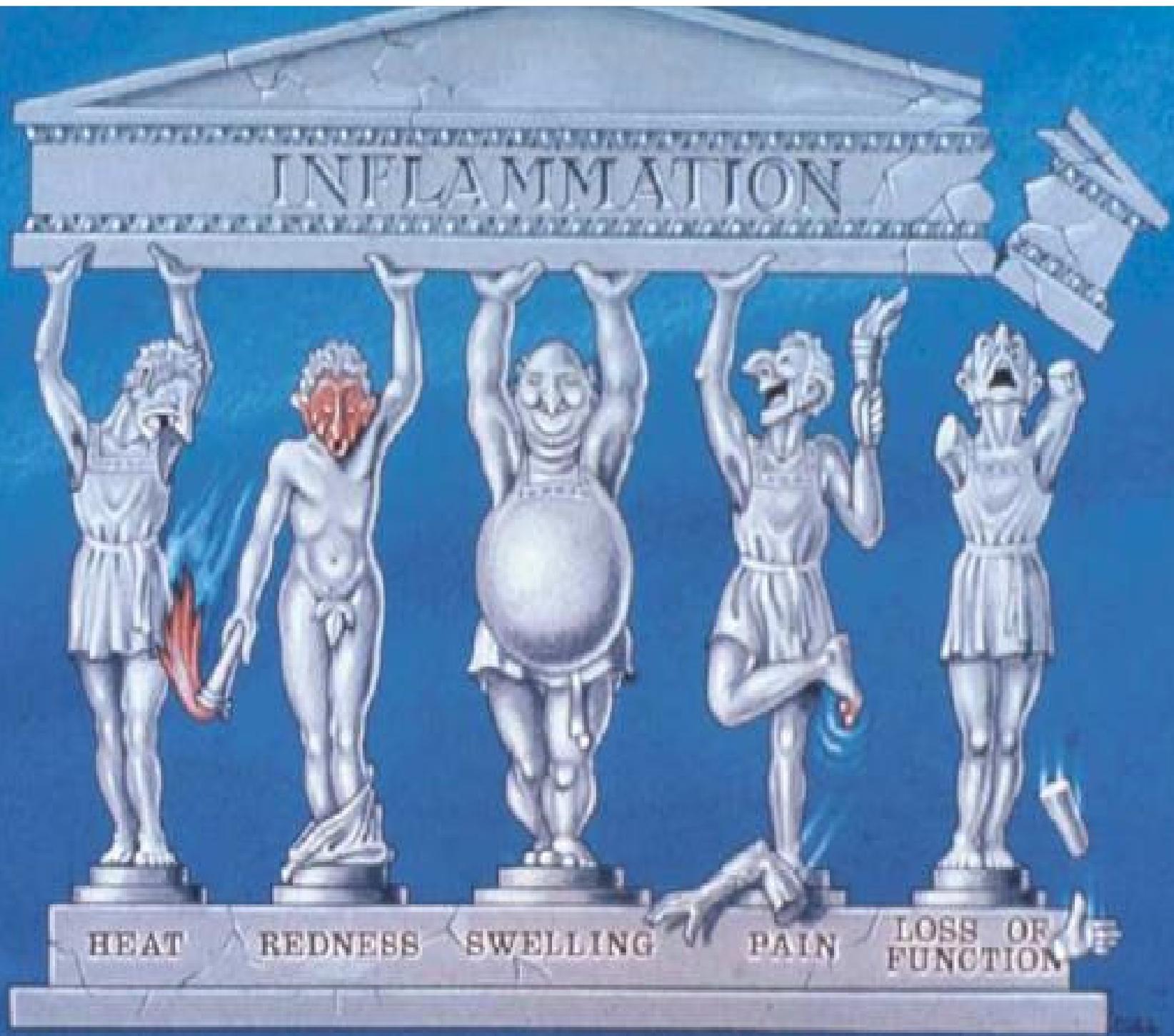


C  
A  
R  
O  
L  
I  
N  
A  
  
D  
I  
A  
Z



# 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*

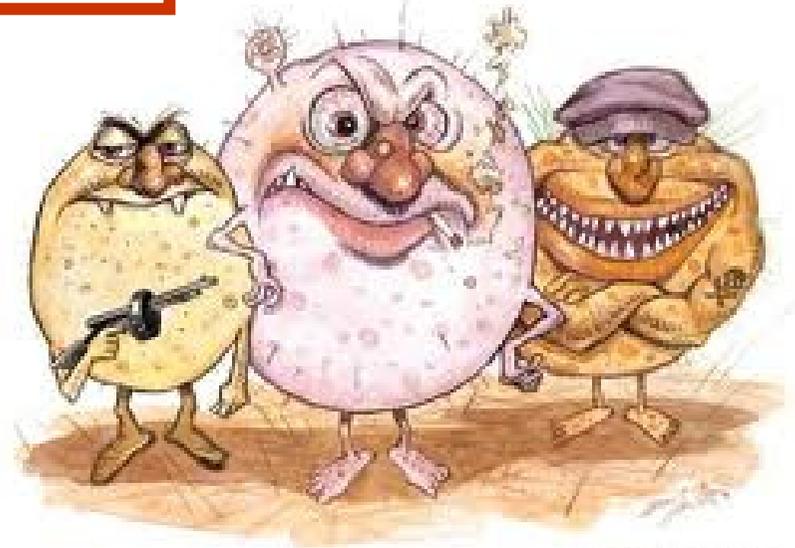
# AGENTE AGRESOR

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 /<br>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

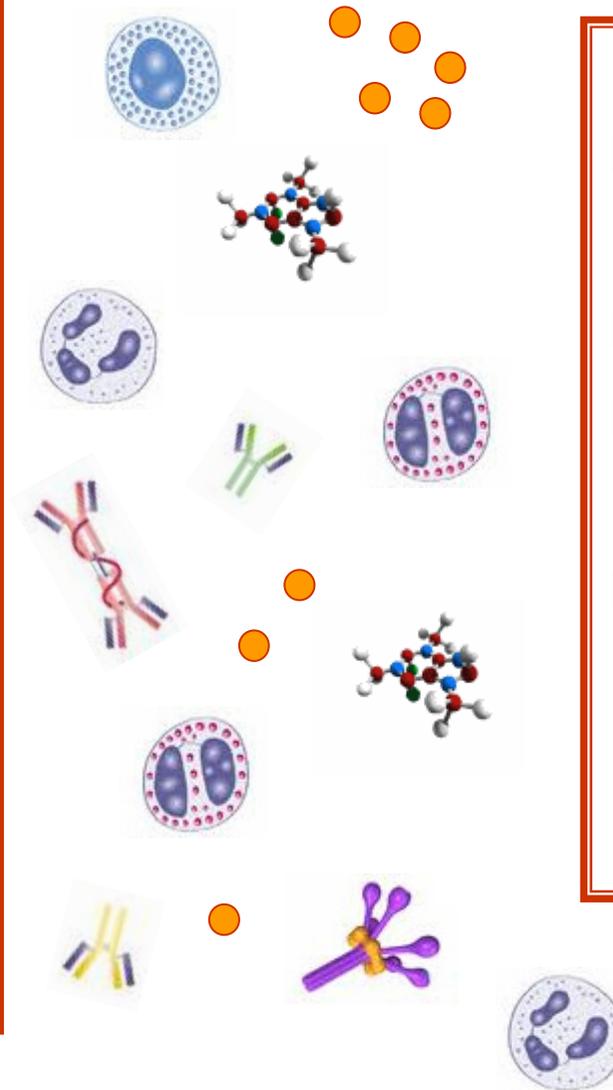
### ➤ Histamina

### ➤ 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

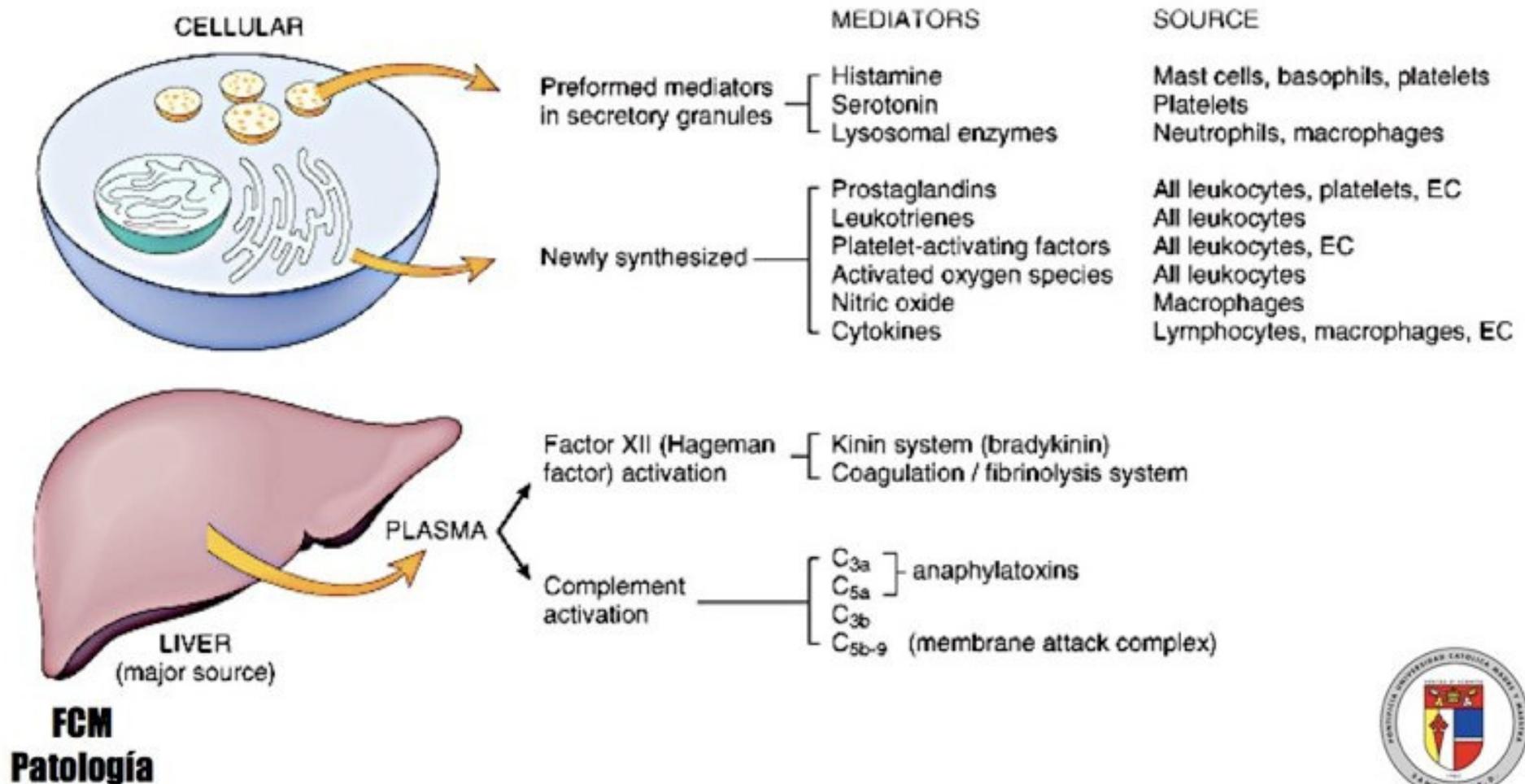
Monocitos y macrofagos

### ➤ Otras células

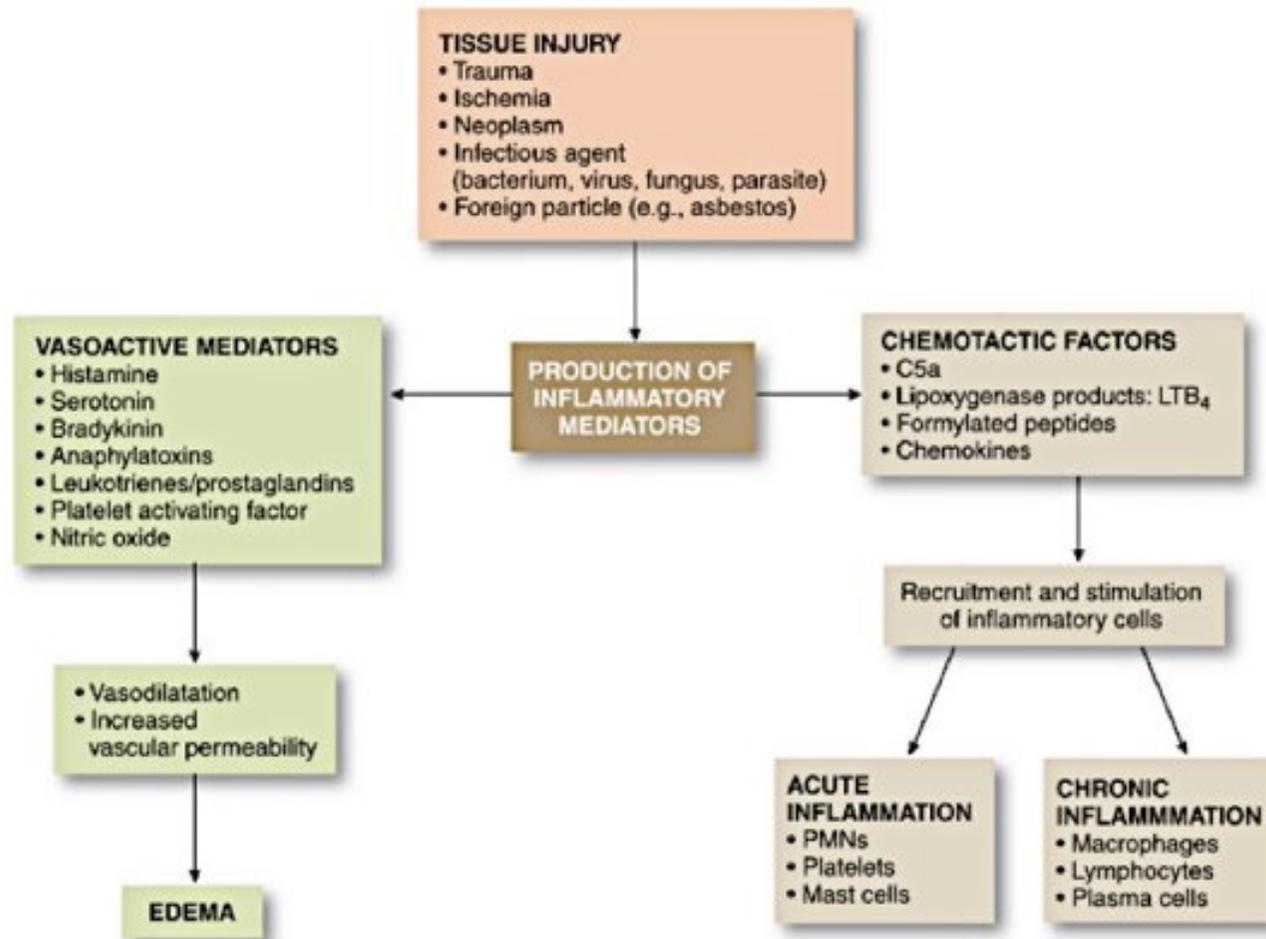
Fibroblastos

Plaquetas

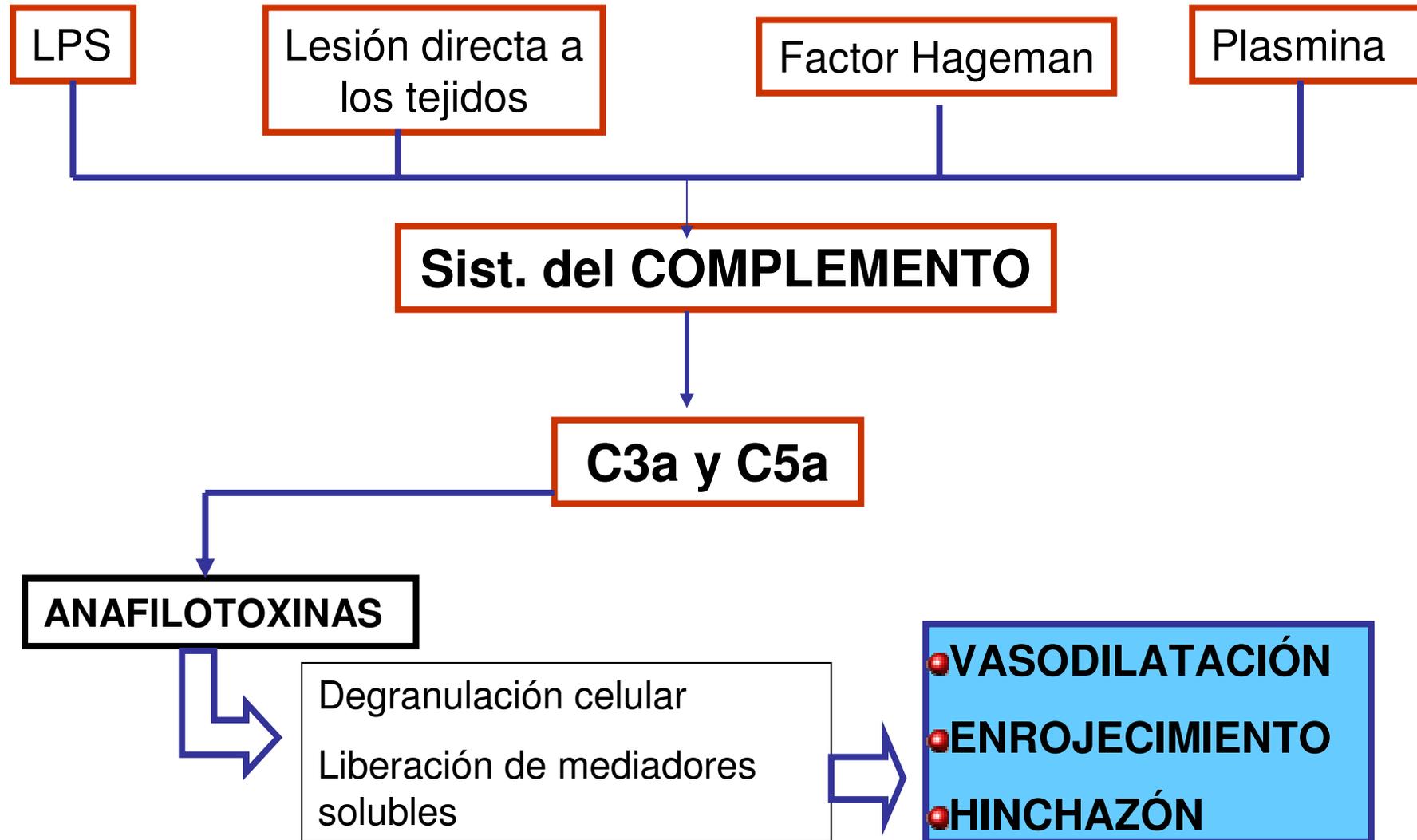
# Mediadores Químicos de la Inflamación



# Mediadores químicos de la Inflamación

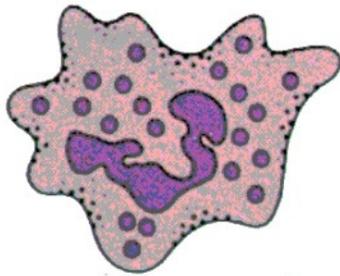


# Sistema del COMPLEMENTO

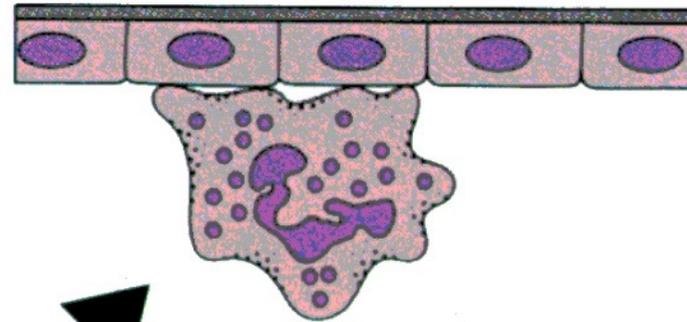


# **FUNCIONES de C5a**

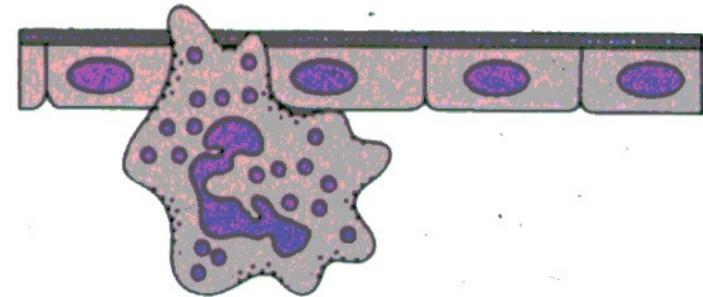
1. neutrophil activation



2. neutrophil adhesion



3. neutrophil emigration and chemotaxis



smooth muscle contraction and increased vascular permeability

5. mast cell degranulation

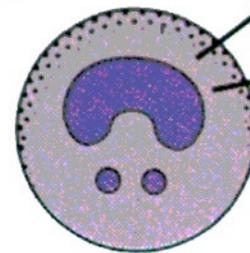


C5a

IL-1

IL-6

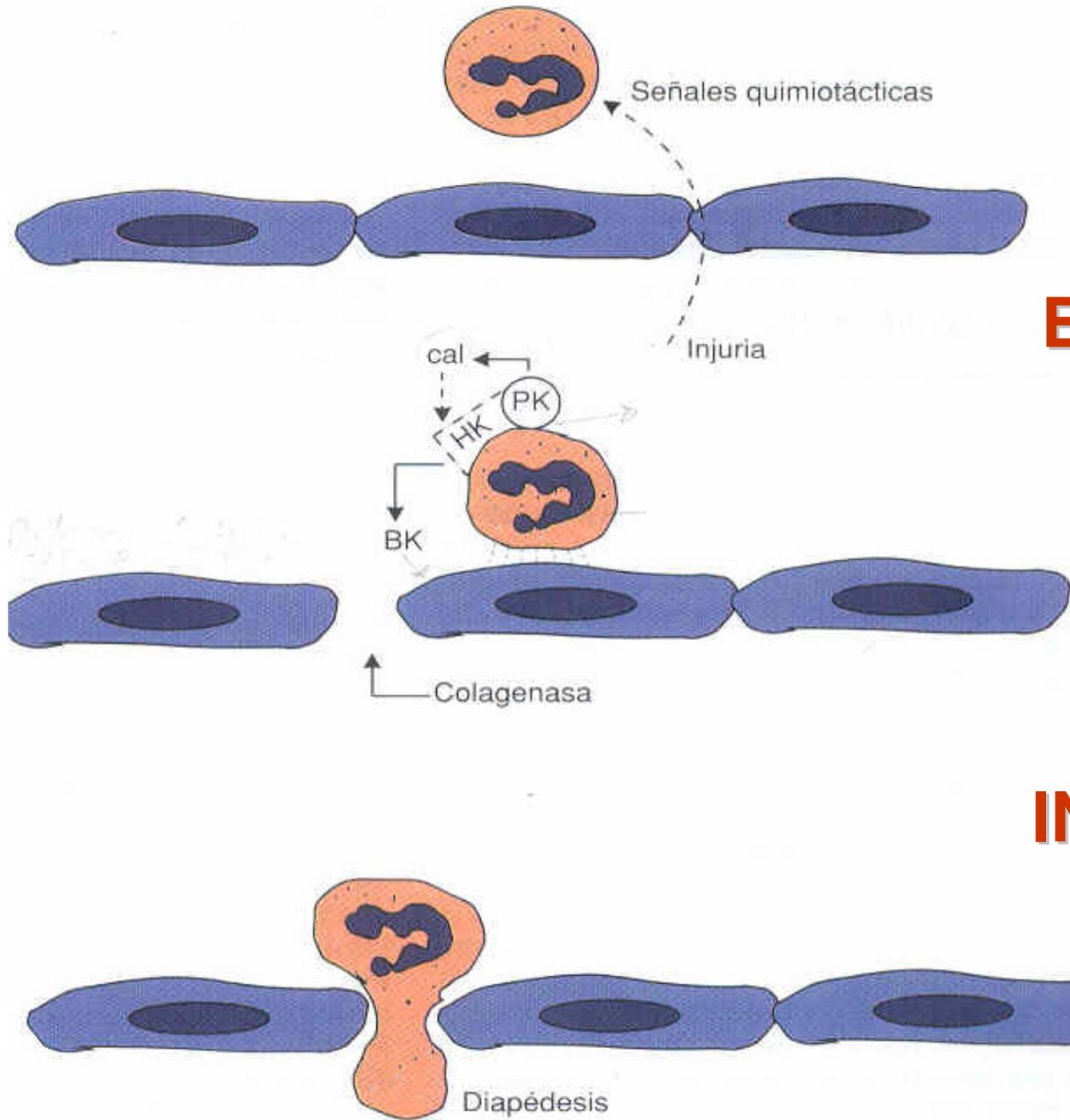
4. monocyte activation





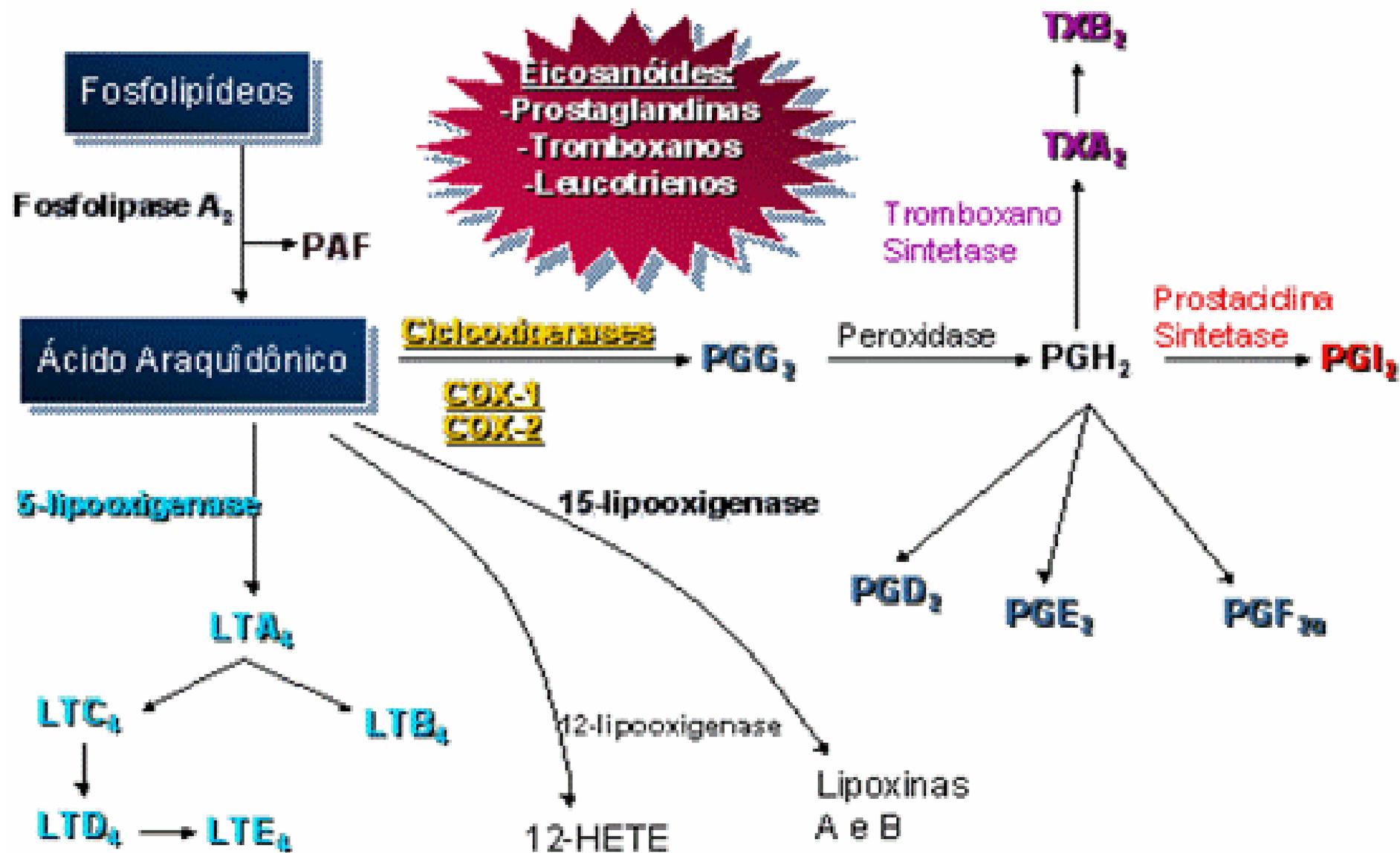
# Sistema de las Cininas

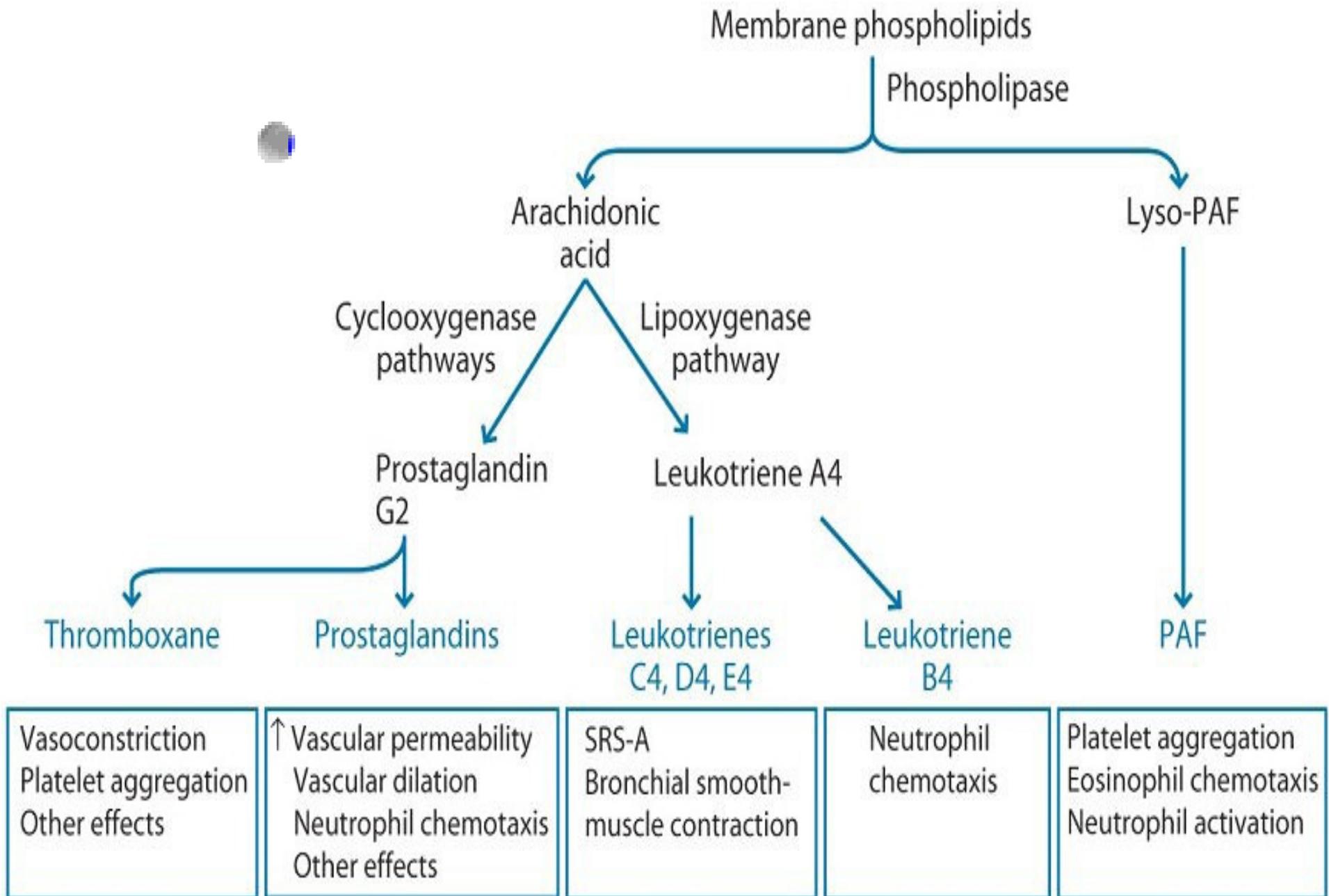
- Genera proteínas vasoactivas a partir de proteínas plasmáticas (cininógenos) por la acción de proteasas (calicreinas)
- Produce Bradicinina
- La bradicinina aumenta la permeabilidad vascular, produce vasodilatación y dolor
- Su acción es corta porque se inactiva por la cininasa y por la convertasa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



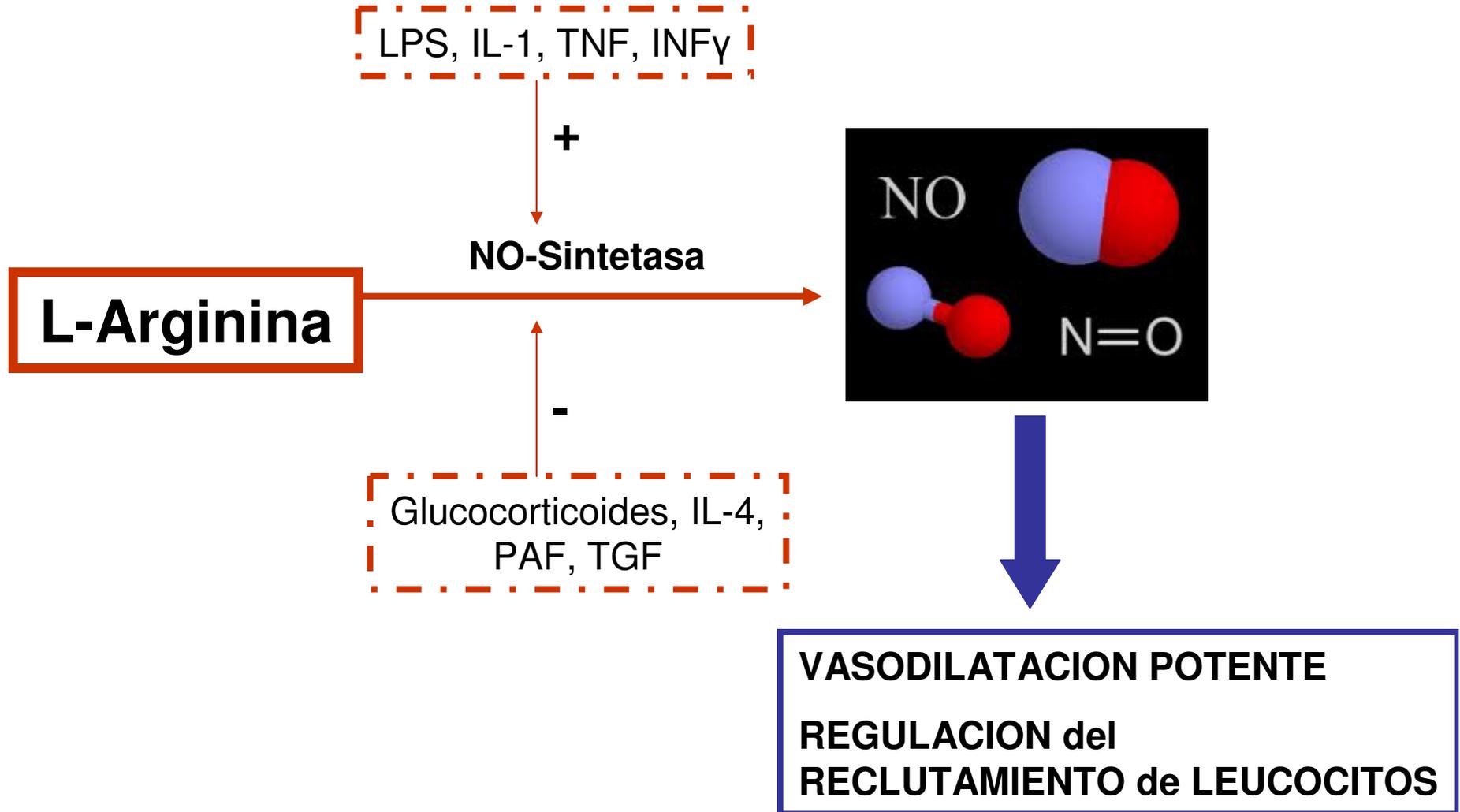
**BRADICININA**  
**y la**  
**MIGRACIÓN**  
**al TEJIDO**  
**INTERSTICIAL**

# MEDIADORES LIPÍDICOS





# OXIDO NITRICO



# Histamina

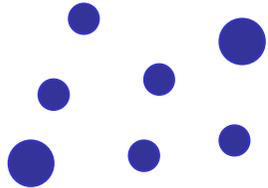
- Principalmente en mastocitos de tej conjuntivo cerca de vasos
- Tambien en basófilos y plaquetas intravasculares
- Liberación de los granulos:
  - | *Estímulo físico*
  - | *Reacciones inmunes con unión de Ac a mastocitos*
  - | *Anafilatoxinas (C3a y C5a)*
  - | *Proteínas liberadas por leucocitos*
  - | *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>

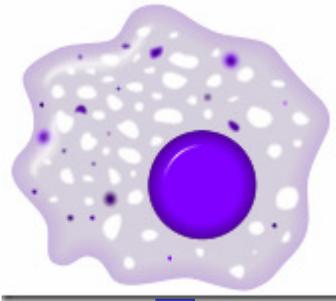


HISTAMINA

↑ 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**



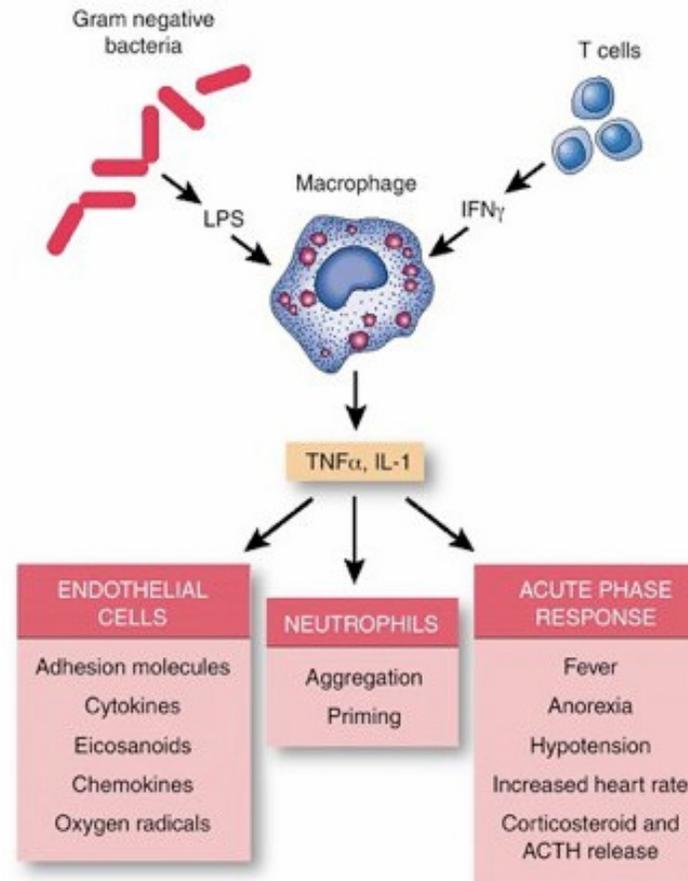
Movilización de Neutrófilos

**HIPÓTALAMO**

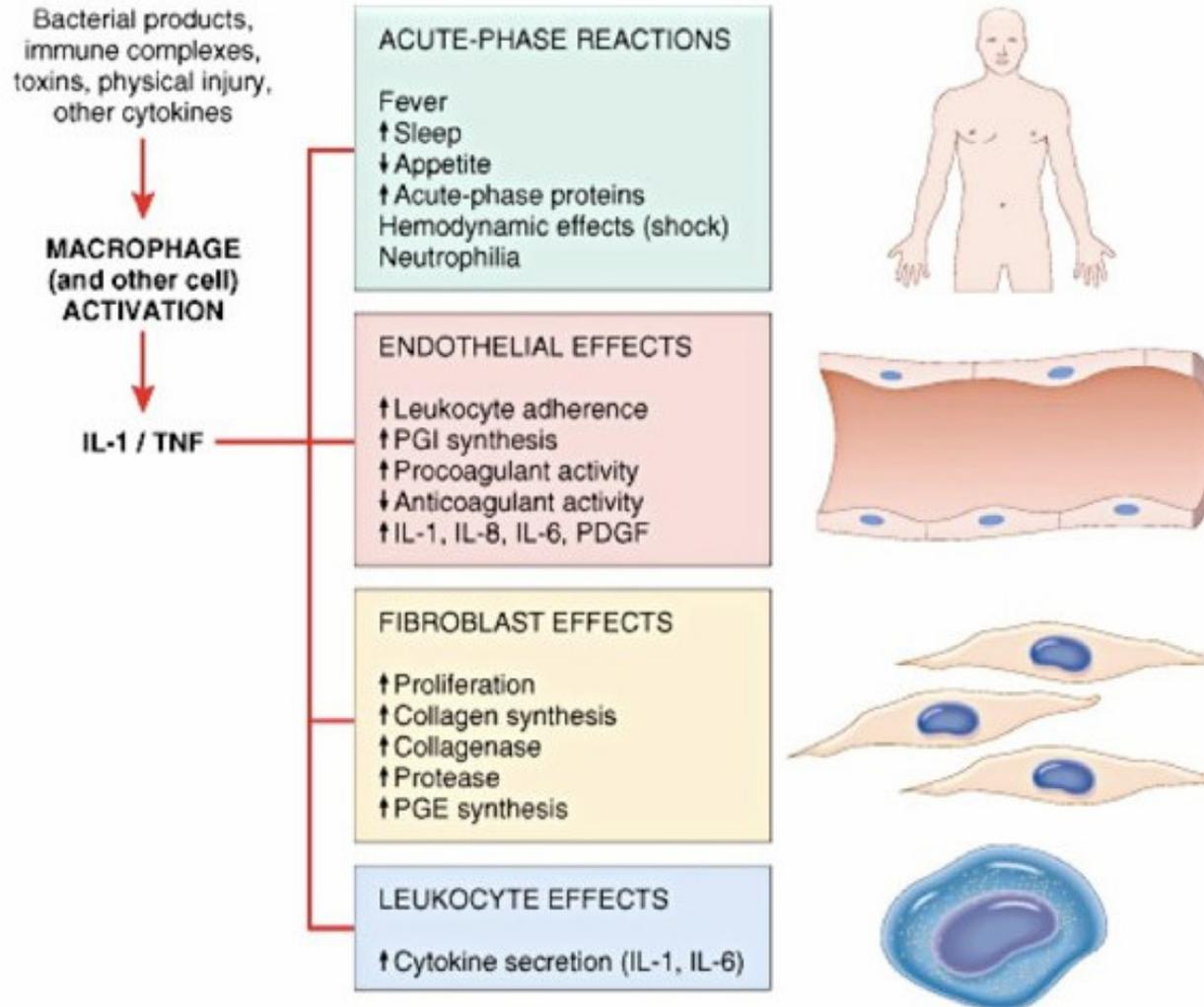


Aumento de la temperatura corporal

# Efectos de IL-1 y TNF



# Efectos de IL-1 y TNF



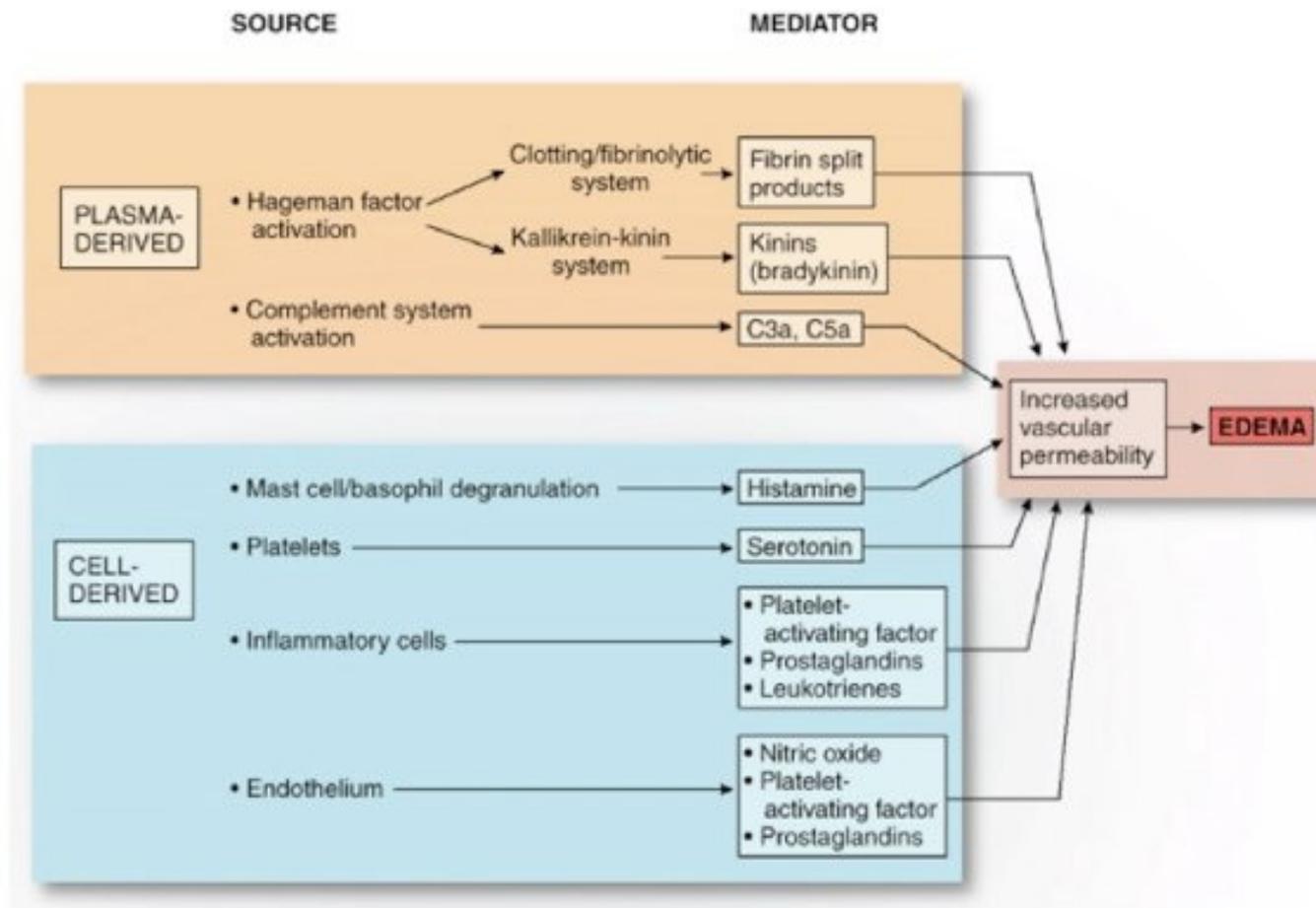
# Quimoquinas

## ● 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

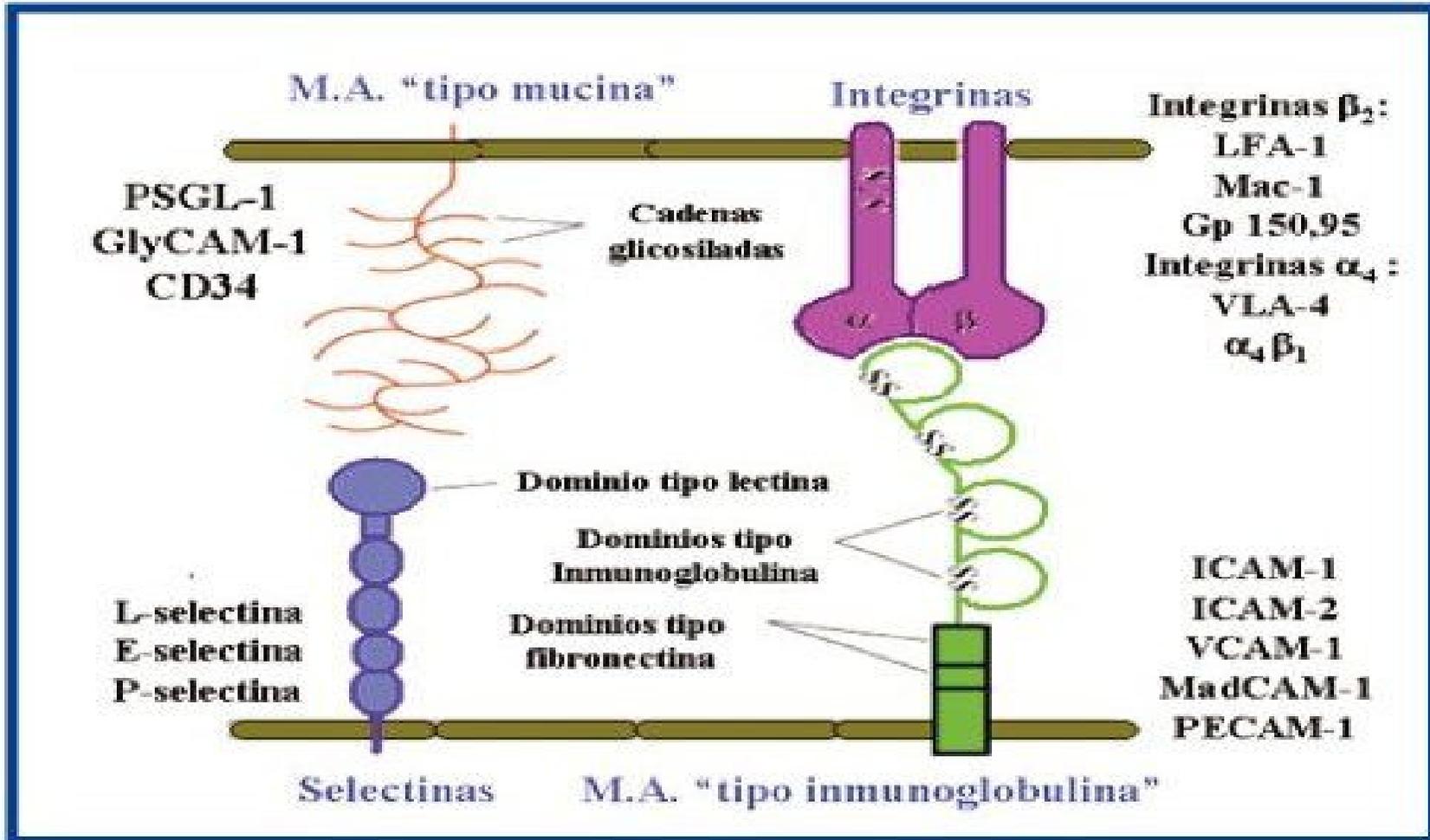


# MOLÉCULAS de ADHESIÓN

- ❖ 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:

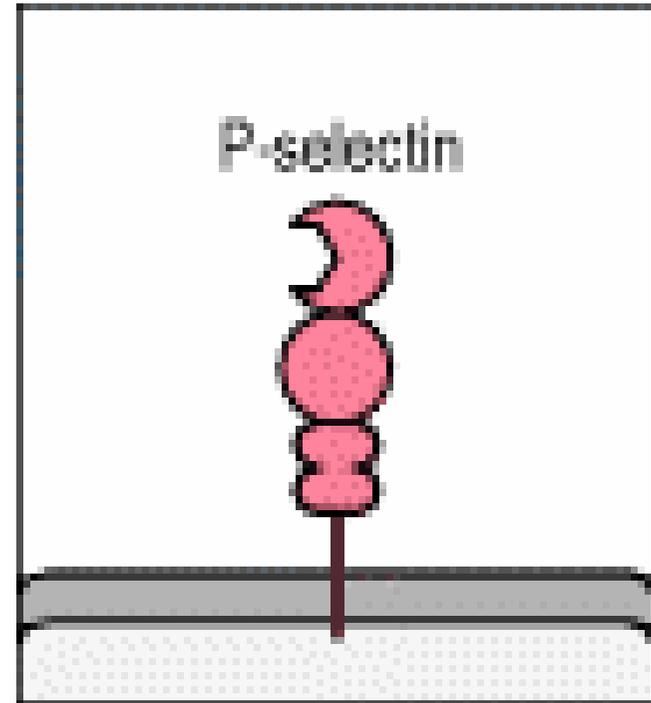
- Dominio extracelular lectina tipo C
- Porción transmembrana
- Porción citoplasmática corta

## ✿ Clasificación:

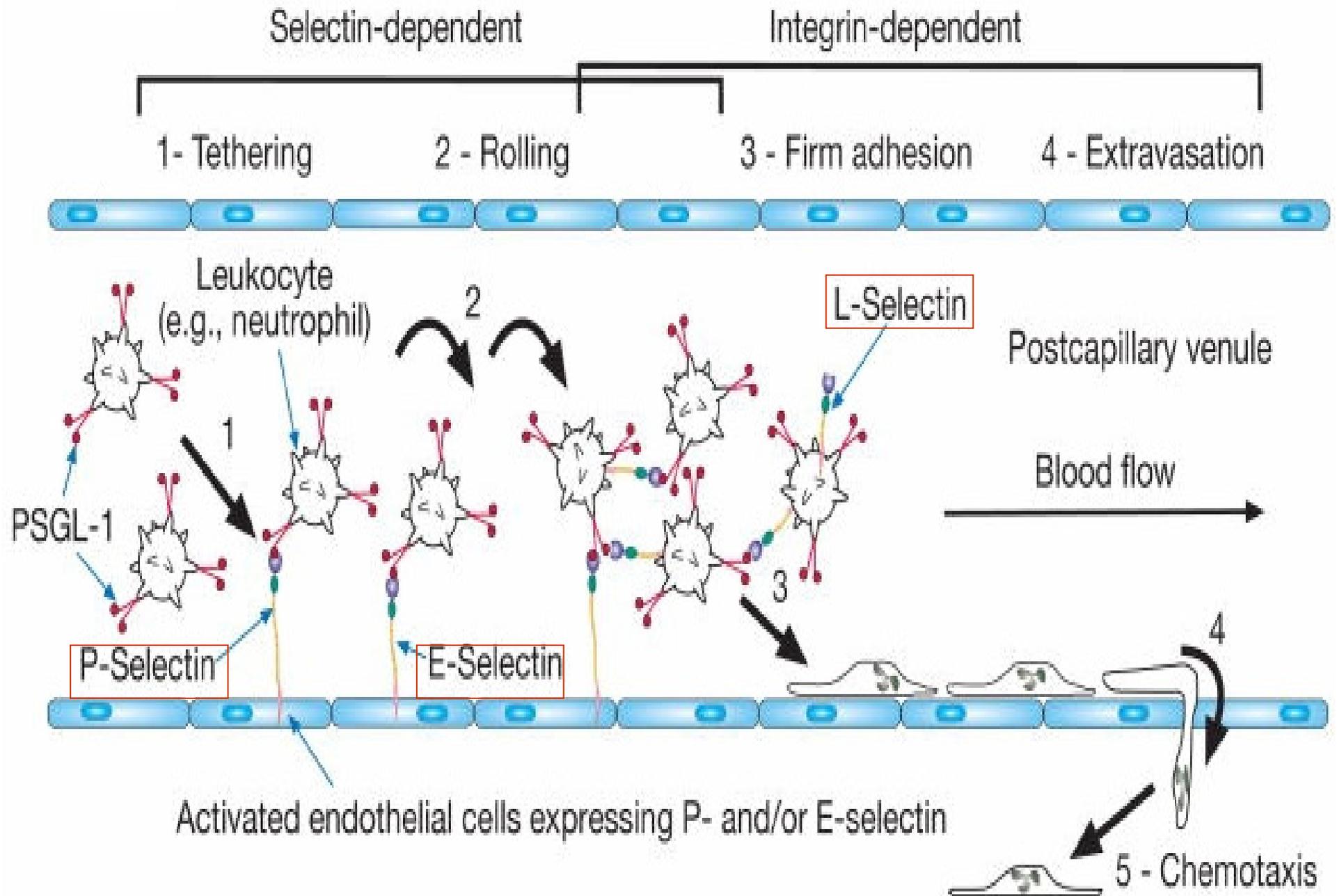
- L-selectinas
- E-selectinas
- P-selectinas

## ✿ Ligandos:

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



| <b>Tipo de Selectina</b> | <b>Nombre alterno</b>       | <b>Distribución</b>                     | <b>Contra receptor</b>   | <b>Regulación</b>   |
|--------------------------|-----------------------------|---|--|---|
| E-selectina (CD62-E)     | ELAM-1                      | Endotelio activado                      | Sialil Lewis X (CD15s)<br>Sialil Lewis A, L-selectina<br>LFA-1, CD66, ESL-1<br>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<br>Mel-14 Ag | Leucocitos en reposo                    | E-selectina, P-selectina<br>GlyCAM (PNAd), CD34<br>MAdCAM-1, PSGL-1<br>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)<br>Lewis X (CD15), PSGL-1<br>L-selectina, PNAd  | Expresión aumentada por trombina, histamina, PAF, C5a, LPS, ROIs                  |



# L-SELECTINA

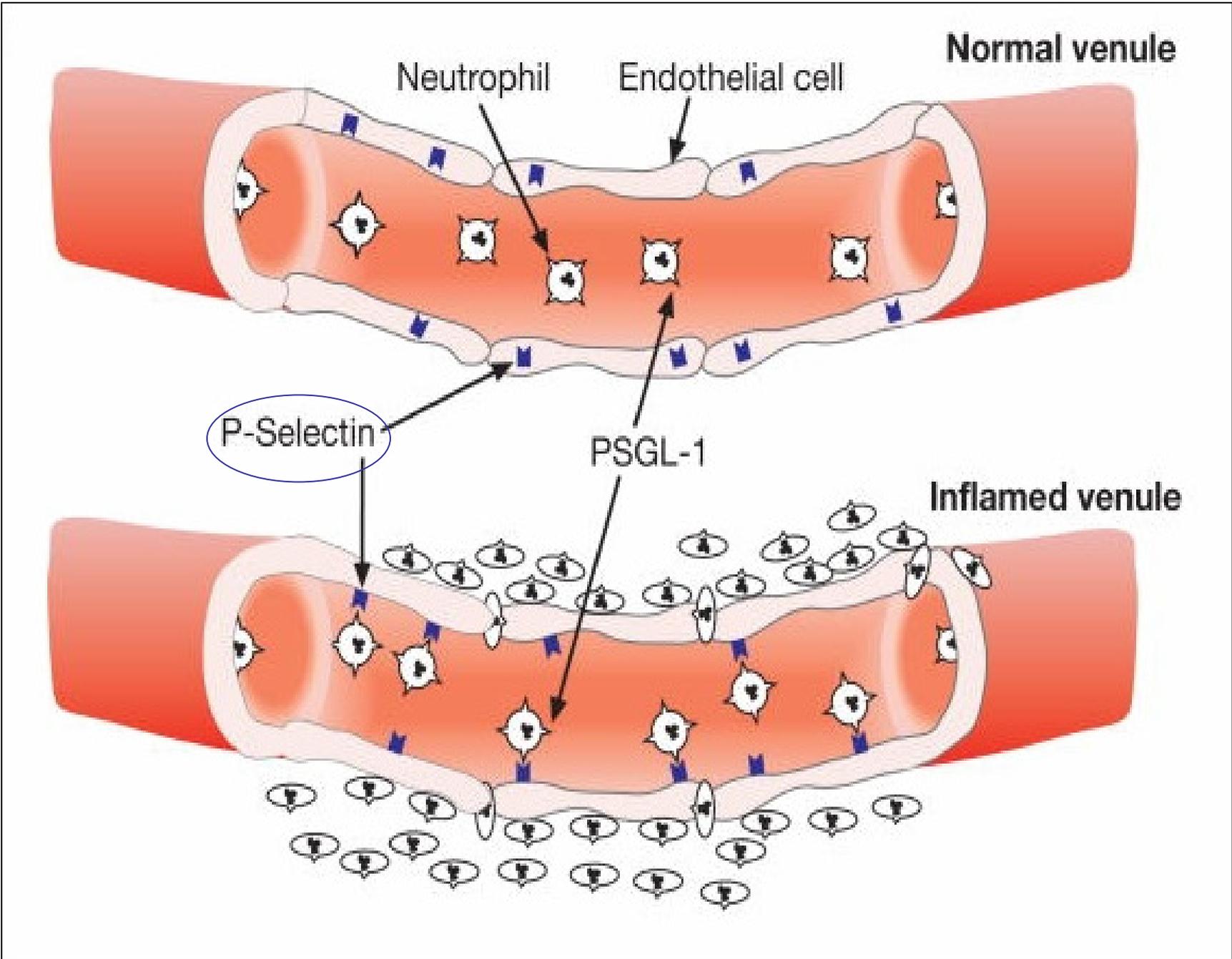
- ⓐ Expresada por leucocitos: NEUTRÓFILOS, monocitos y eosinófilo
- ⓐ Para una óptima función requiere cambio de afinidad y el dominio citoplasmático intacto.
- ⓐ Los NEUTRÓFILOS exhiben una pérdida reversible de L-selectina después de la activación celular, resultado de una endoproteólisis. Se genera 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

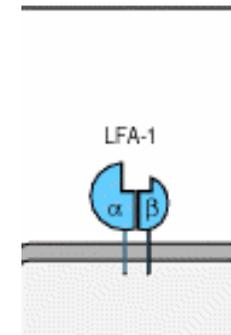
- ④ Se acumula en gránulos  $\alpha$  de las plaquetas y cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales.
- ④ Es movilizada a la superficie por: trombina, histamina, fragmentos del complemento, radicales libres del oxígeno y citocinas.
- ④ Presenta una forma soluble activa en suero, aunque en menor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

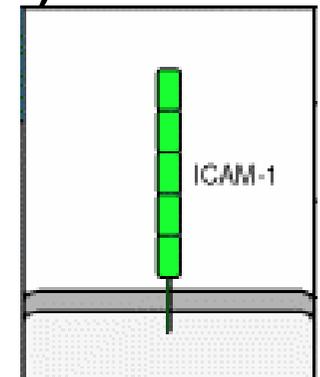
| Tipo de Integrinas | Nombre alterno                               | Subunidades | Distribución tisular  | Contra-receptor  | Regulación  |
|--------------------|--|-------------|---|--|---|
| <b>b1 (CD29)</b>   |  |             |   |  |   |
| VLA-1              | CD49a/CD29                                   | 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

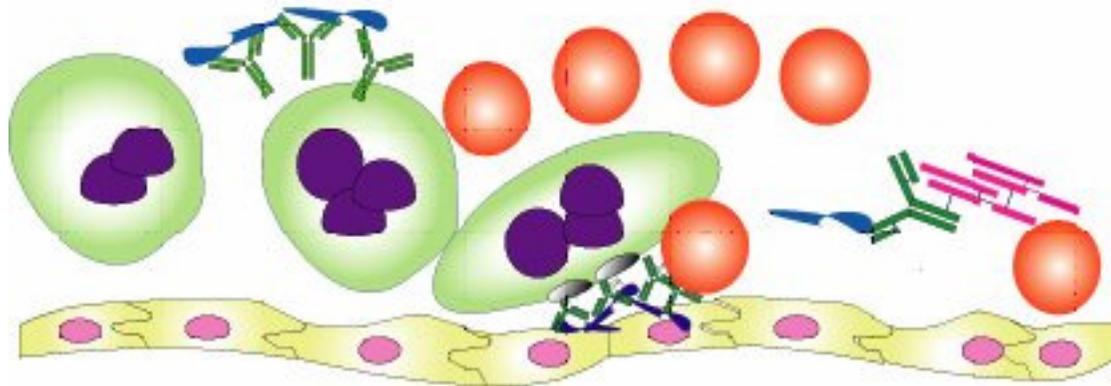
- ④ Proteínas que tienen uno a más dominios extracelulares homólogos a las inmunoglobulinas.
- ④ Son de expresión constitutiva e inducible.
- ④ Se dividen en:
  - Tipo C1: reconocimiento antigénico (Rc. de linfocitos B y T, anticuerpos y CMH)
  - Tipo C2: proteínas de adhesión y fijadoras de complemento.



| 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)

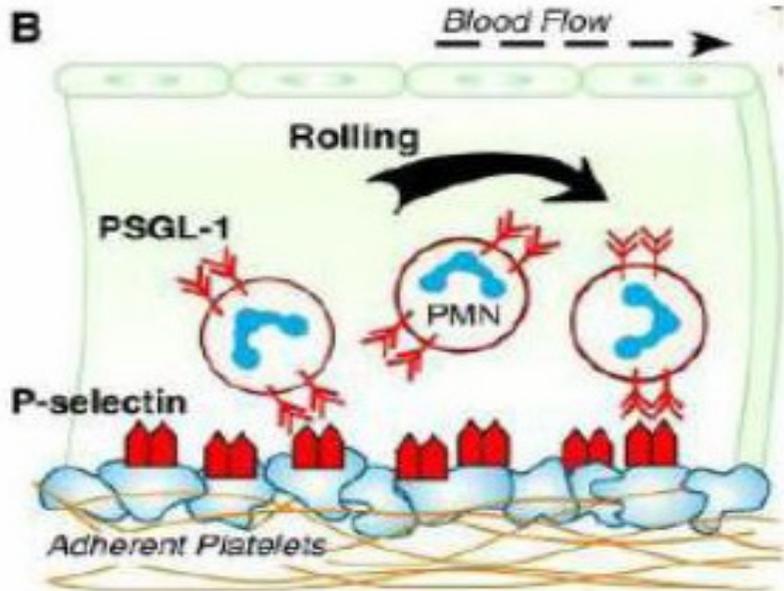
PSGL-1

L-Selectina (Neutrófilos)

Endotelio

E-Selectina

Neutrófilos



# ADHESIÓN ESTABLE

## INTEGRINAS

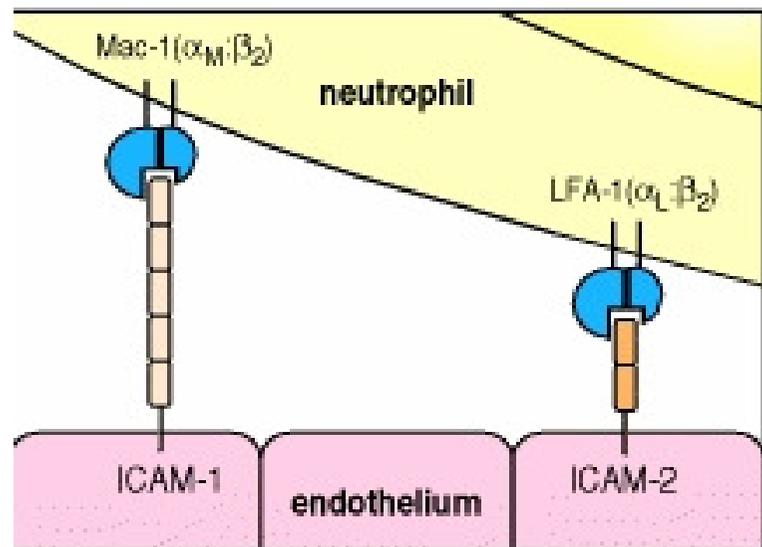
LFA-1  
Mac-1  
(Neut.)

baja afinidad

Cambio  
conformacional

alta afinidad

VCAM, ICAM  
(endotelio)

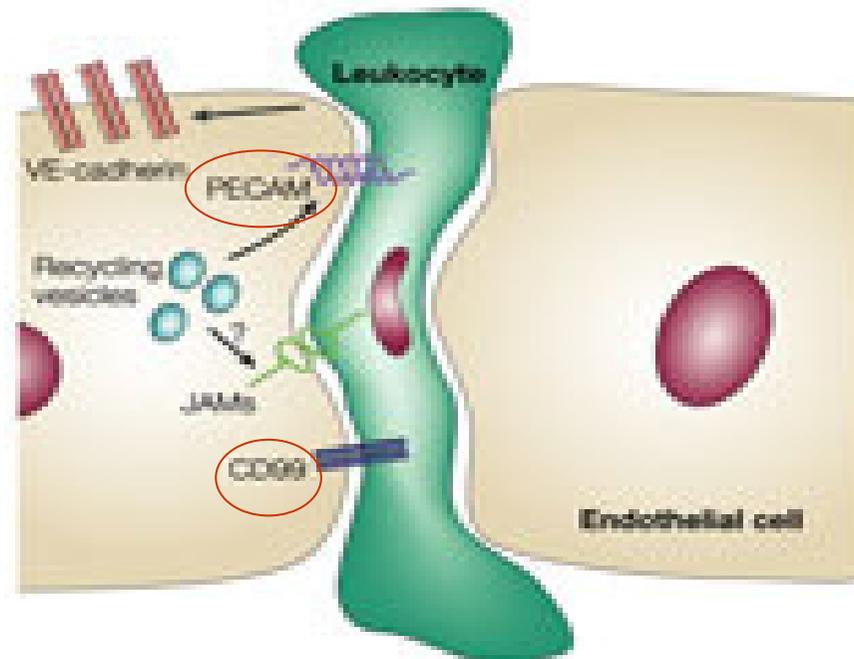


# DIAPÉDESES

PECAM (Neutrófilo)

CD99 (endotelio)

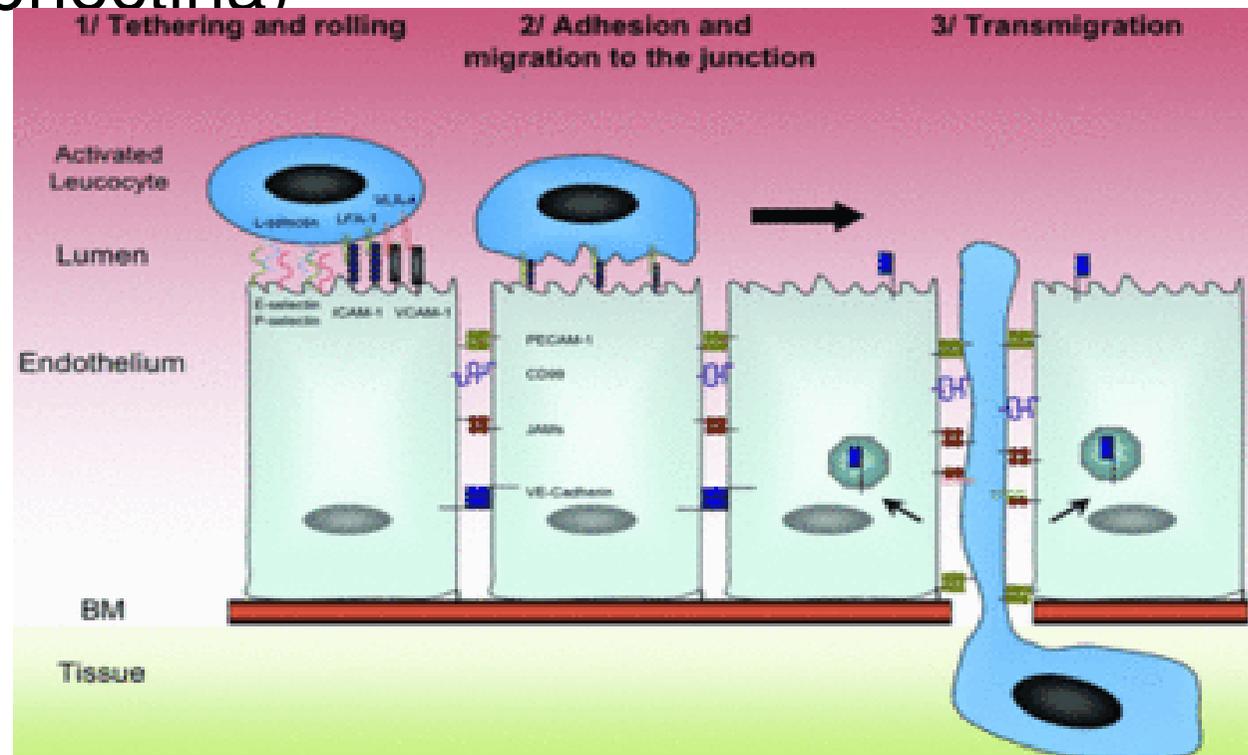
Quimioattractantes: C5a, LTB4, PAF, IL-8, etc.

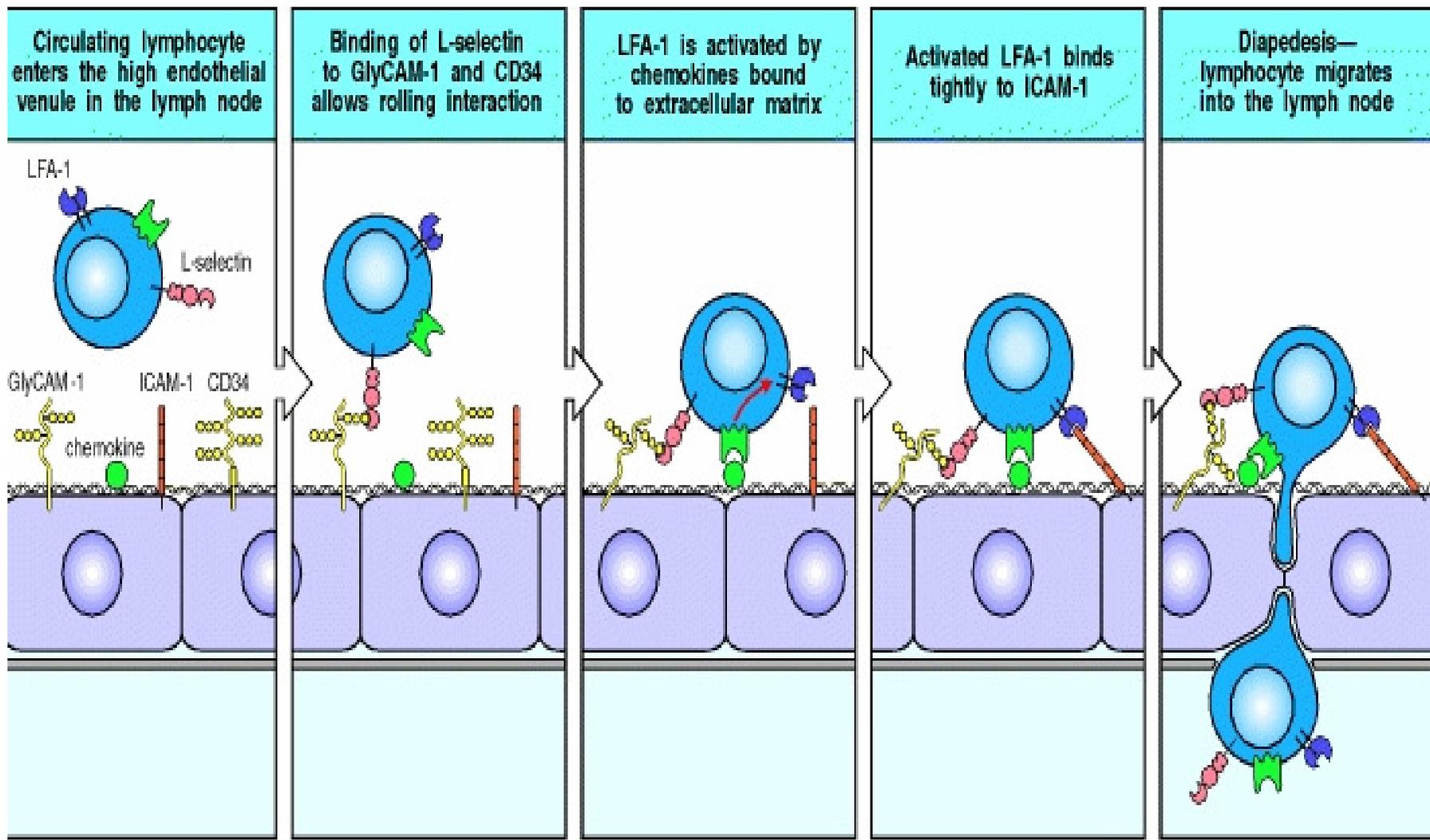


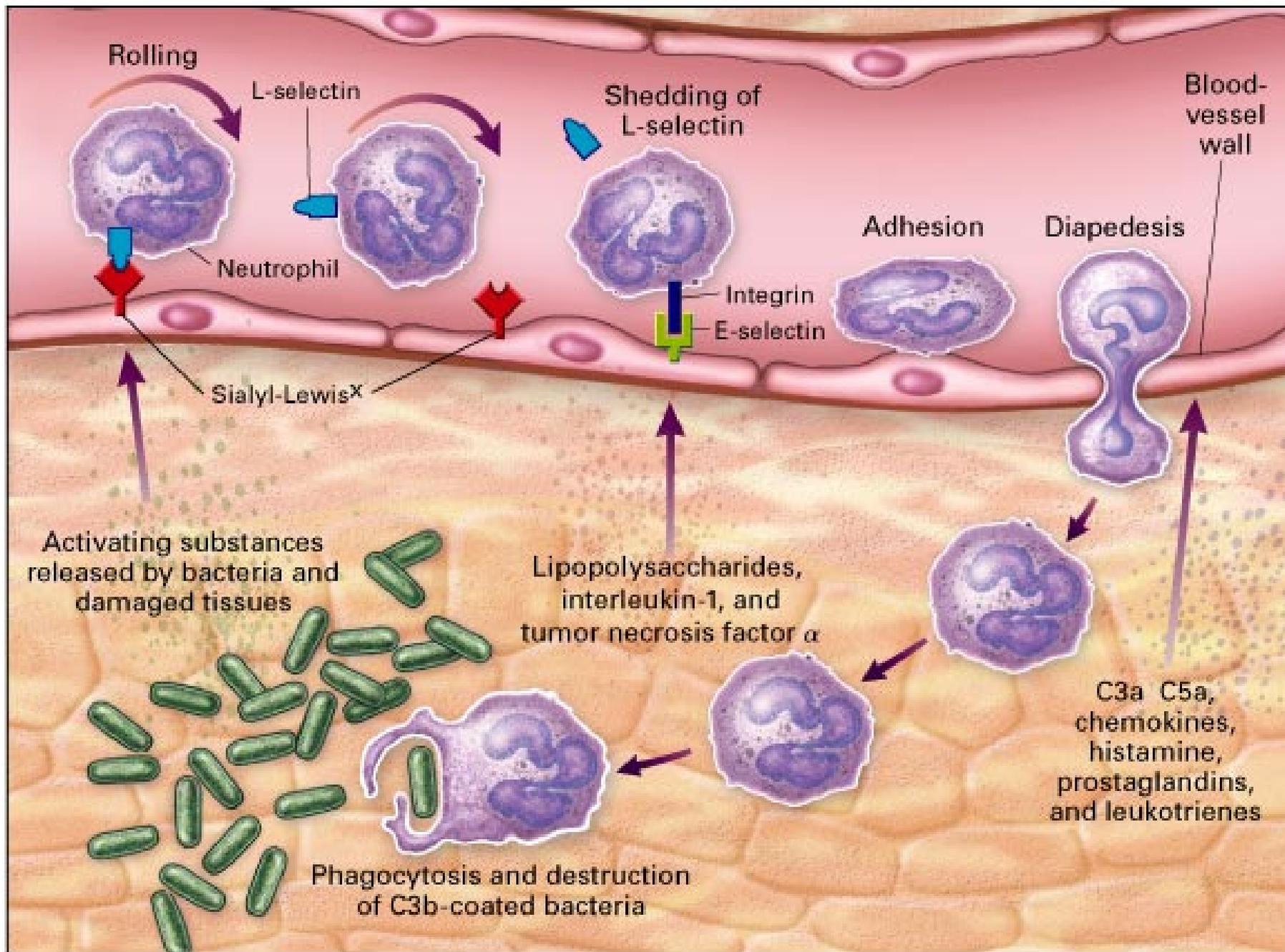
# MIGRACIÓN

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

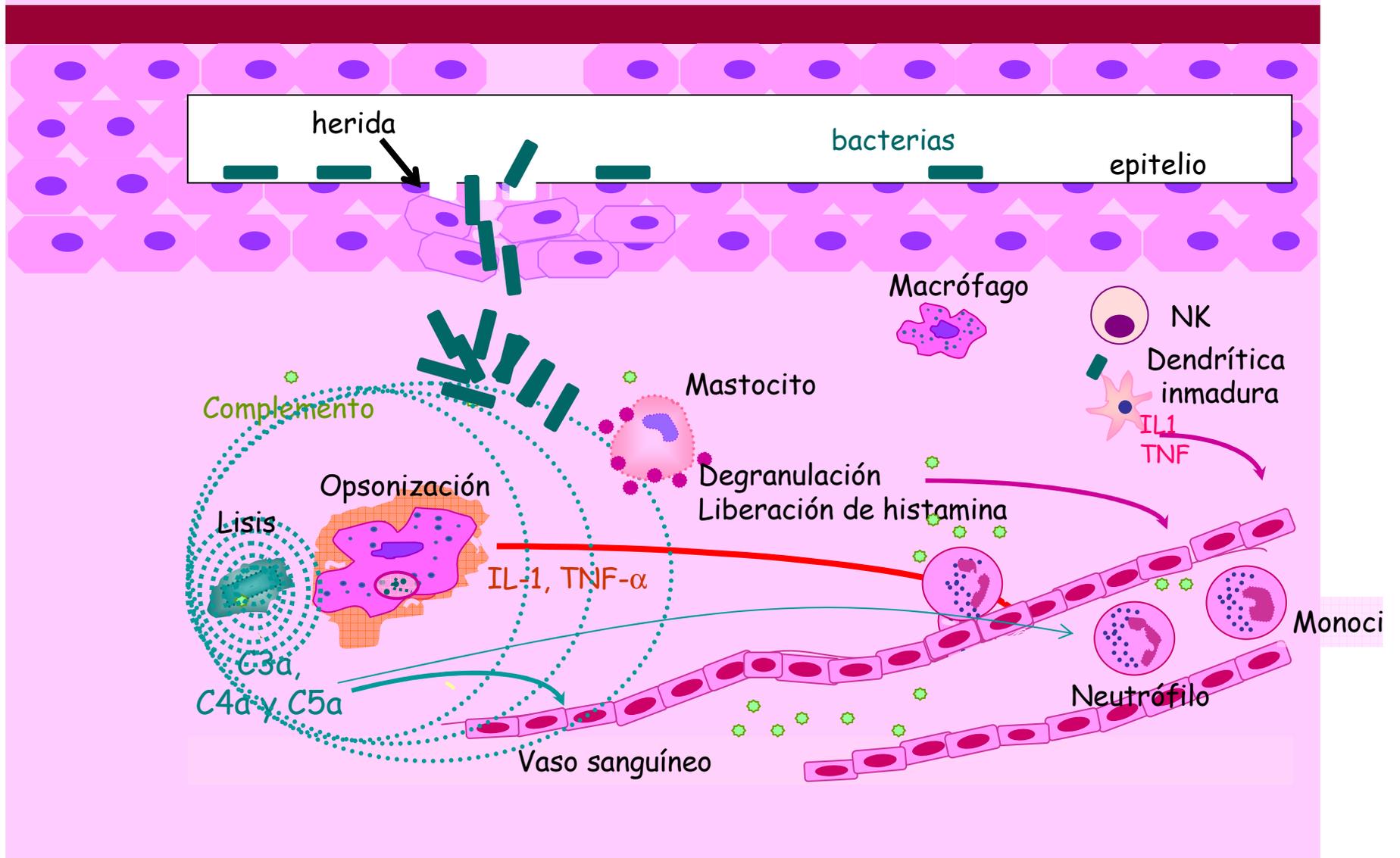
Proteínas de la matriz extracelular (fibrinógeno, laminina, vitronectina)





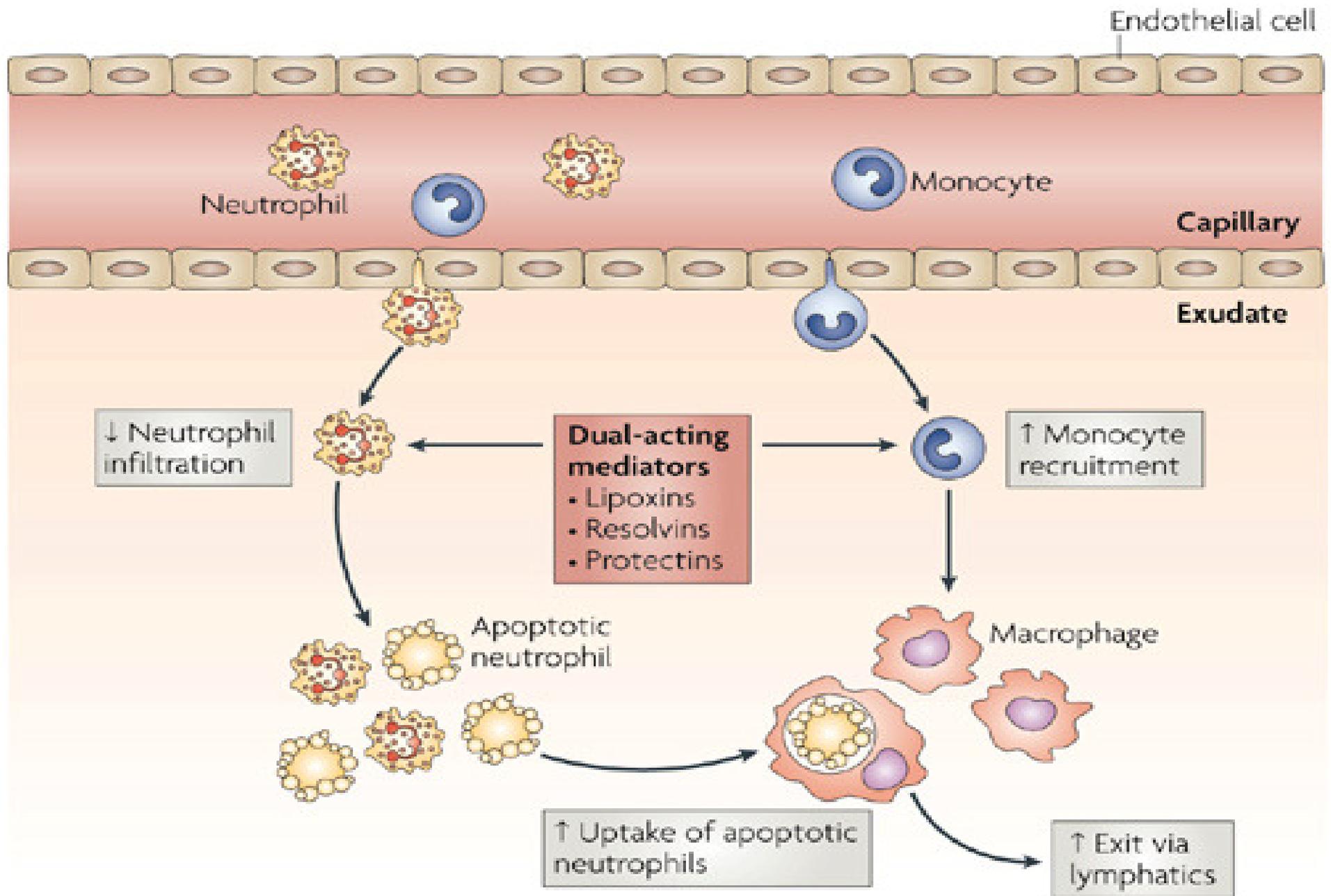


# INFLAMACIÓN

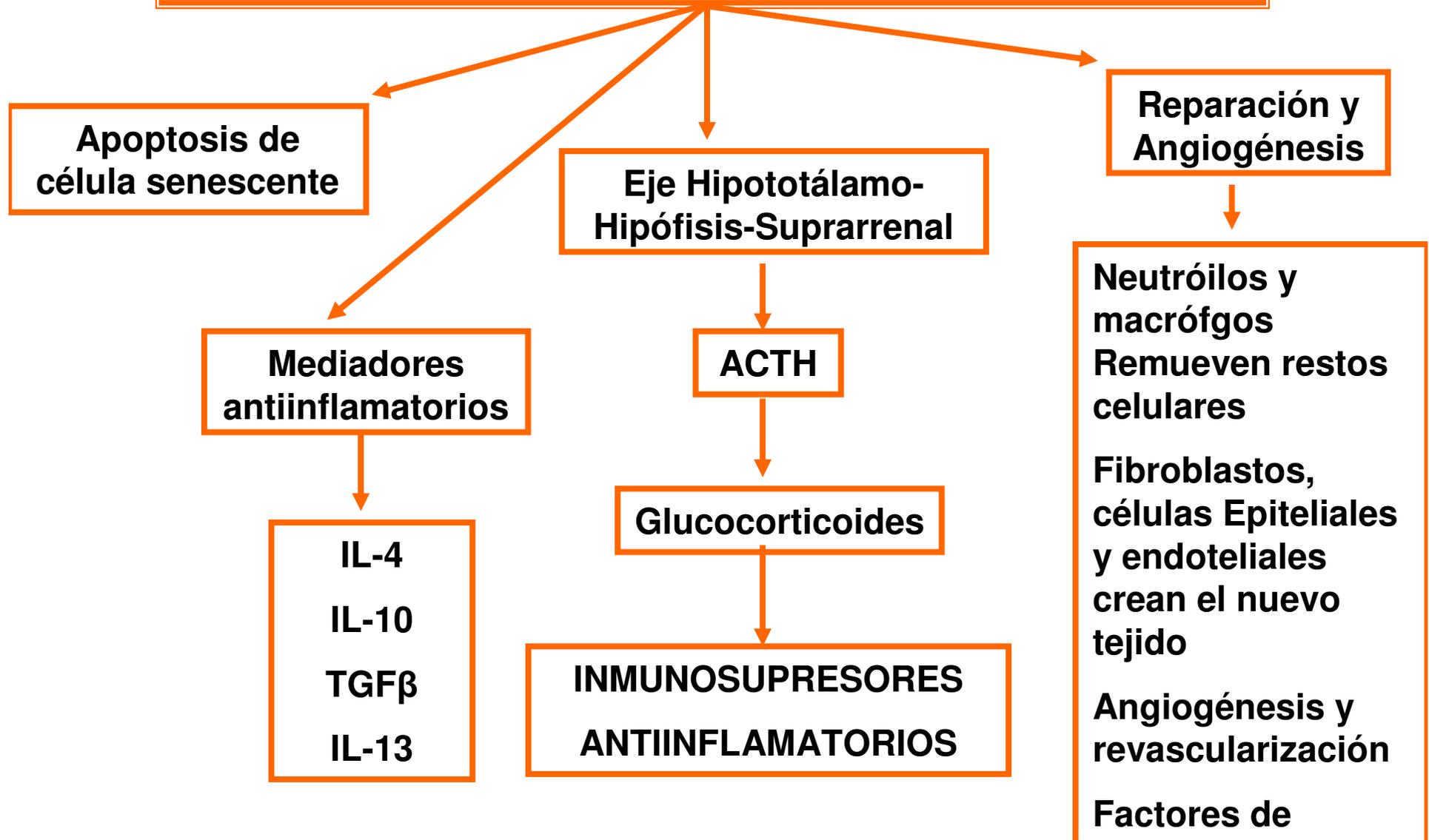


# RESOLUCIÓN del PROCESO INFLAMATORIO

- ❖ 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