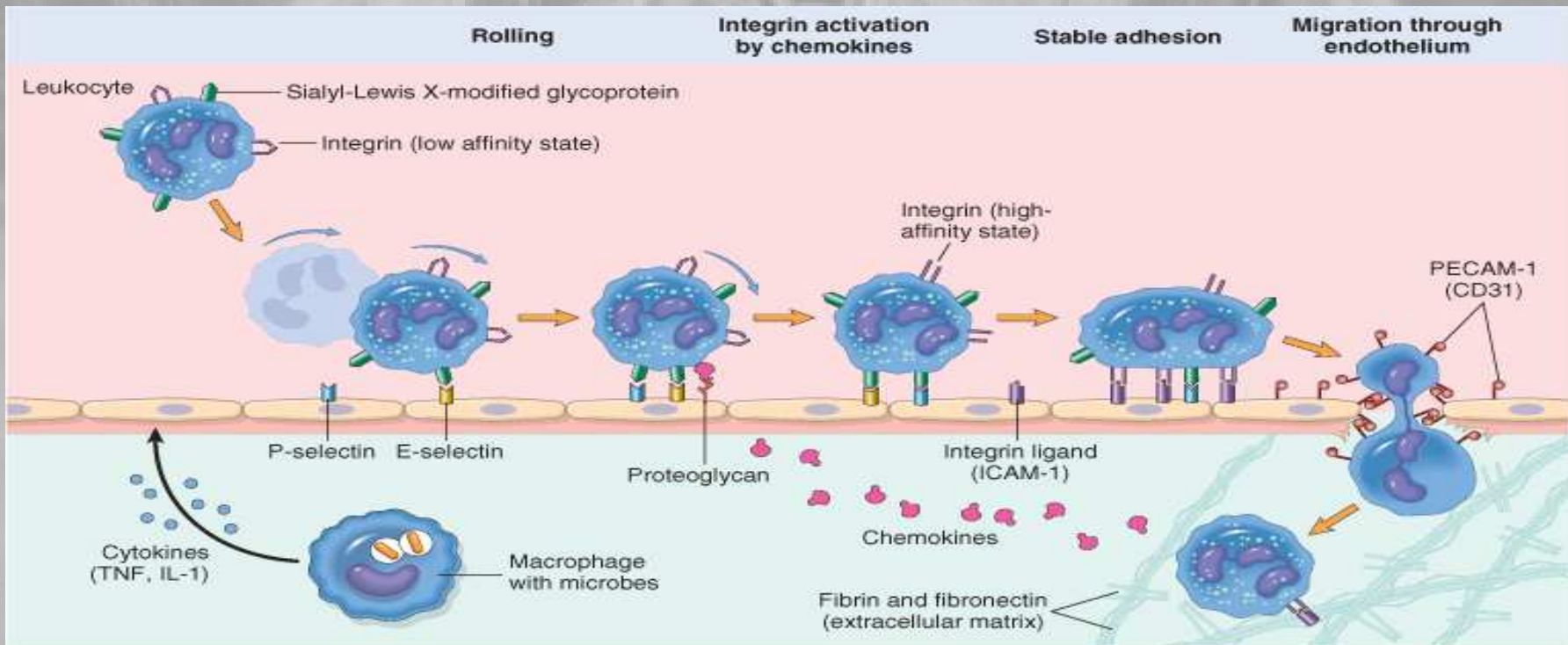
6. Macrophages secrete hormones called cytokines that attract immune system cells to the site and activate cells involved in tissue repair.

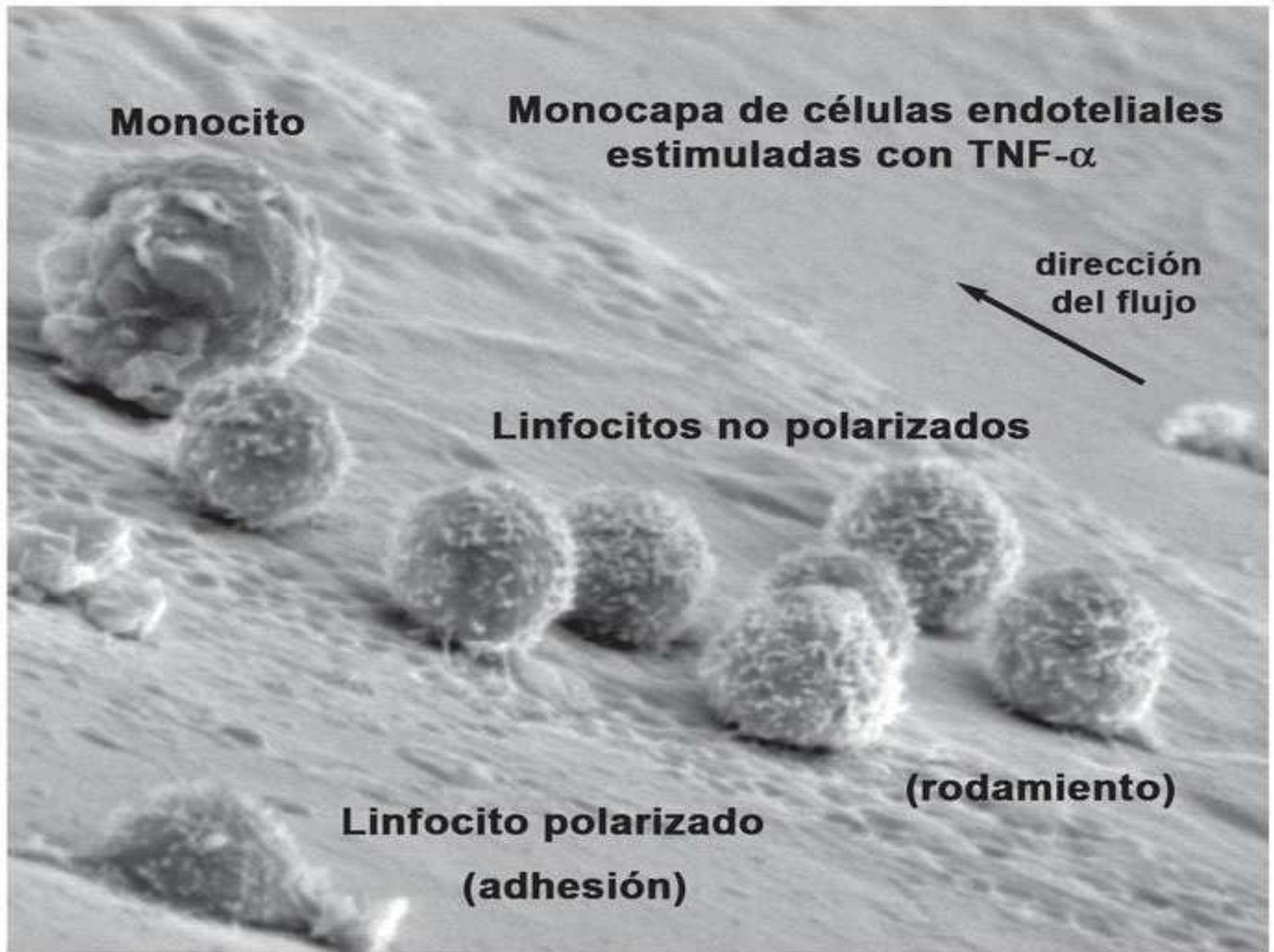
7. Inflammatory response continues until the foreign material is eliminated and the wound is repaired.

# Cascada de Adhesión y Extravasación Leucocitaria

## Etapas:

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





# Rolling

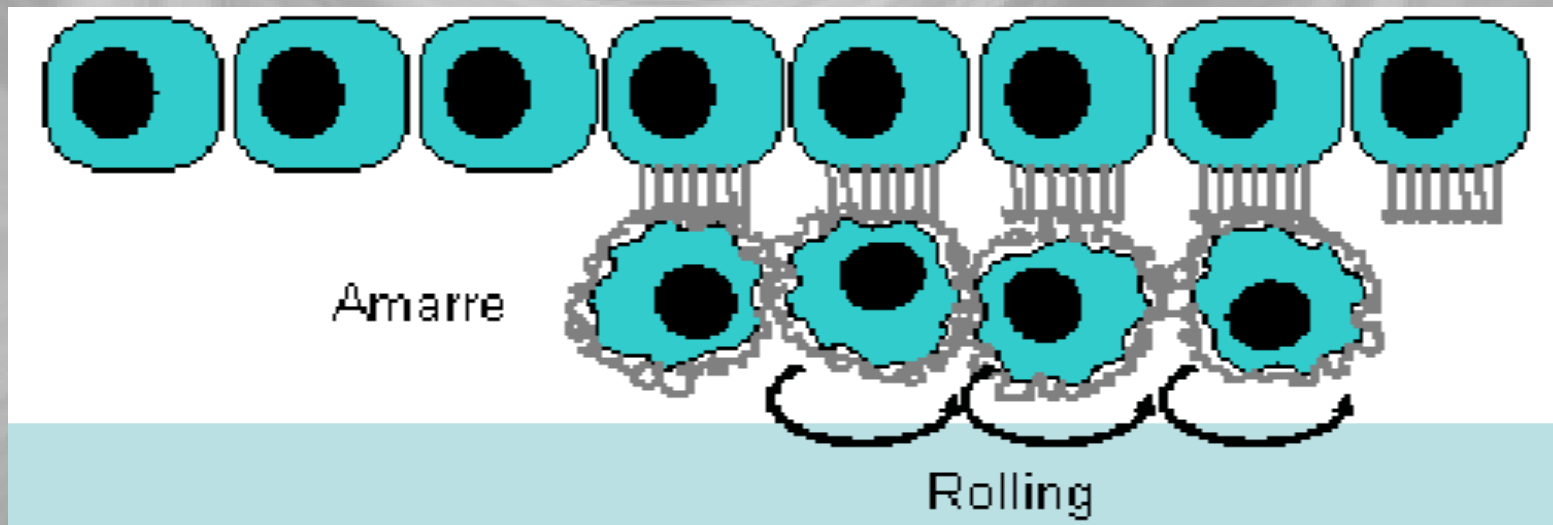
- Mediado por **Selectinas**

**P-selectina (endotelio) → PSL-1 (NØ)**

**L-selectina (NØ) → Ligando endotelial glicosilado**

**E-selectina (endotelio) → ESL-1 (NØ)**

(Estimulado  $\text{TNF}\alpha, \text{IL-1}$ )



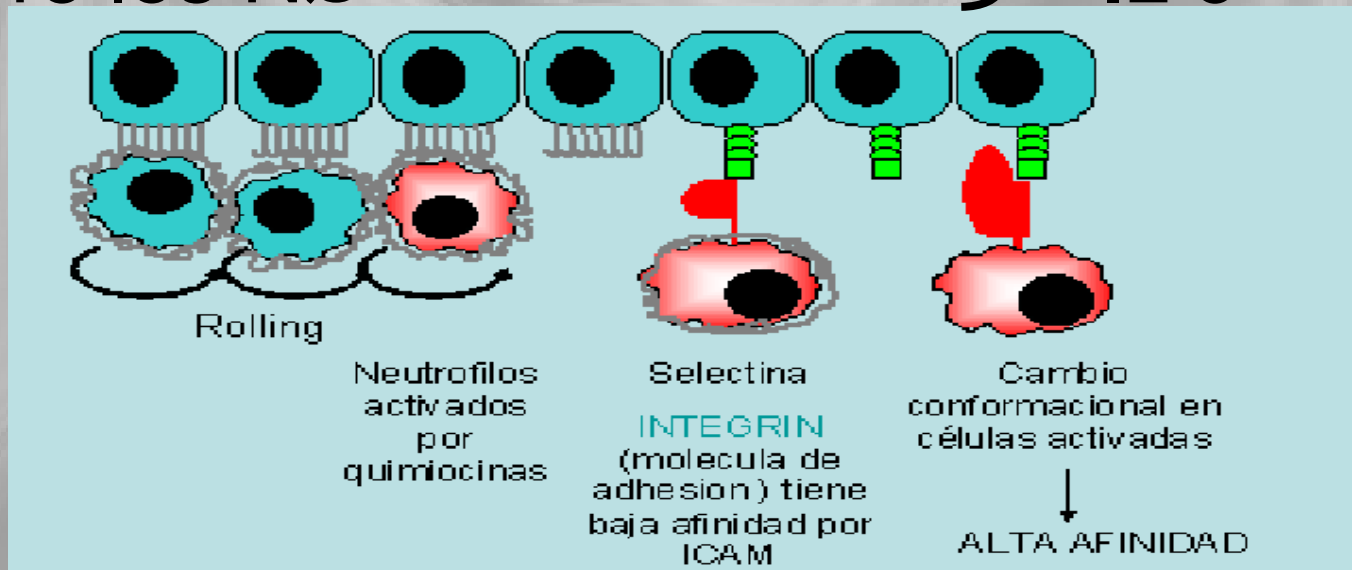
# Adherencia Estable

- Mediado por **Integrinas**

**LFA-1, Mac-1**  $\longrightarrow$  **ICAM-1,2 y VCAM-1**  
(en el NØ) (Ligandos en el endotelio)

- Estímulos del Endotelio sobre los NØ

} PAF  
IL-8



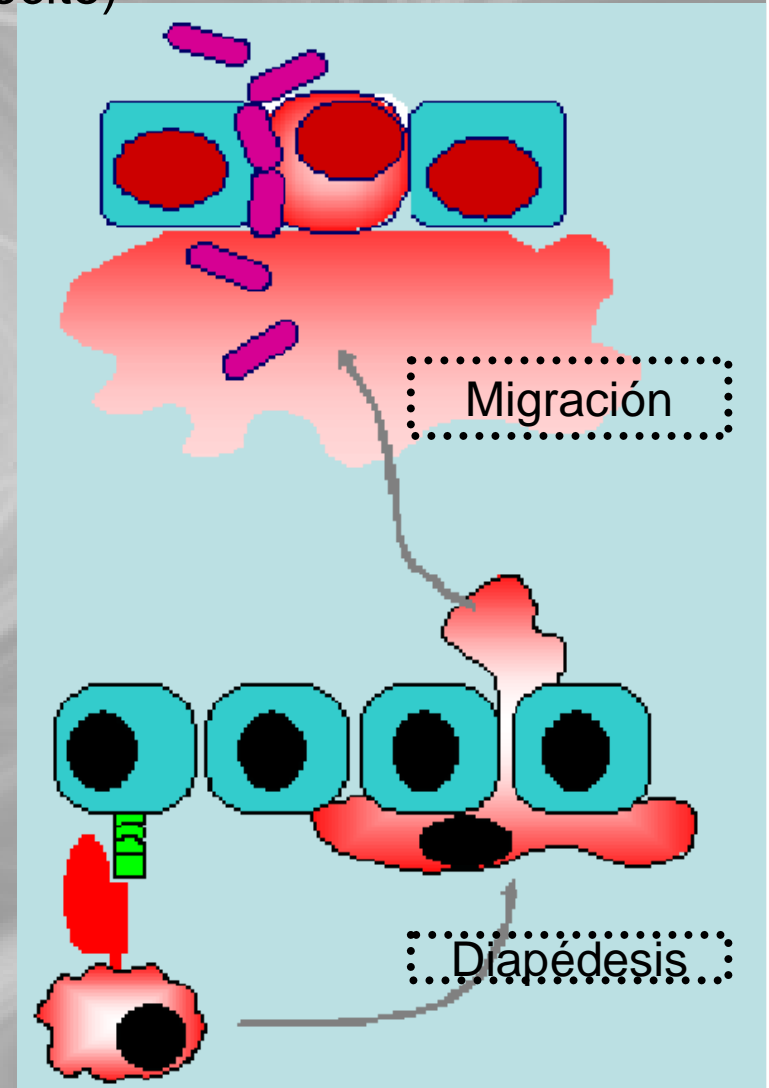
# Diapédesis y Migración

Diapédesis involucra :

- PECAM-1, CD-99 (endotelio y leucocito)
- Quimioattractante: C5a, LTB4, PAF, IL-8, Péptidos formilados

Migración:

- Integrinas  $\beta 1$  y  $\beta 2$
- Fibrinógeno y Fibronectina  
(Prot. de la matriz extracelular)

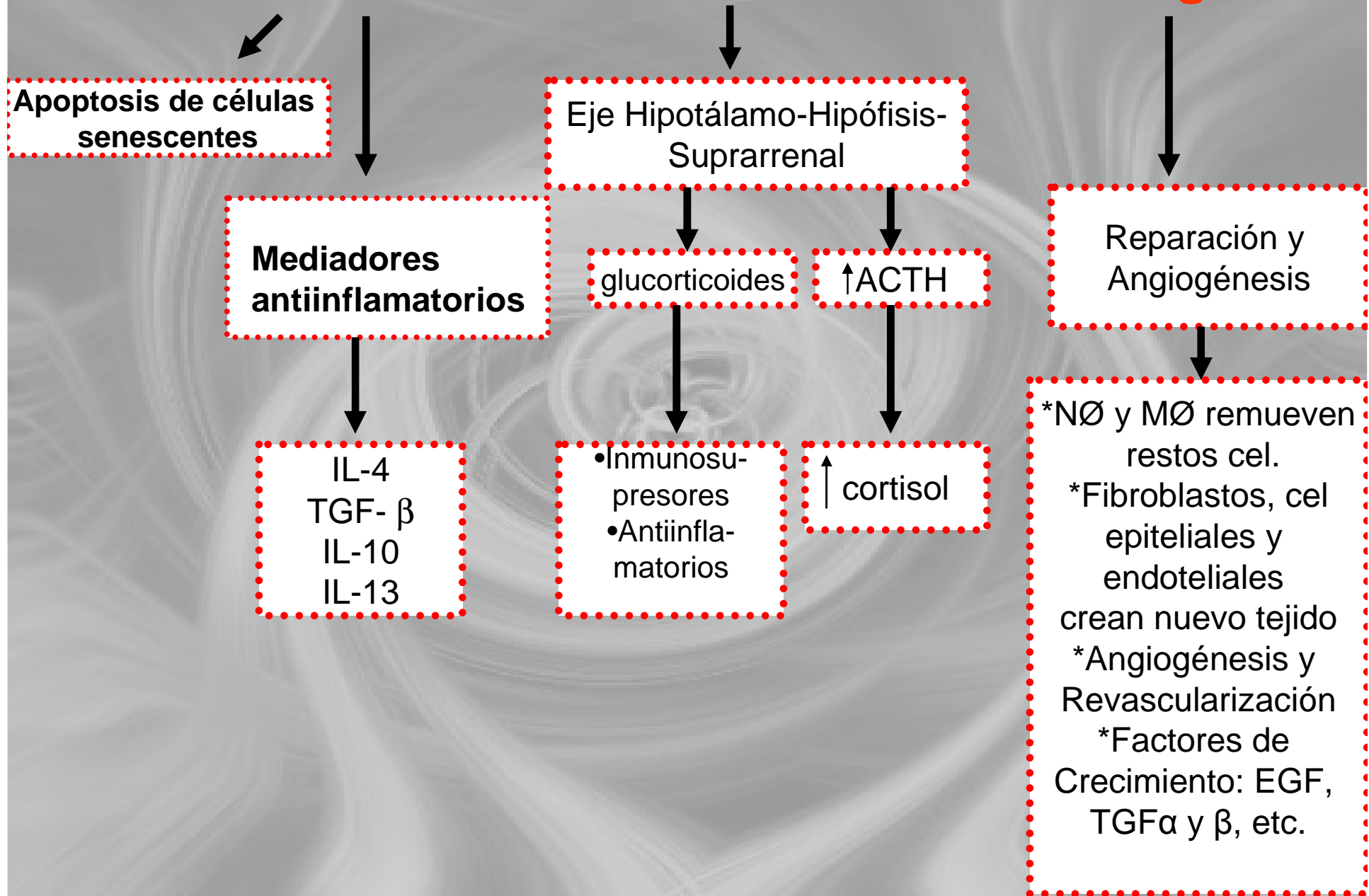




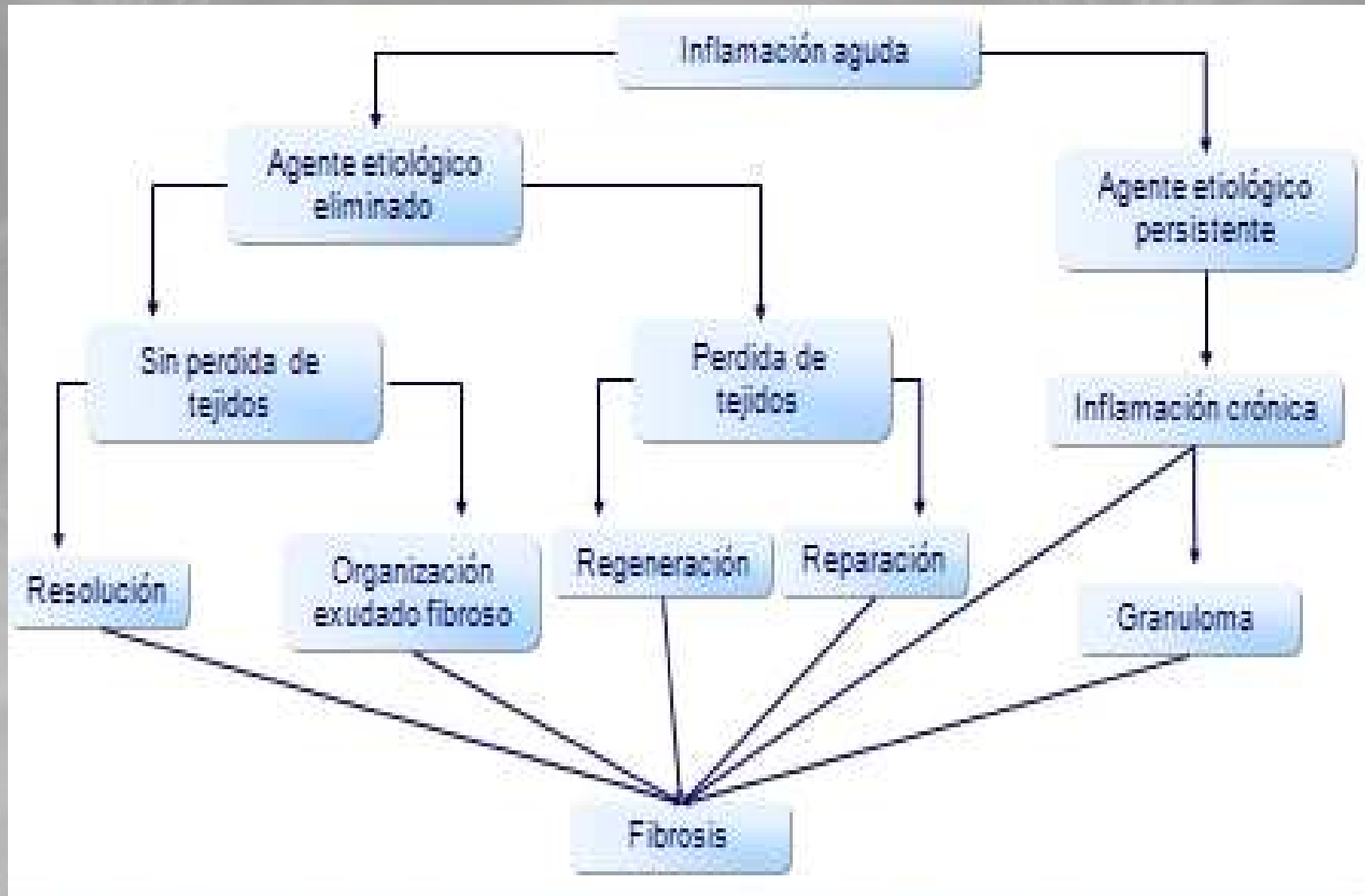
# Resolución del Proceso Inflamatorio

- Eliminación del agente infeccioso por fagocitosis
- Disminución progresiva del reclutamiento de PMNs:
  - Cambio del patrón de citocinas secretadas por los tejidos y leucocitos infiltrantes: IL-1 $\alpha$ , IL-1Rs, TNF- $\alpha$  Rs, IL-4, IL-10, IL-13
  - Retorno progresivo de las CE a su estado de reposo
  - Inactivación de quimioattractantes por enzimas específicas o por vía de endocitosis mediada por receptor
- Apoptosis y fagocitosis de leucocitos apoptóticos:
  - Si fagocita el macrófago a través de receptor  $\alpha_v \beta_3$  induce disminución de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-12
  - Si fagocita la DC a través de receptor  $\alpha_v \beta_6$  induce aumento de IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-10

# Resolución del Proceso Inflamatorio Agudo



# Evolución del Proceso Inflamatorio

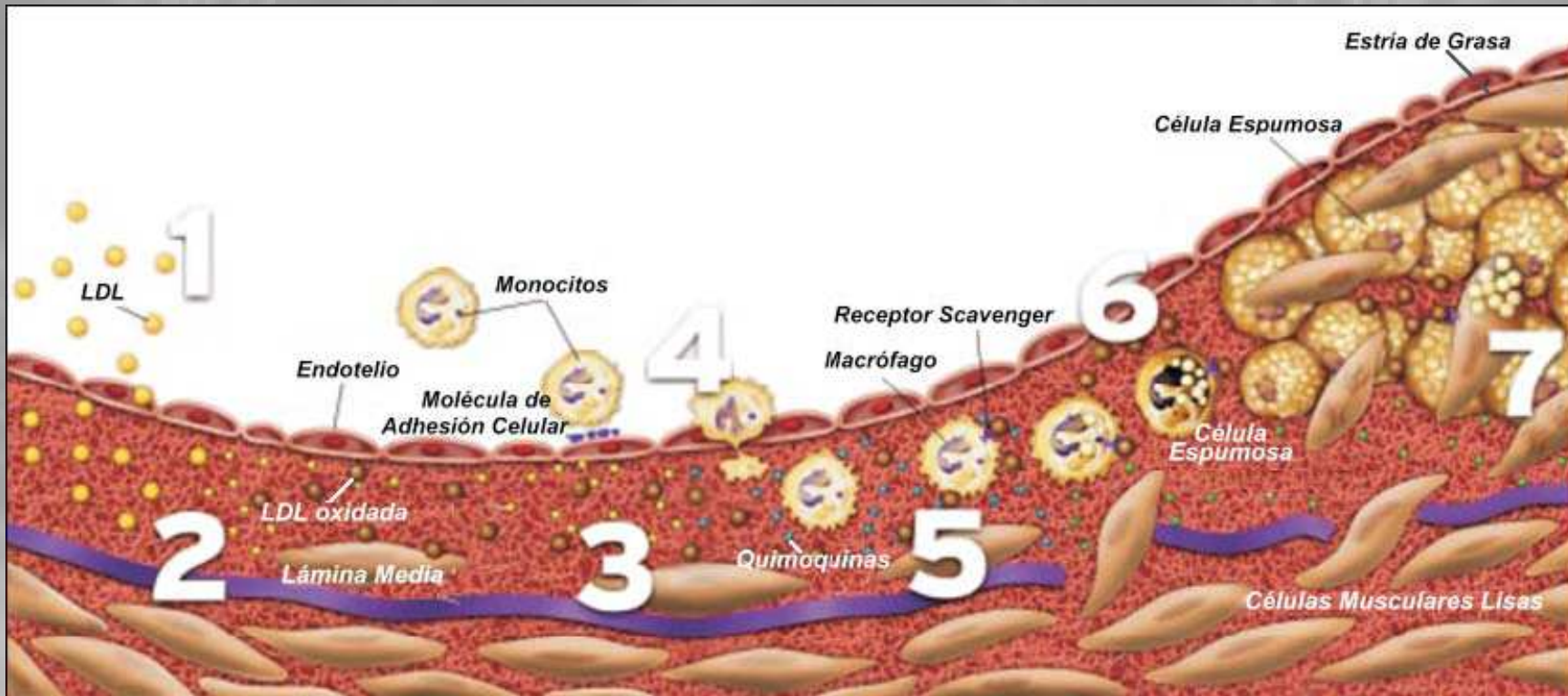




# ATEROESCLEROSIS

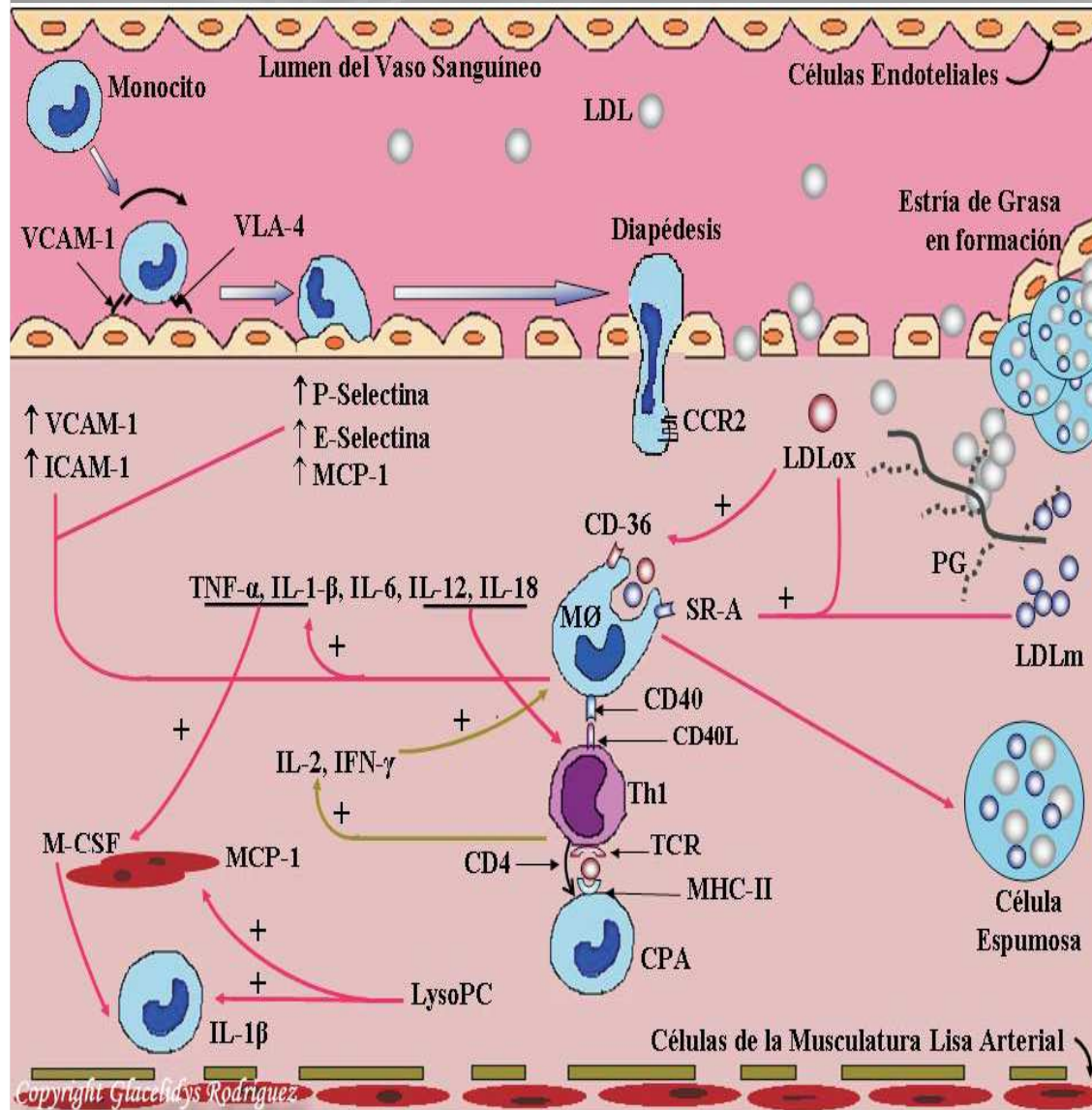
www.ck12.org

# Etapas de formación de la placa Ateromatosa



- (1 y 2) Entrada de las lipoproteínas hacia el subendotelio y posterior modificación.
  - (3 y 4). Liberación de factores de crecimiento y citoquinas que promueven la diapédesis de monocitos adicionales hacia la íntima y su diferenciación en macrófagos.
  - (5 y 6) Formación de células espumosas debido a la internalización de lipoproteínas modificadas y oxidadas.
  - (7.) Establecimiento de la Estría de grasa, debido a la acumulación de células espumosas.
- Modificado de Faxon y col. (173).

# Rol del Sistema Inmune en la Aterogénesis

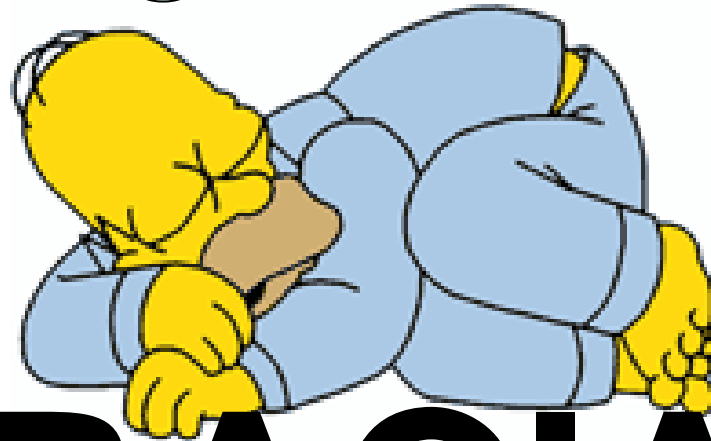


Disfunción endotelial y formación de la estría de grasa. Las LDL al entrar en la íntima arterial establecen asociaciones con los proteoglicanos (PG) y sufren modificaciones (LDLm) que promueven su fagocitosis por macrófagos (MØ), quienes ingresan por diapédesis, en respuesta a estas lipoproteínas, gracias a la asociación de la integrina de su superficie celular (VLA-4) y la Molécula 1 de Adhesión Vascular (VCAM-1). La internalización de LDLm en MØ se realiza a través del receptor Scavenger clase A (SR-A) y clase B (CD36) en el caso de las LDL oxidadas (LDLox), promoviendo la producción del Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- $\alpha$  e Interleuquina (IL)-1 que actúan sinérgicamente en la secreción de IL-6 y en la activación de células musculares lisas, quienes a su vez son capaces de producir el Factor Estimulador de Colonias de Macrófagos (M-CSF) y promover la diferenciación de monocitos dentro de la íntima vascular, estas células también son activadas por la Lisofosfatidilcolina (LysoPC) en cuanto a la producción de la proteína 1 quimioatrayente para monocitos (MCP-1). Los MØ también producen IL-12 e IL-18, inductores sinérgicos del Interferón (INF)- $\gamma$ , el principal promotor de la activación de los linfocitos T. Por otro lado, las células presentadoras de antígeno (CPA), procesan y despliegan a las LDLox como autoantígenos en el contexto del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase II (MHC-II), para su reconocimiento por los receptores de linfocitos T (TCR) sobre la superficie de las células T cooperadoras (Th) o CD4+. Las citoquinas secretadas por MØ, además promueven el aumento de moléculas de adhesión celular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1) y de selectinas, en células endoteliales, incrementando el reclutamiento de leucocitos y por ende la amplificación de la respuesta inflamatoria. La fagocitosis de altas concentraciones de LDLm y LDLox por parte de MØ, conlleva a su transformación en células espumosas, característica distintiva de las estrías de grasa, primera etapa en el establecimiento de la aterosclerosis.

# BIBLIOGRAFÍA

- Fainboim L., Geffner J. 5ª Edición. Ed. Panamericana, 2005.
- Varki A., Cummings R. D. Esko J.D y col. *Essential of Glicobiology* .2ª edición.
- *Rodríguez G, Mago N. y Rosa F. El papel de la inflamación en la aterogénesis. Invest Clin 50(1): 109 - 129, 2009.*
- **Harris E., McIntyre J., Prescott S. and Zimmerman G. The Leukocyte Integrins.** THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. Vol. 275, No. 31, Issue of August 4, pp. 23409–23412, 2000.
- Carlos T. and Harlan J. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *The Journal of The American Society of Hematology.* 1994 84: 2068-2101.
- Etzioni A., Doerschuk C. and Harlan J. Of Man and Mouse: Leukocyte and Endothelial Adhesion Molecule Deficiencies. *The Journal of The American Society of Hematology.* 1999 94: 3281-3288.
- [www.biochemsoctrans.org](http://www.biochemsoctrans.org)
- [bme.virginia.edu](http://bme.virginia.edu)
- [www.pharma.unibas.ch](http://www.pharma.unibas.ch)
- [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)
- [www.pubmedcentral.nih.gov](http://www.pubmedcentral.nih.gov)

CADHERINA  
INTEGRINAS  
IL-1      selectinas



**GRACIAS!!**