

RESPUESTA INFLAMATORIA

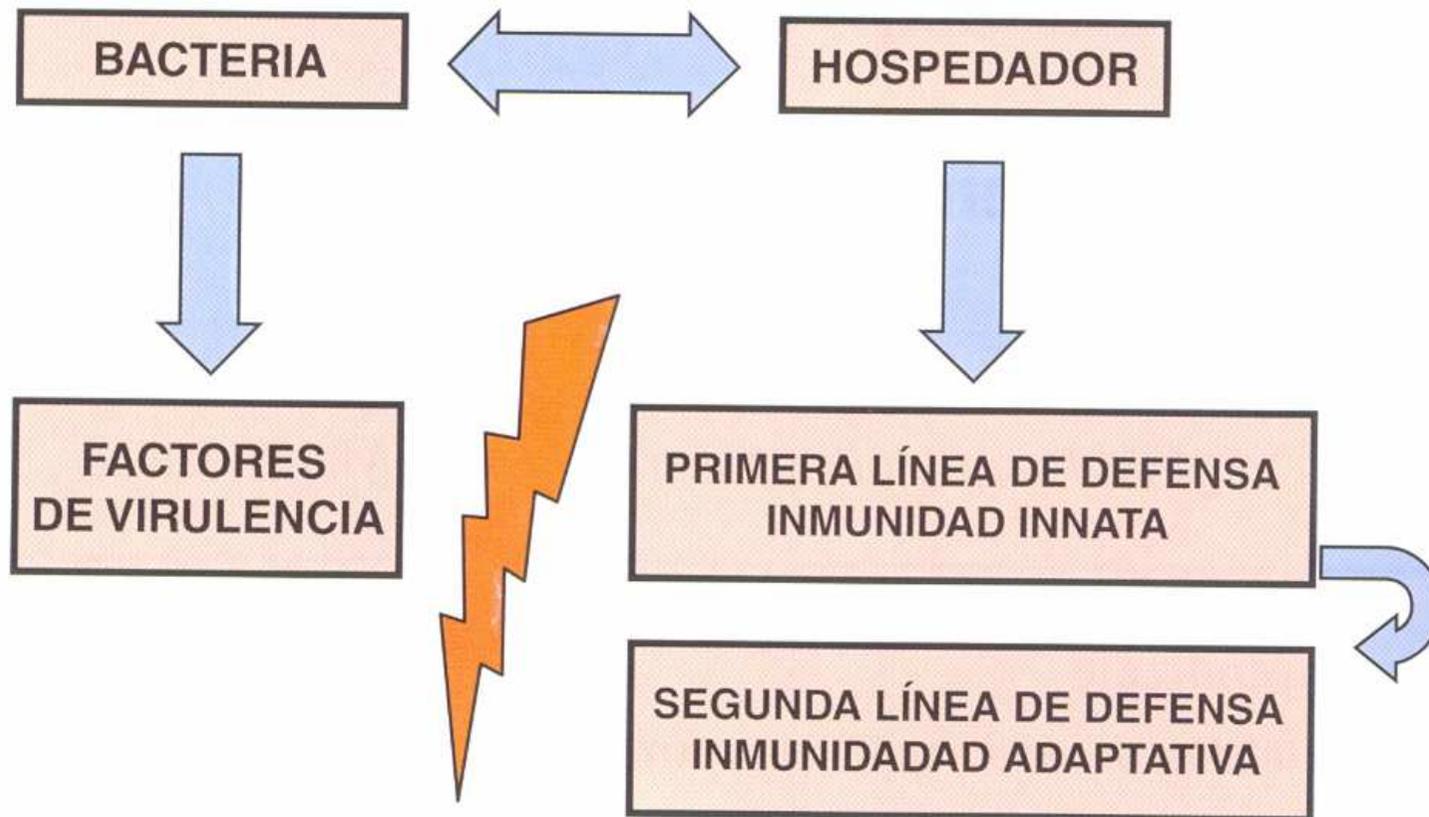
Dra. Zaida Araujo G.
Cátedra de Inmunología
Escuela de Medicina "José María Vargas"
Junio - 2018

Contenido

Tópicos del tema:

- **Inflamación Aguda.**
- **Células Involucradas.**
- **Migración Leucocitaria.**
- **Moléculas de Adhesión.**
- **Mediadores de Inflamación: Quimiocinas y Citocinas.**
- **Mecanismos de Inflamación.**
- **Manifestaciones Clínicas: Inflamación Crónica.**

Relación Hospedador-Patógeno



RESPUESTA INFLAMATORIA

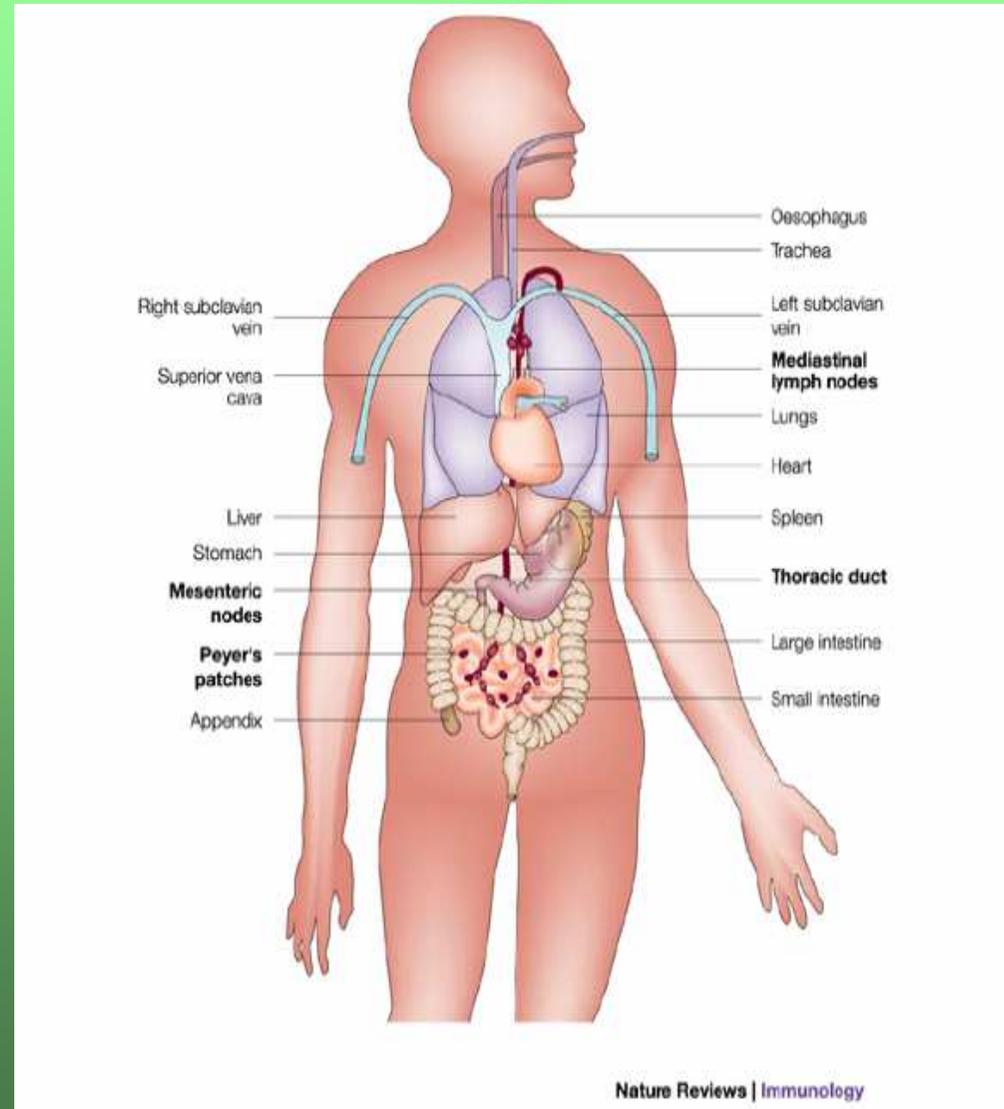
- La inflamación es la respuesta, del sistema inmunitario de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica
- Hipócrates consideró la inflamación como el inicio de un proceso de resolución o de curación que lleva al organismo nuevamente a su estado homeostático inicial.
- Los síntomas cardinales de la inflamación son: rubor (*enrojecimiento*), tumor (*tumefacción*), calor y dolor (Aulo C. Celso).
- La inflamación es, ante todo, una respuesta a favor de la supervivencia.

RESPUESTA INFLAMATORIA

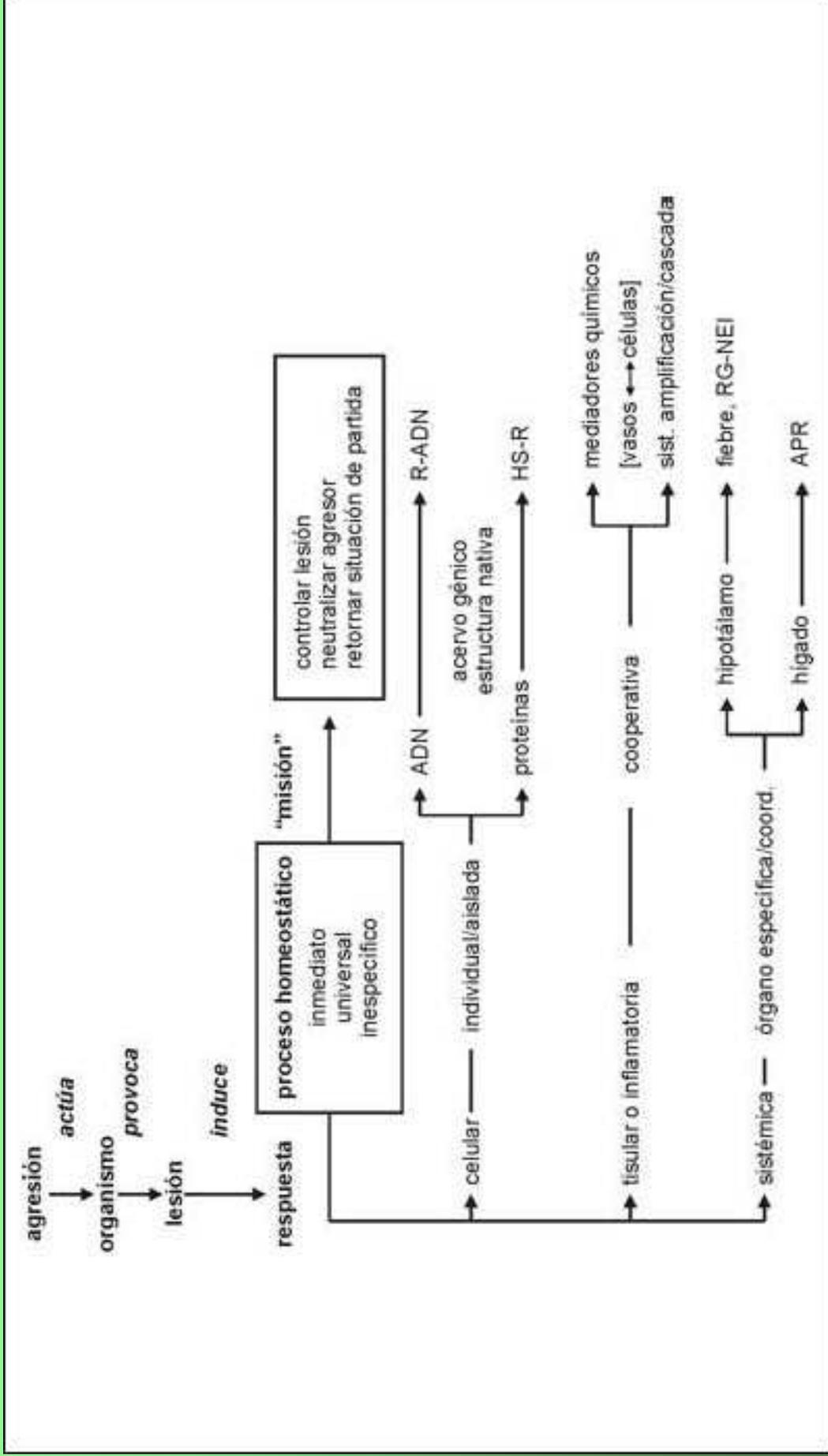
BALT: asociado al tracto respiratorio

NALT: asociado al tracto nasofaríngeo

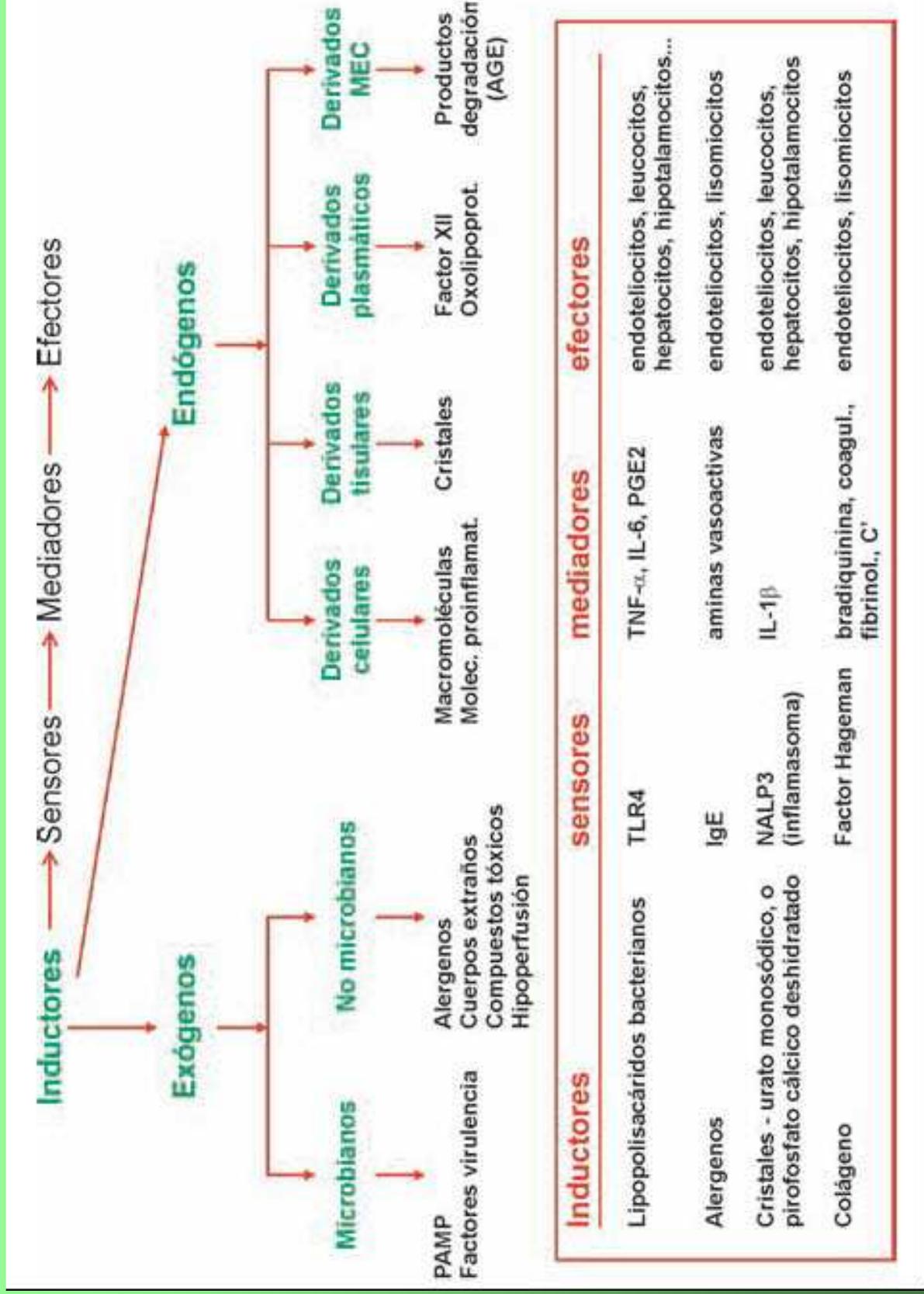
GALT: asociado al tracto digestivo



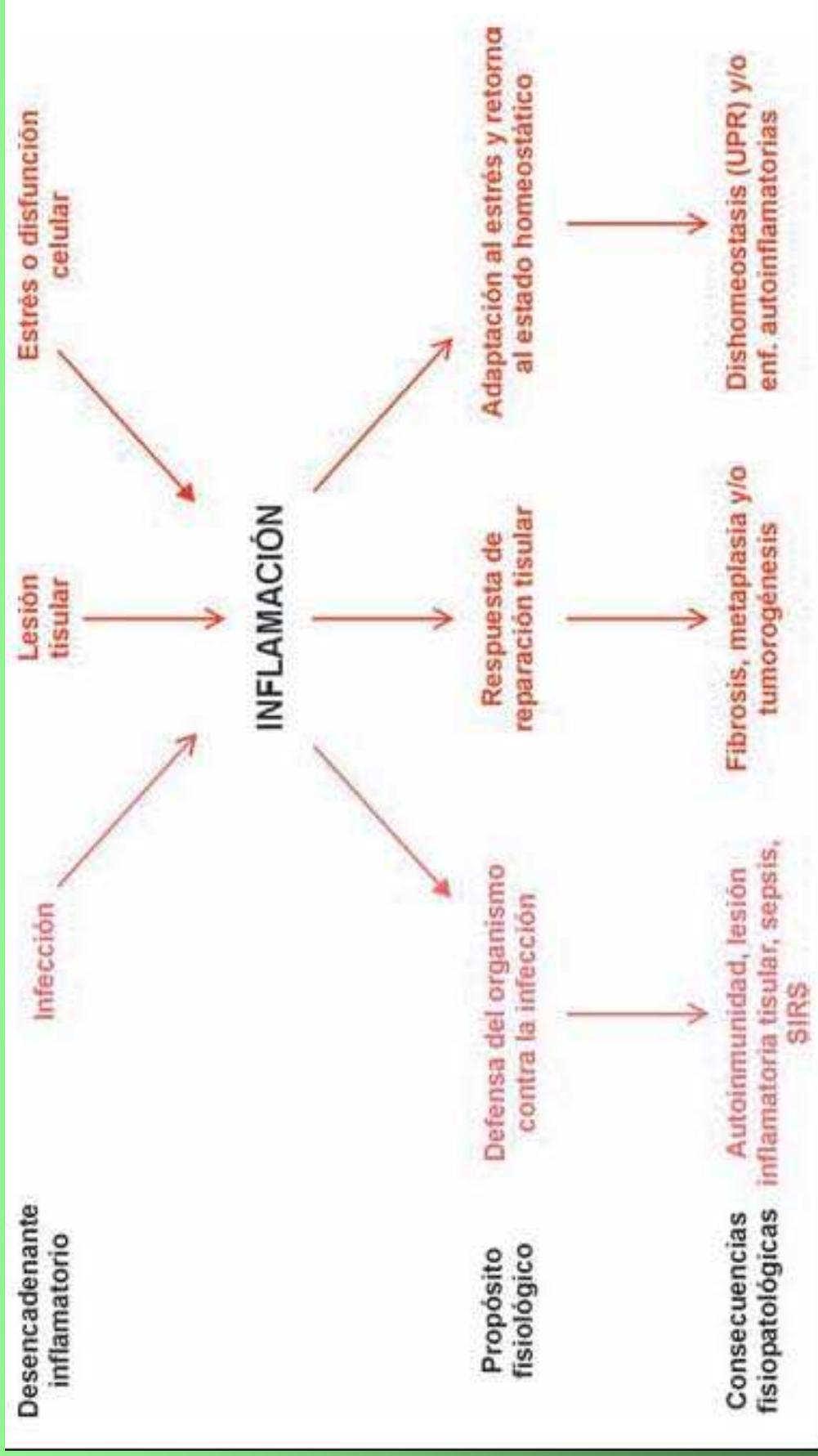
RESPUESTA INFLAMATORIA



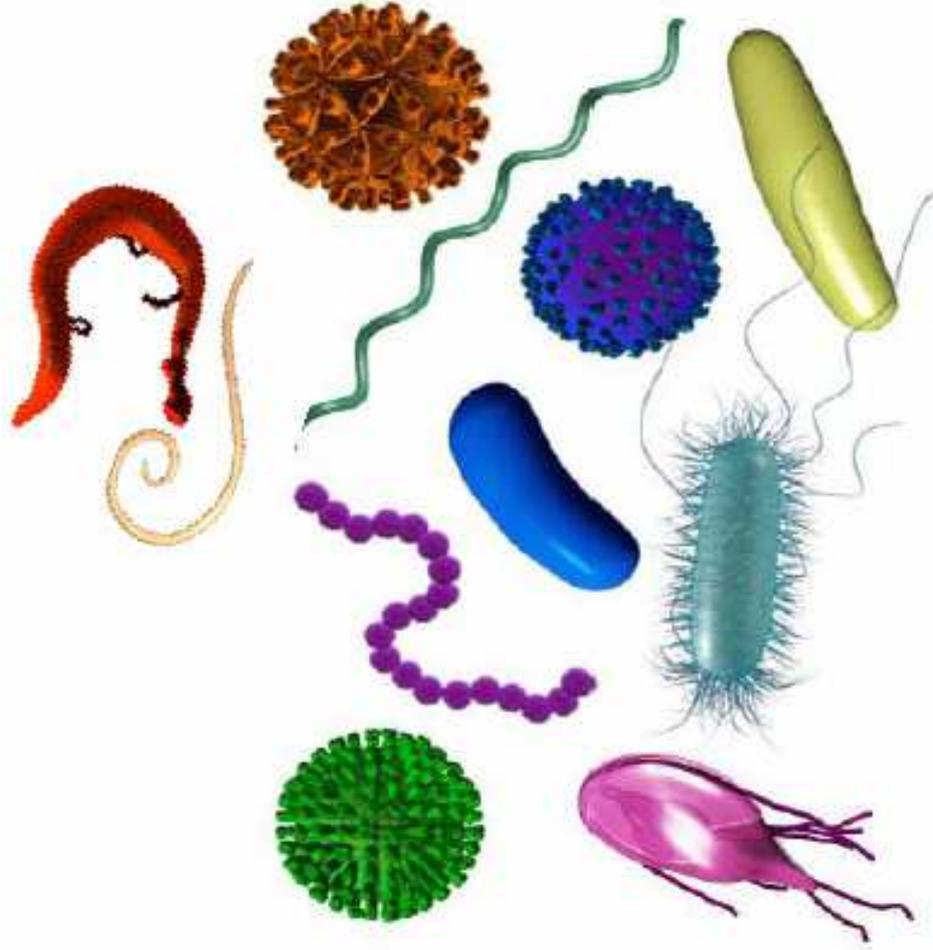
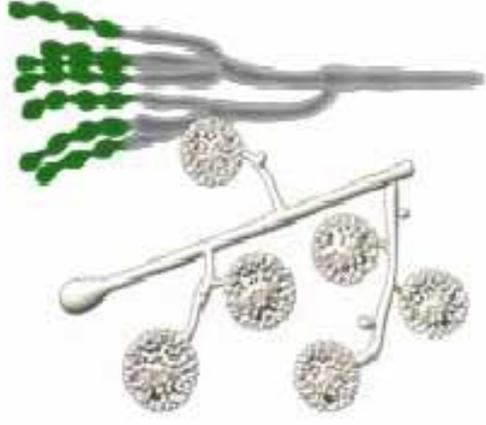
RESUESTA INFLAMATORIA



RESPUESTA INFLAMATORIA



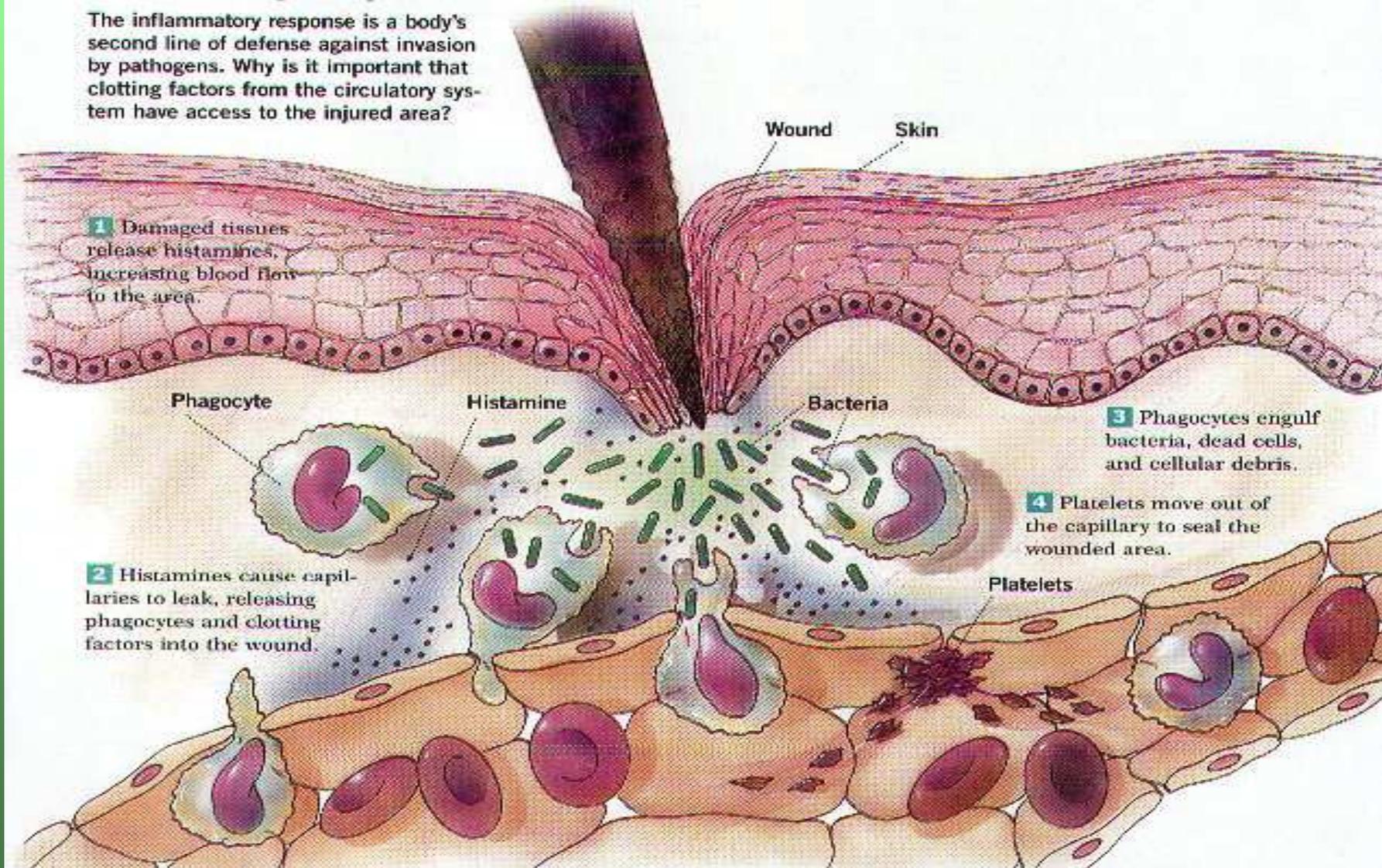
Agentes Infecciosos (Antígenos)



Respuesta Inflamatoria Aguda

Steps of the Inflammatory Response

The inflammatory response is a body's second line of defense against invasion by pathogens. Why is it important that clotting factors from the circulatory system have access to the injured area?



Mecanismos Involucrados en la Respuesta Inflamatoria Aguda

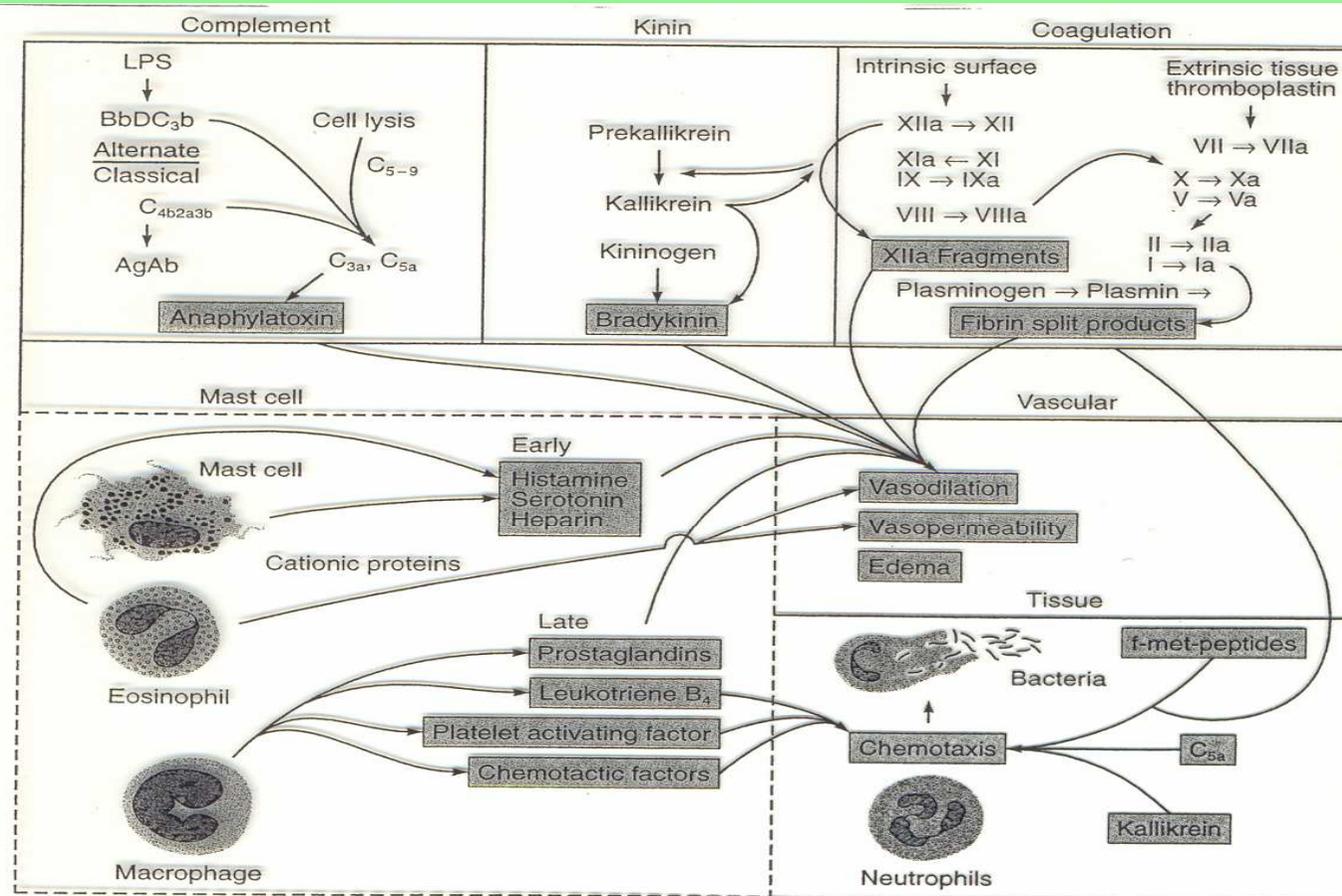
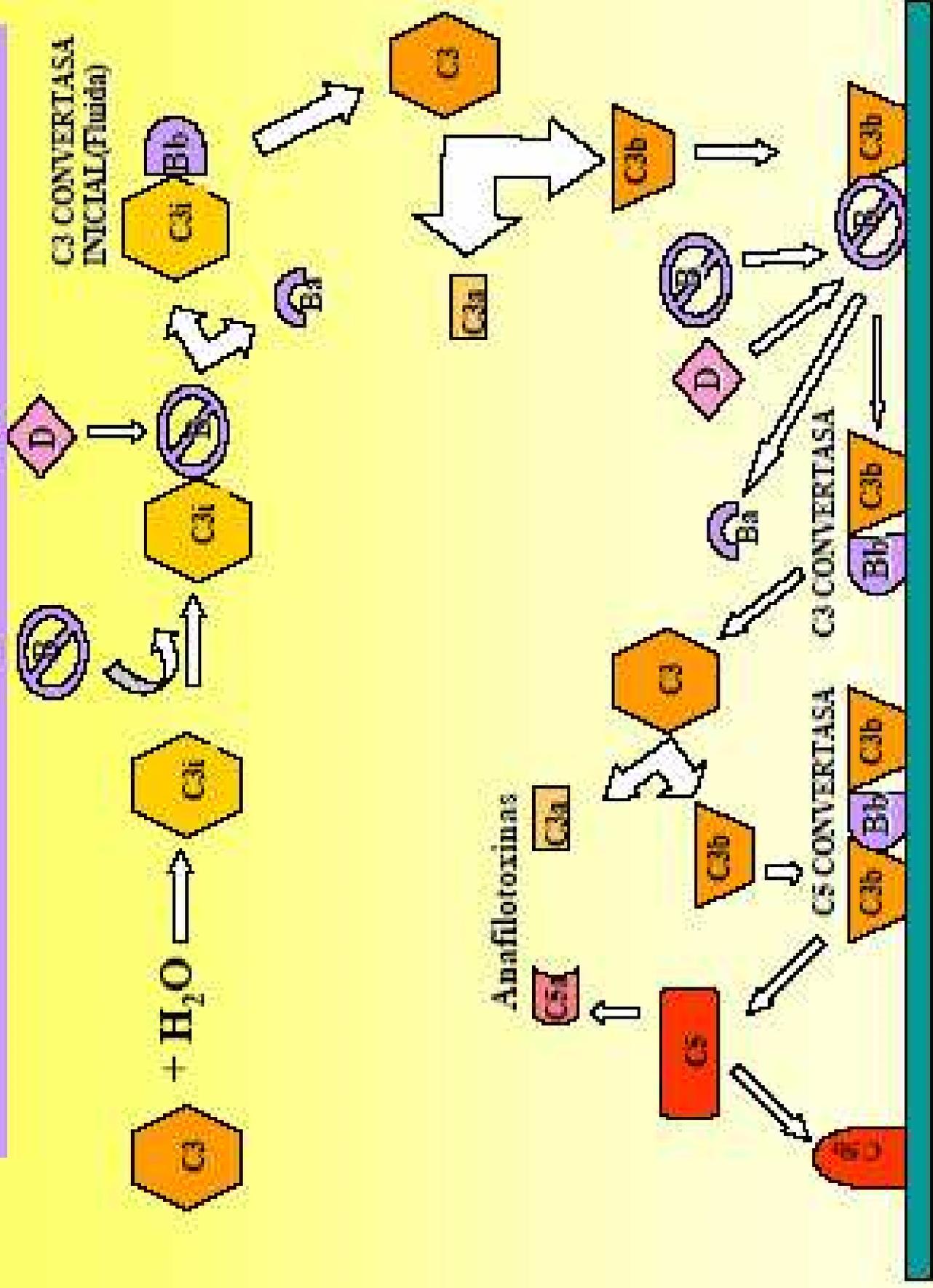
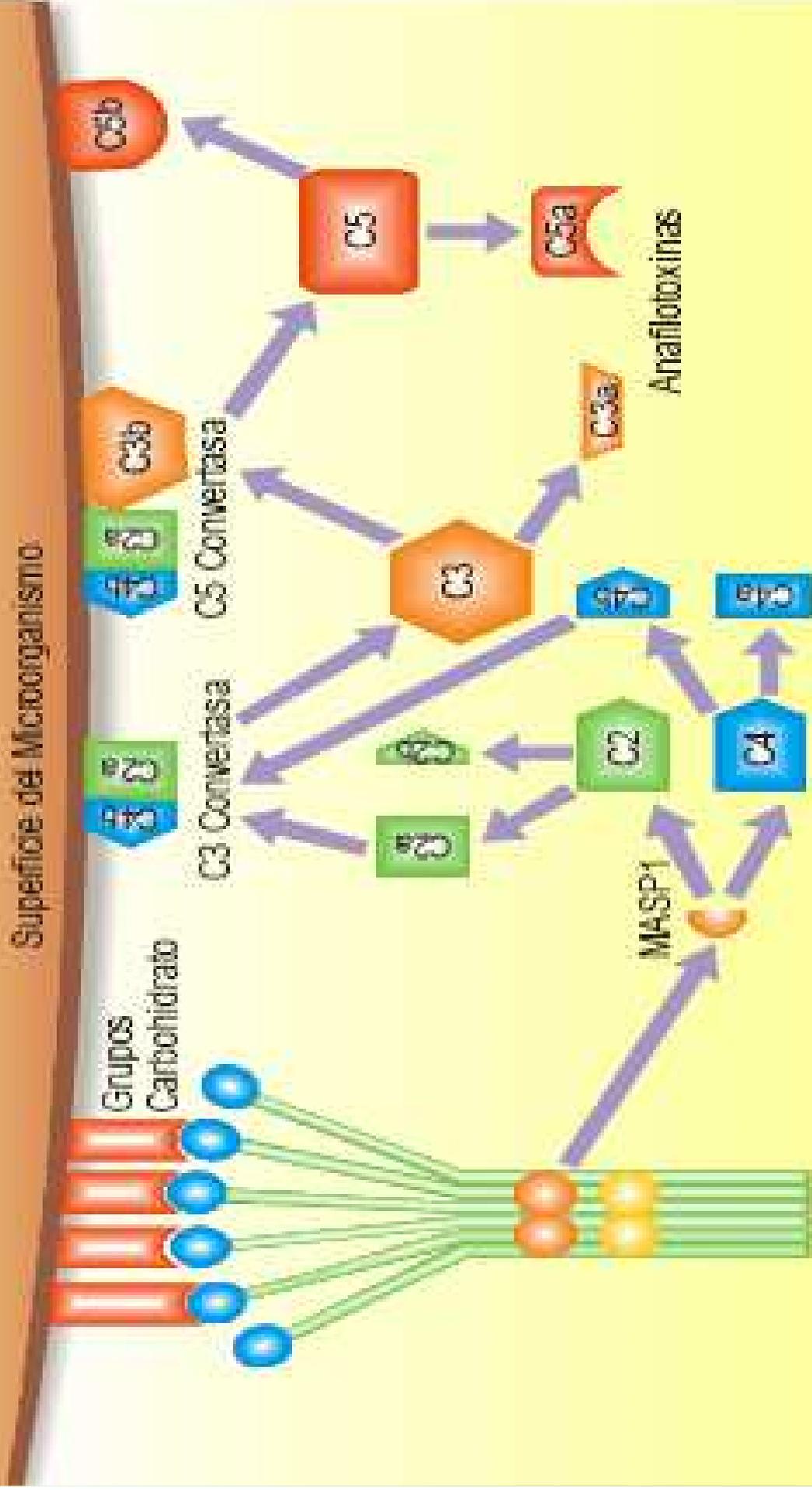


Figure 3.15 Interrelationships of inflammatory cells and systems in acute inflammation. Products of the complement, kinin, coagulation, and mast cell systems produce vasoactive and chemotactic mediators of acute inflammation. The major mediators are highlighted by boxes.

ACTIVACION VIA ALTERNA DEL COMPLEMENTO

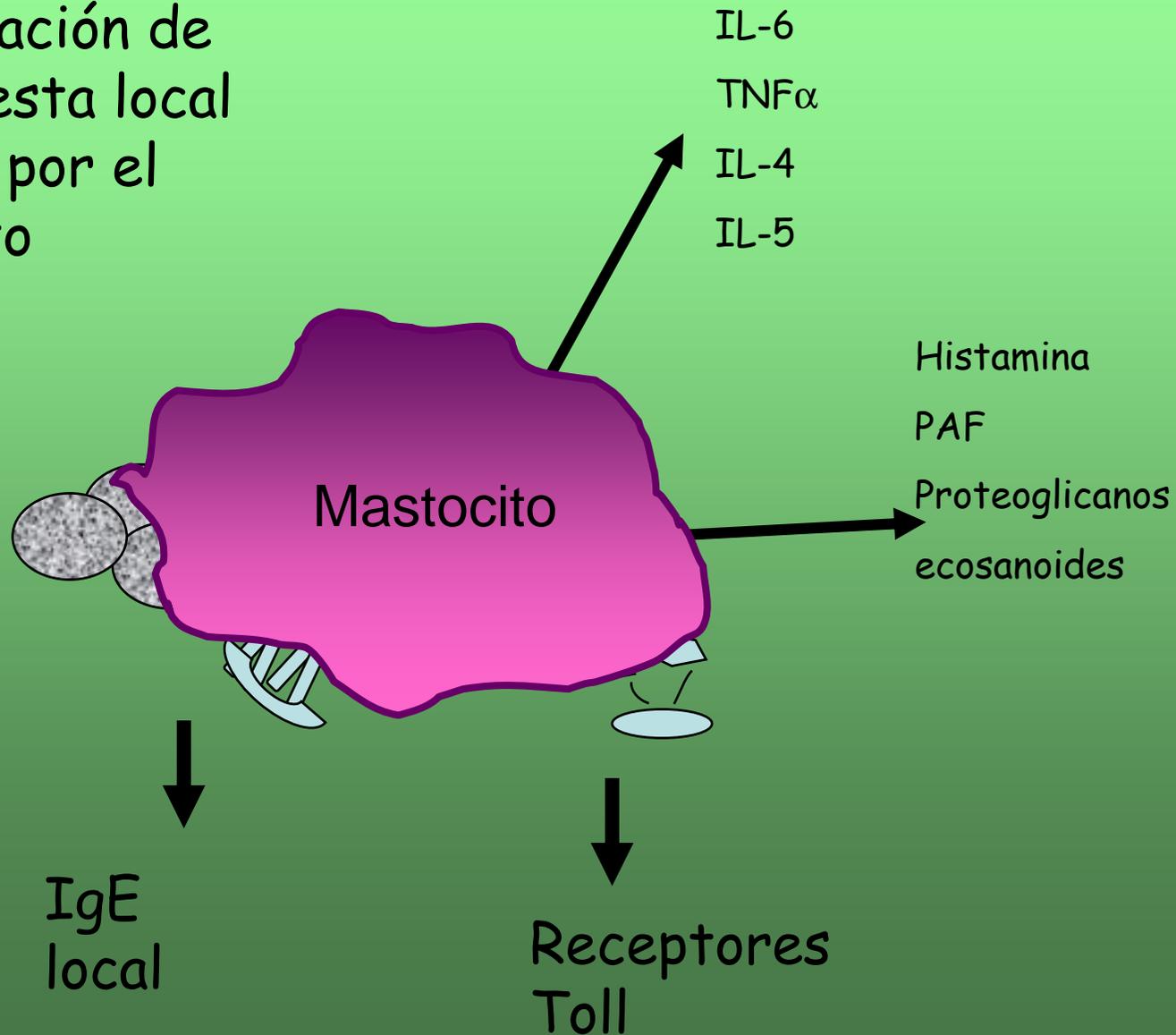


ACTIVACION DEL COMPLEMENTO VIA PROTEINA DE UNION A LA MANOSA

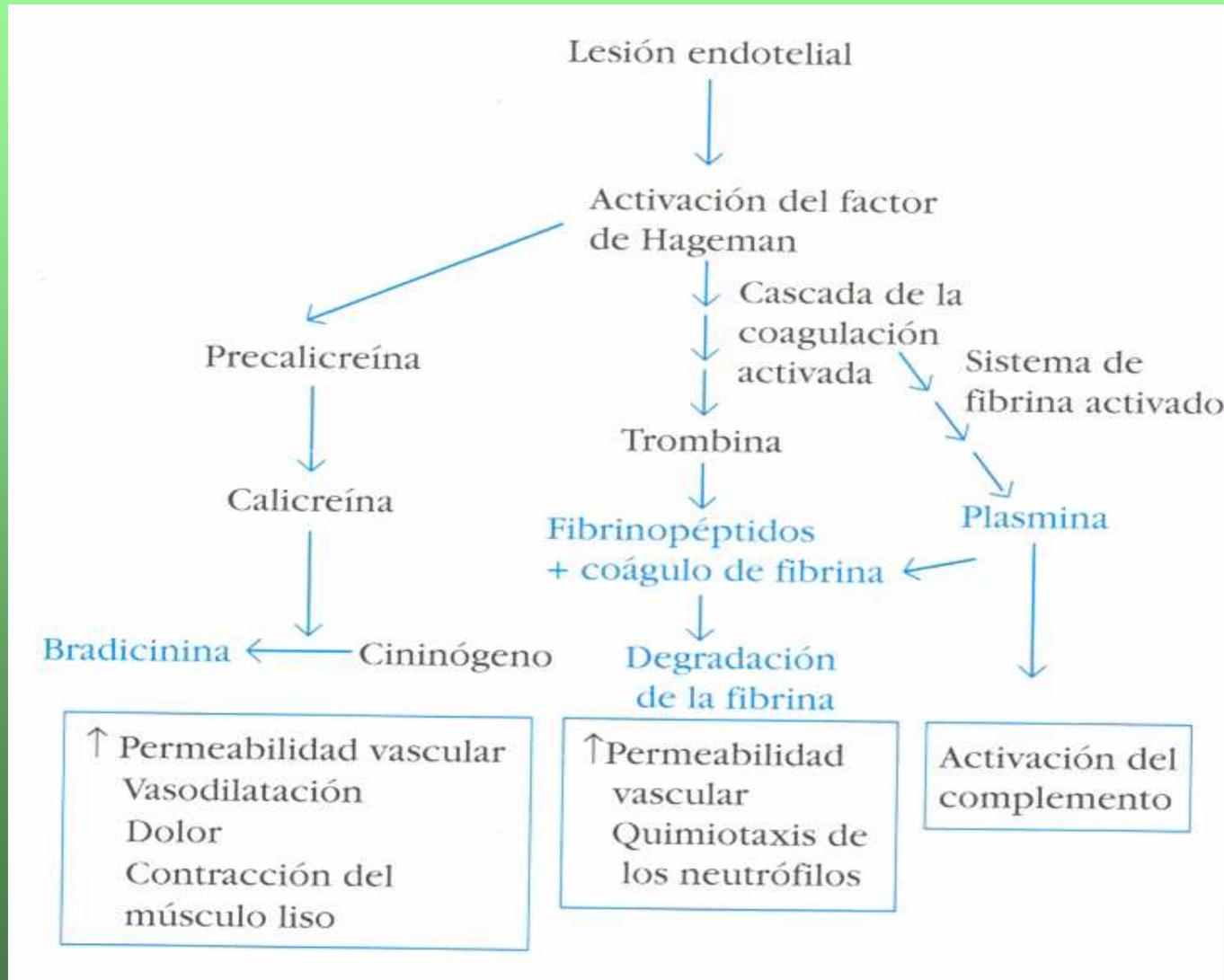


Lesión Tisular: Respuesta Inflamatoria Celular

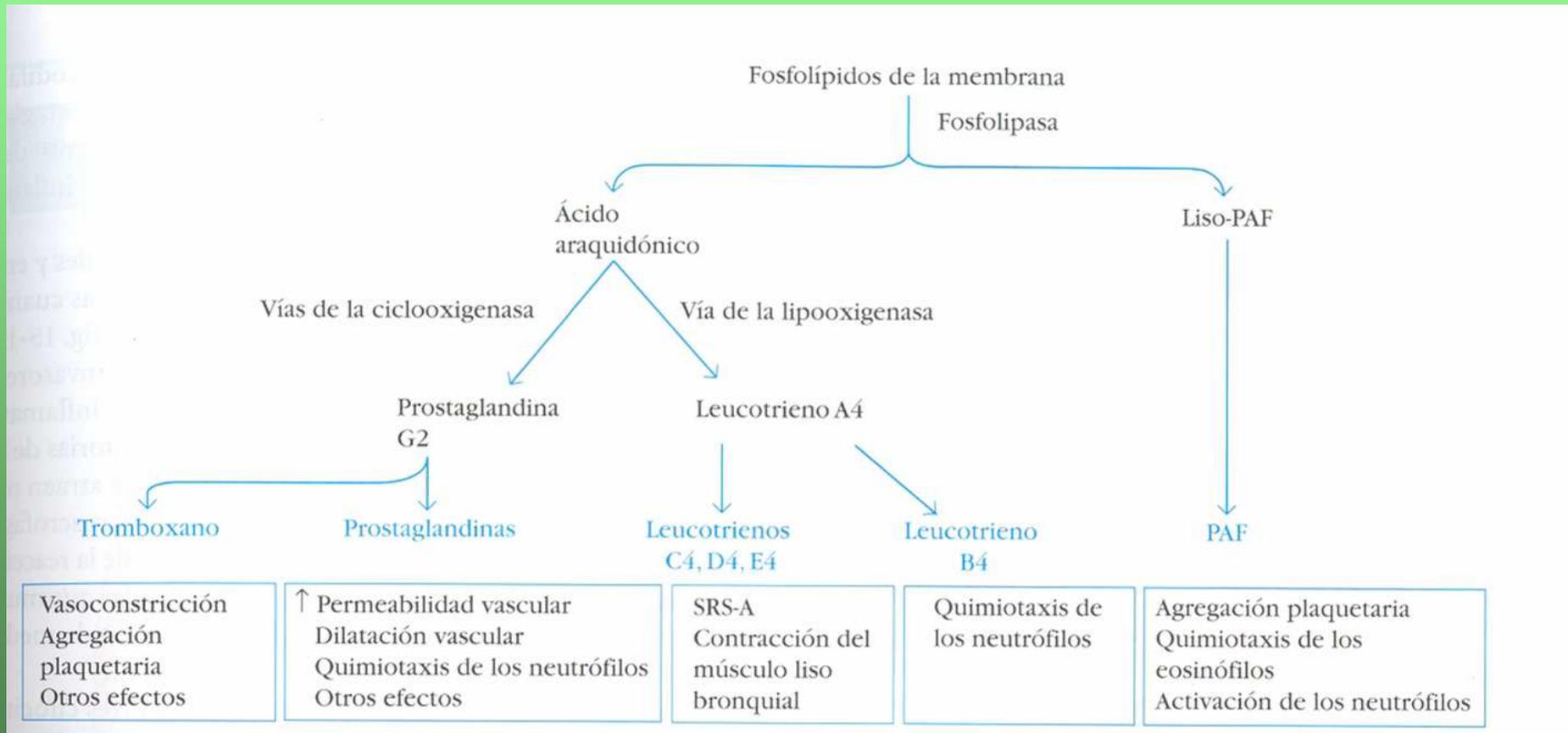
Amplificación de la respuesta local mediada por el mastocito



Lesión Tisular: Respuesta Inflamatoria Aguda



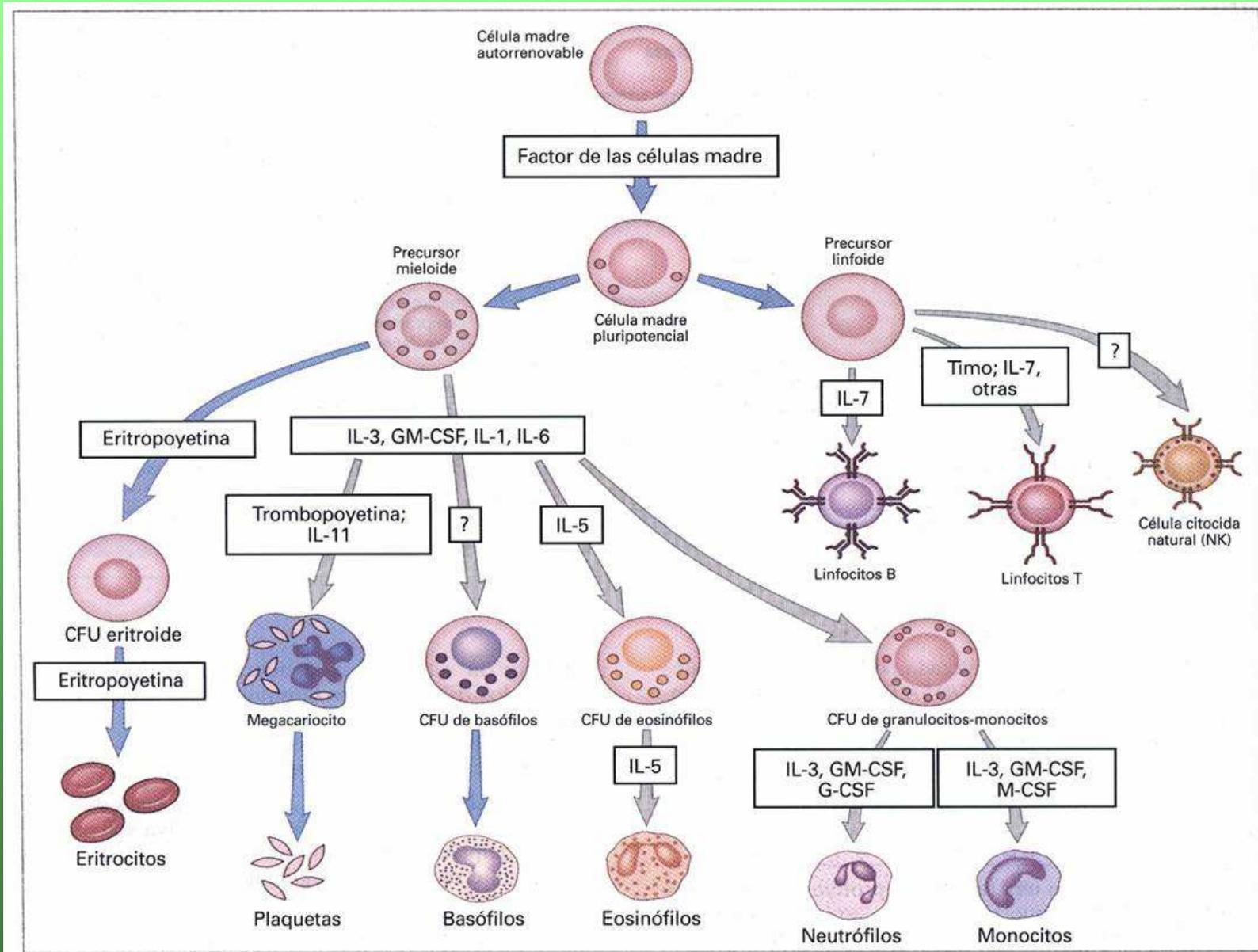
Lesión Tisular: Prostaglandinas y Leucotrienos



Eventos para el Reclutamiento Celular

- **Gradiente de factores quimiotácticos:**
Citocinas, prostaglandina E2, leucotrieno B4, sustancia P, IL-8, RANTES, MIP-1 β , MIP-3 β , etc.
- **Extravasación leucocitaria:**
Adhesión primaria: unión y frenado.
Adhesión firme: activación y fijación.
Diapédesis.

Actividad Hematopoyética



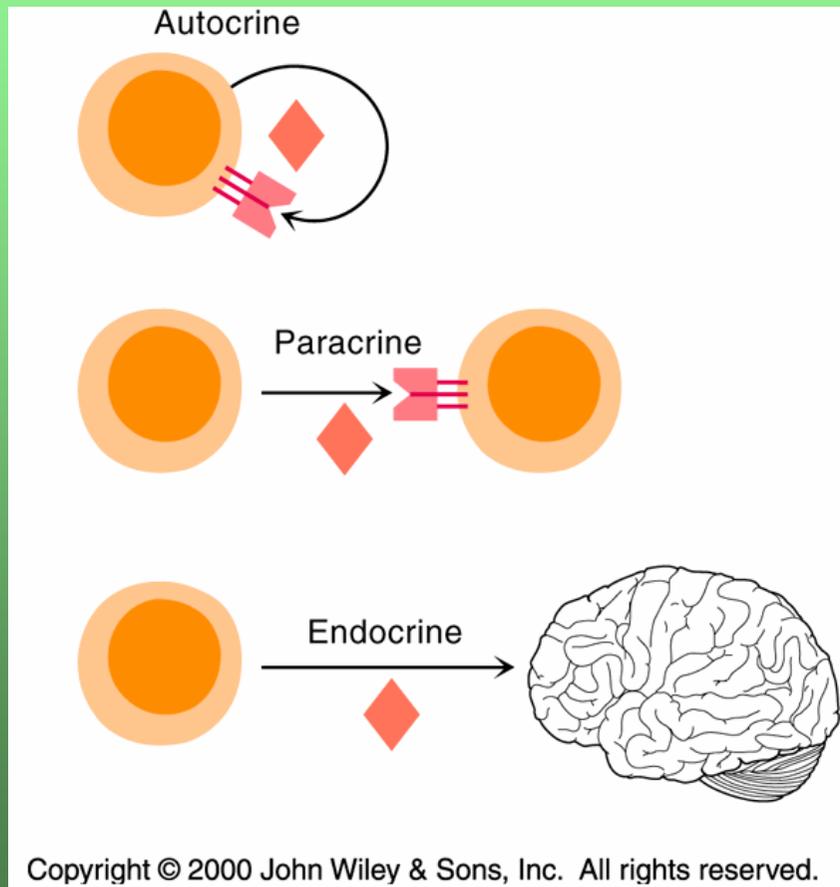
Citocinas

Nomenclatura:

- Linfocina (linfocitos)
- Monocina (monocitos)
- Interleucina (leucocitos)
- Citocina (Genérica)

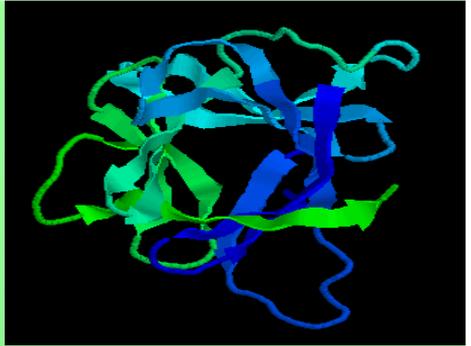


Características de las Citocinas



- Las citocinas se secretan en forma breve y autolimitada.
- Sus ARN-mensajeros son de corta vida media.
- Son proteínas de bajo PM (menos de 30 kD)
- Elevada afinidad citocina / receptor, por lo que ejercen su función a concentraciones picomolares.

FUNCIONES DE LAS CITOCINAS

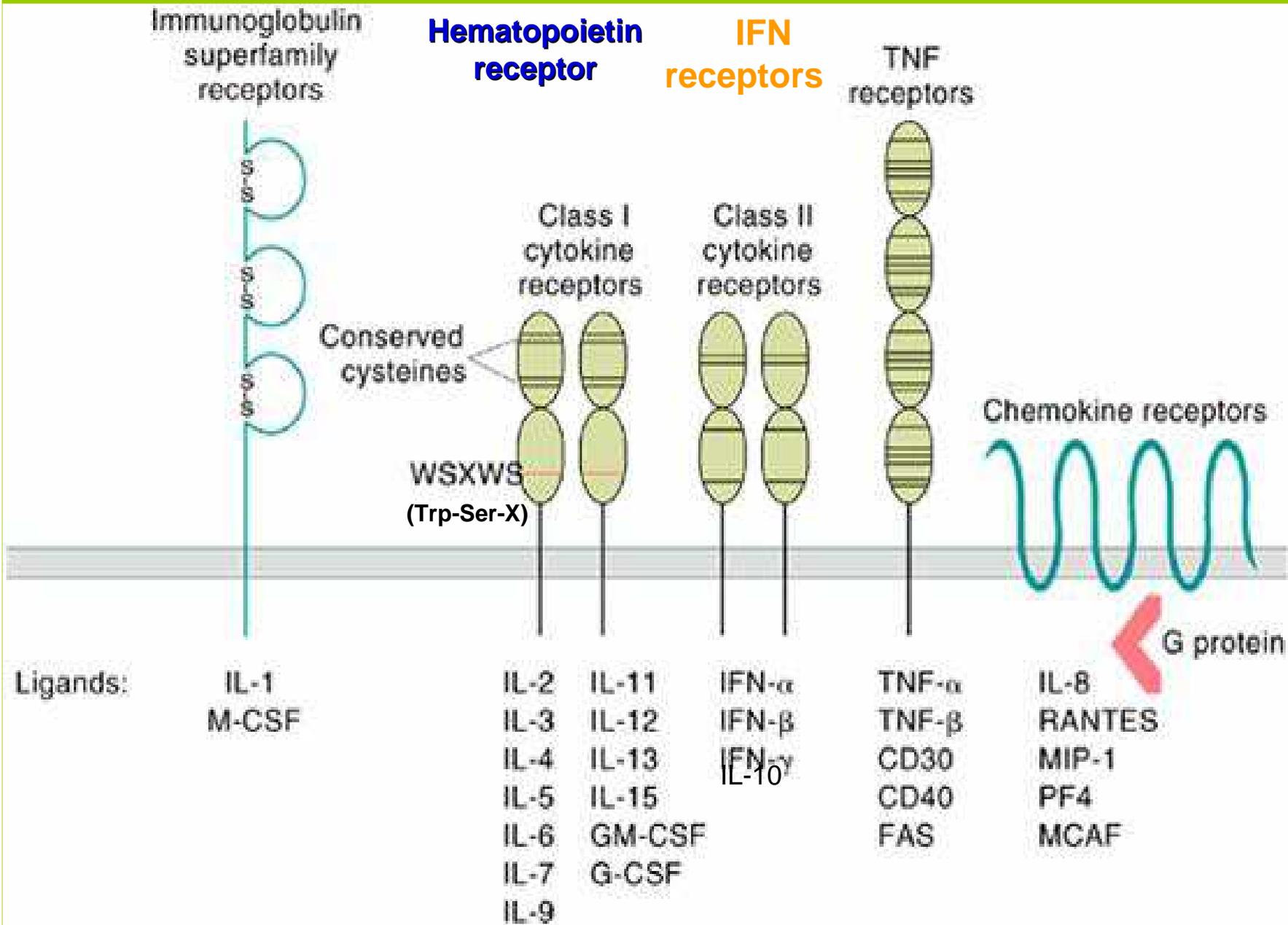


- 1) Diferenciación, proliferación y maduración de células del sistema inmunitario y hematopoyético.
- 2) Comunicación entre células del sistema inmunitario y otros sistemas.
- 3) Regulan la secreción de anticuerpos y de otras citocinas.

Receptores de Membrana para Citocinas

- I:** Superfamilia de las inmunoglobulinas
- II:** Familia de receptores de hematopoyesis
- III:** Familia de receptores de Interferones
- IV:** Familia de receptores de TNF
- V:** Familia de receptores de quimiocinas

RECEPTORES DE CITOCINAS



Transducción de Señales por Receptores de Citocinas

Familia de receptores	CD o Nombre			Citocinas reconocidas	Otras características y jak/stat usados
	α	β	γ		
DE HEMOPOYETINAS 	EpoR 123 125 116 124 127 IL9R IL15R 25 126 LIFBP α IL13R	βc βc βc 122 130 130 130	γc γc γc γc γc LIFBP	Epo IL3 IL5 GM-CSF IL4 IL7 IL9 IL15 IL2 IL6 LIF CNTF IL13	JAK2/STAT5 JAK2/STAT5 JAK2/STAT5 JAK2/STAT5 JAK1, 3/STAT6 JAK1, 3/STAT5 JAK1, 3/STAT5 JAK1, 3/STAT5 JAK1, 3/STAT5 JAK1, 3/STAT5 JAK1, 2, TYK2/STAT3 JAK1, 2, TYK2/STAT3 JAK1, 2, TYK2/STAT3 JAK2, STAT6
DE IFN 	118 118 119	IFN α R β IFN β R β IFN γ R β	IFN α IFN β IFN γ	JAK1, TYK2/STAT1,2 JAK1, TYK2/STAT1,2 JAK 1,2/STAT1	
DE TGF 		T β R-I, -II	TGF α TGF β 1,2,3,4,5	Smad 2, 3, 4	
DE TNF 		120 α 120 β	TNF α TNF β	CD27, CD30, CD40 y CD95 pertenecen a esta familia, pero no son receptores de citocinas.	
TIPO Ig 		121a, b 117 (c-kit) 4	IL1 α , IL1 β <i>Stem cell factor</i> IL16		
DE QUIMIOCINAS 		CXCR1 CXCR2 CXCR3 CXCR4 (fusina) CXCR5	CXCL1 CXCL1, 2, 3, 8 CXCL9, 10 CXCL12 CXCL13	Reconocen quimiocinas α	
		CCR1 CCR2 a/b CCR3 CCR4 CCR5 CCR6	CCL3, 5, 14 CCL2, 13 CCL5, 8, 11 CCL17 CCL3, 5 CCL20	Reconocen quimiocinas β	

Quimiocinas: Mediadores de la Migración de Leucocitos

Las quimiocinas constituyen una familia de citocinas estructuralmente homólogas que estimulan el movimiento de los leucocitos y regulan su migración de la sangre a los tejidos

- * Son polipéptidos de 8 a 12 kDa con un puente disulfuro interno.
- * Se conocen más de 50 quimiocinas.
- * Existen dos familias de quimiocinas: Grupo I: C-X-C
Grupo II: C-C
- * Existe una quimiocina con una única cisteína (Linfotactin) y otra que tiene dos cisteínas separadas por 3 aminoácidos C-X₃-C (Fractaltine).
- * Existen 10 receptores de quimiocinas CC: CCR1 al CCR10 y 6 receptores para las quimiocinas CXC: CXCR1 al CXCR6

Quimicinas y Receptores

Receptores de Quimicinas	Quimiocinas		
	Nombres corrientes	Nombres sistemáticos	
CXCR1	IL-8	CXCL8	
	GCP-2	CXCL6	
	CXCR2	NAP-2	CXCL7
		ENA78	CXCL5
	CXCR3	Gro- α	CXCL1
		Gro- β	CXCL2
		Gro- γ	CXCL3
CXCR4	IP-10	CXCL10	
	MIG	CXCL9	
CXCR5	I-TAC	CXCL11	
	SDF-1	CXCL12	
CXCR6	BCA-1	CXCL13	
	RANTES	CXCL16	
CCR1	MIP-1 α	CCL5	
	MCP-3	CCL3	
CCR2	MCP-1	CCL7	
	MPC-2	CCL2	
CCR3	MCP-4	CCL13	
	Eotaxin	CCL11	
CCR4	TARC	CCL17	
	MDC	CCL22	
CCR5	MIP-1 β	CCL4	
	MIP-3 α	CCL20	
CCR6	ELC	CCL19	
	SLC	CCL21	
CCR7	I-309	CCL1	
	MEC	CCL28	
CCR8	CTACK	CCL27	
	TECK	CCL25	
CCR9	Fractalkina / Nerotactina	CX ₃ CL1	
	Linfotacina	XCL1	
CCR10			
CCR11			
CX ₃ CR1			
XCR1			

Mediadores de la Inflamación

1) Estimuladores del crecimiento y diferenciación de células Hematopoyéticas:

- **Colony-stimulating factors (SCFs), GM-CSF, IL-3, IL-7, IL-5, IL-13**

2) Citocinas pro-Inflamatorias (Inflamación aguda):

- **Interferón Tipo I: IFN- α , INF- β , TNF- α , IL-6, IL-8
IL-1 (IL1 α , IL- β), IL-12, RANTES, EOTAXINA, MIP-1 β**

3) Citocinas anti-inflamatorias:

- **IL-4, IL-10, IL-3, TGF β (Factor de crecimiento y transformación β)**

4) Mediadoras y reguladoras de las respuesta inmune adaptativa:

- **IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IFN- γ , TGF- β**

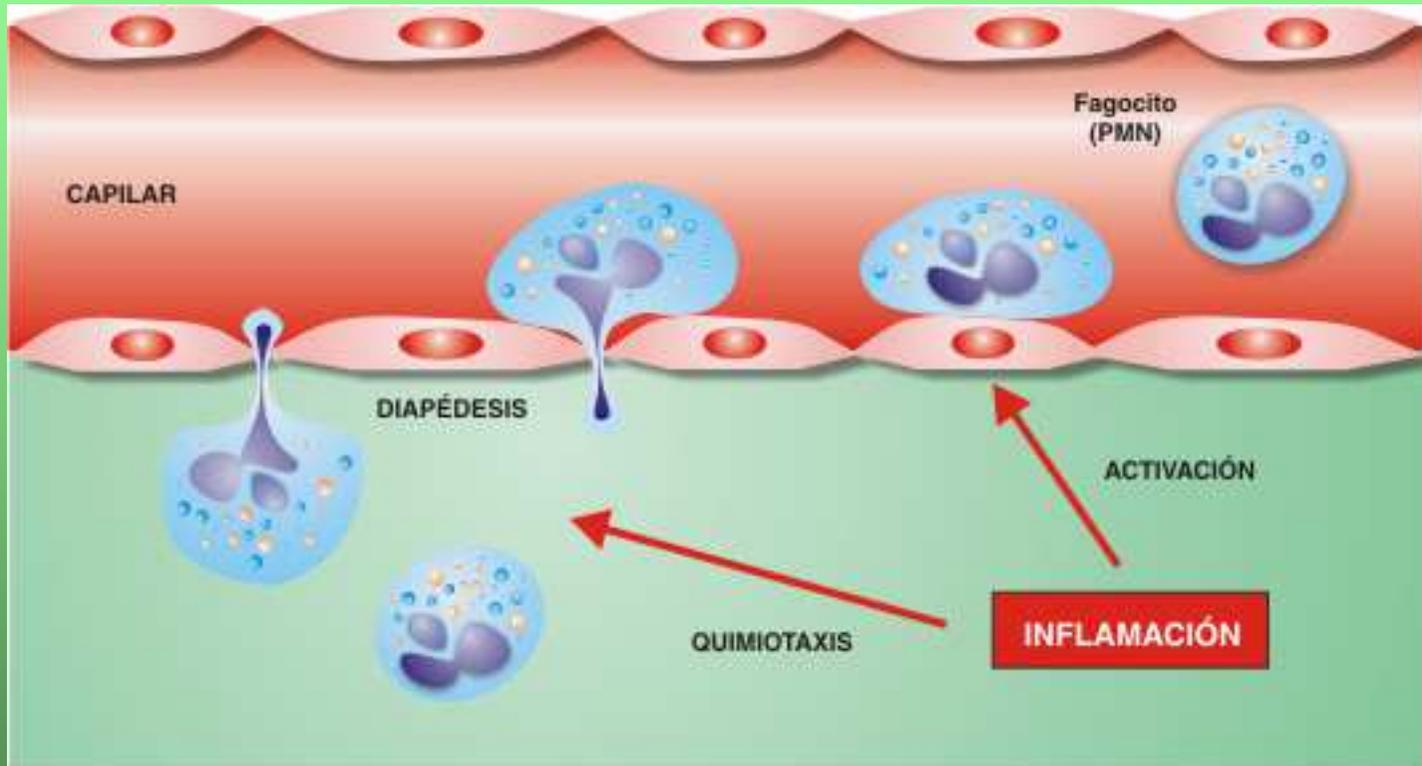
Funciones de la Quimiocinas

Class	Chemokine	Produced by	Receptors	Cells attracted	Major effects
CXC	IL-8	Monocytes Macrophages Fibroblasts Keratinocytes Endothelial cells	CXCR1 CXCR2	Neutrophils Naive T cells	Mobilizes, activates and degranulates neutrophils Angiogenesis
	PBP β-TG NAP-2	Platelets	CXCR2	Neutrophils	Activates neutrophils Clot resorption Angiogenesis
	GROα, β, γ	Monocytes Fibroblasts Endothelium	CXCR2	Neutrophils Naive T cells Fibroblasts	Activates neutrophils Fibroplasia Angiogenesis
	IP-10	Keratinocytes Monocytes T cells Fibroblasts Endothelium	CXCR3	Resting T cells NK cells Monocytes	Immunostimulant Antiangiogenic Promotes TH1 immunity
	SDF-1	Stromal cells	CXCR4	Naive T cells Progenitor (CD34+) B cells	B-cell development Lymphocyte homing Competes with HIV-1
	BLC	Stromal cells	CXCR5	B cells	Lymphocyte homing
CC	MIP-1α	Monocytes T cells Mast cells Fibroblasts	CCR1, 3, 5	Monocytes NK and T cells Basophils Dendritic cells	Competes with HIV-1 Antiviral defense Promotes TH1 immunity
	MIP-1β	Monocytes Macrophages Neutrophils Endothelium	CCR1, 3, 5	Monocytes NK and T cells Dendritic cells	Competes with HIV-1
	MCP-1	Monocytes Macrophages Fibroblasts Keratinocytes	CCR2B	Monocytes NK and T cells Basophils Dendritic cells	Activates macrophages Basophil histamine release Promotes TH2 immunity
	RANTES	T cells Endothelium Platelets	CCR1, 3, 5	Monocytes NK and T cells Basophils Eosinophils Dendritic cells	Degranulates basophils Activates T cells Chronic inflammation
	Eotaxin	Endothelium Monocytes Epithelium T cells	CCR3	Eosinophils Monocytes T cells	Role in allergy
	DC-CK	Dendritic cells	?	Naive T cells	Role in activating naive T cells
C	Lymphotactin	CD8>CD4 T cells	?	Thymocytes Dendritic cells NK cells	Lymphocyte trafficking and development
CXXXC (CX ₃ C)	Fractalkine	Monocytes Endothelium Microglial cells	CX ₃ CR1	Monocytes T cells	Leukocyte-endothelial adhesion Brain inflammation

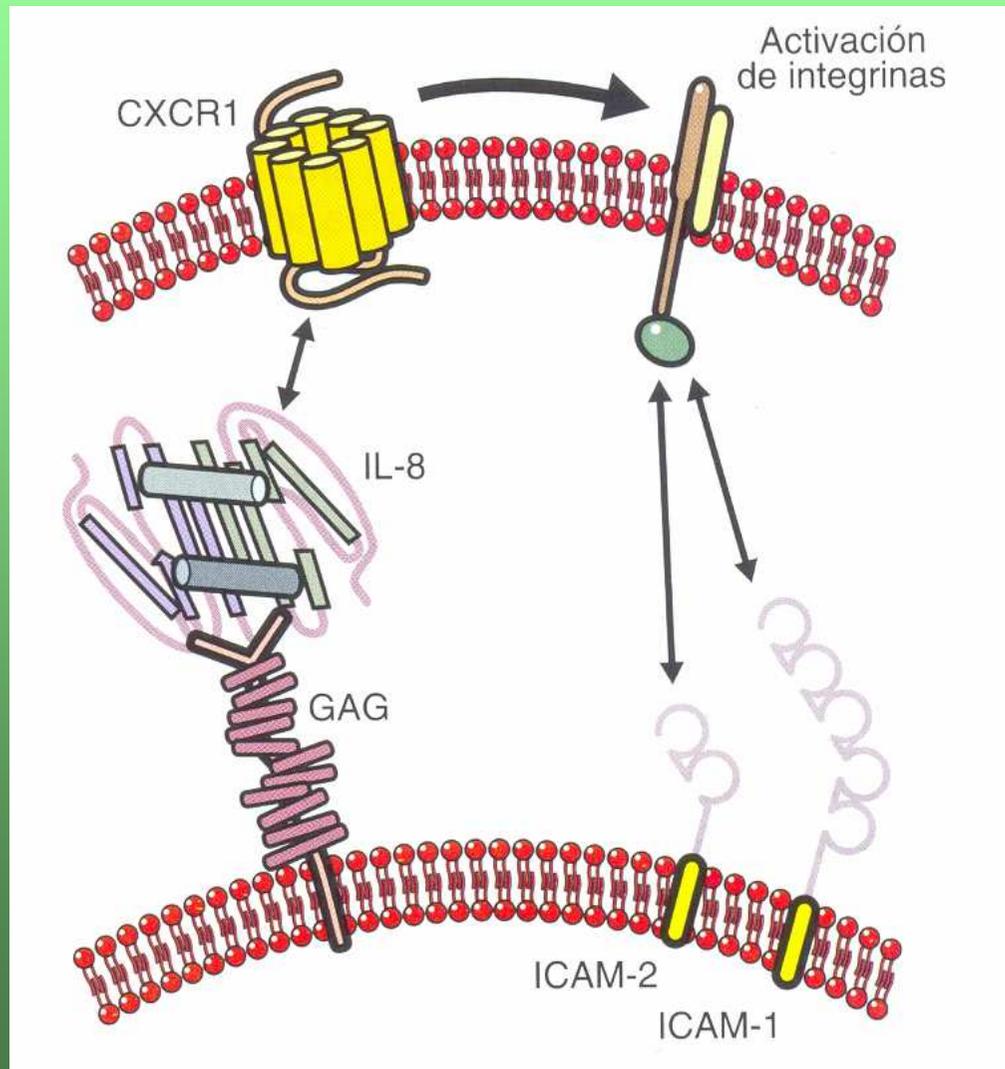
Eventos para el Reclutamiento Celular

- Gradiente de factores quimiotácticos:
Citocinas, prostaglandina E2, leucotrieno B4, sustancia P, IL-8, RANTES, MIP-1 β , MIP-3 β , etc.
- **Extravasación leucocitaria:**
Adhesión primaria: unión y frenado
Adhesión firme: activación y fijación.
Diapédesis.

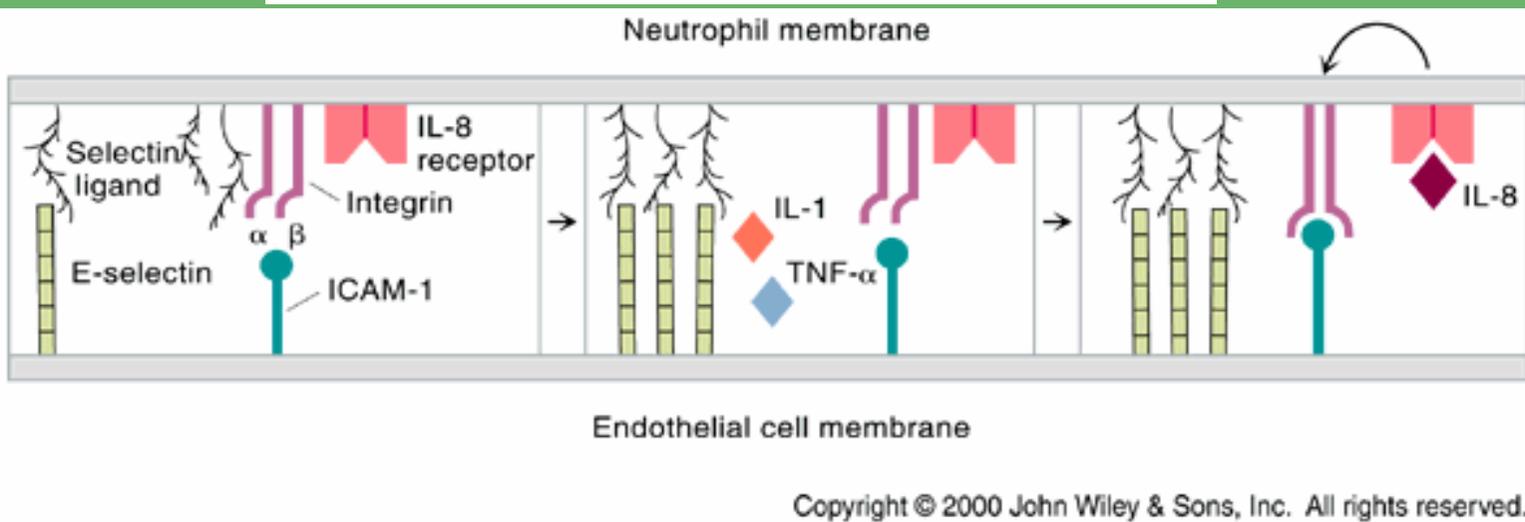
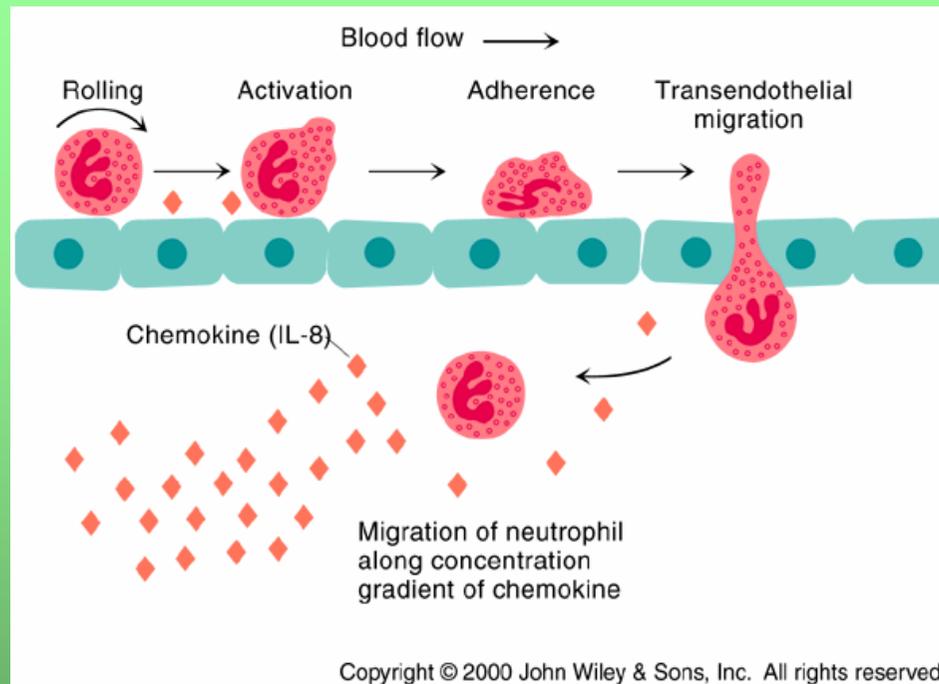
Fases de la Respuesta Inflamatoria Aguda



Quimiocinas y Activación de Integrinas

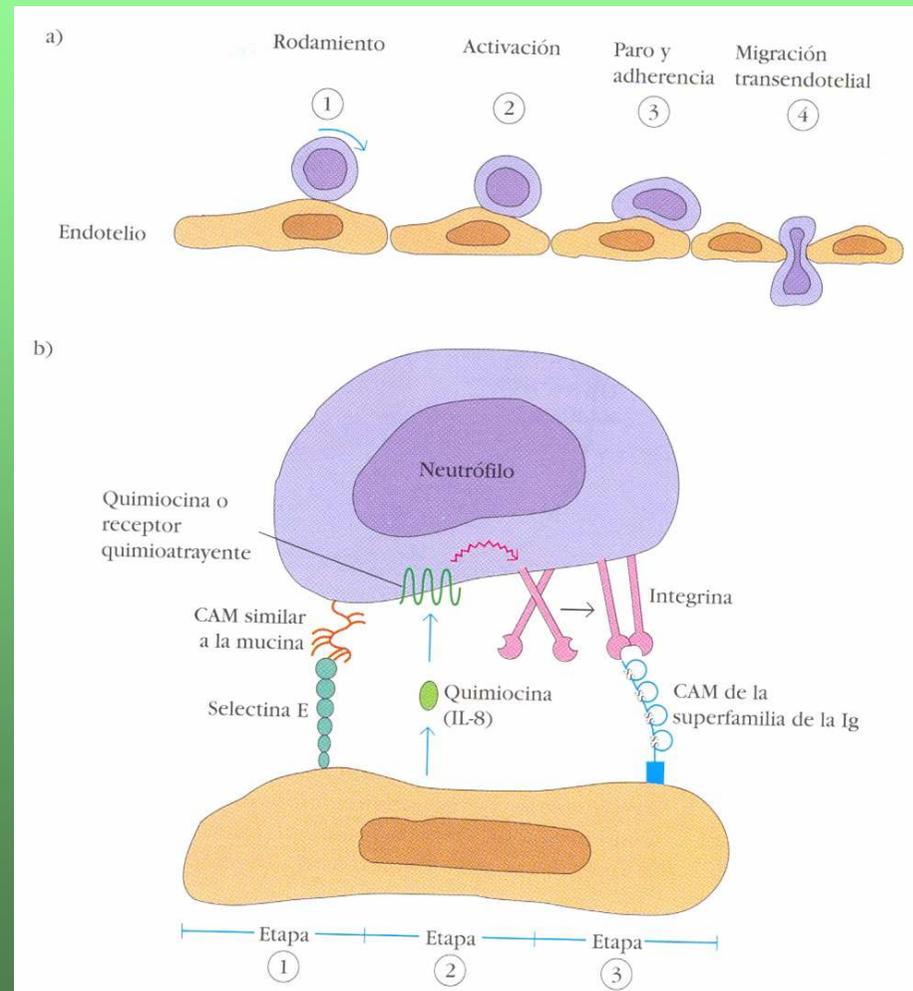
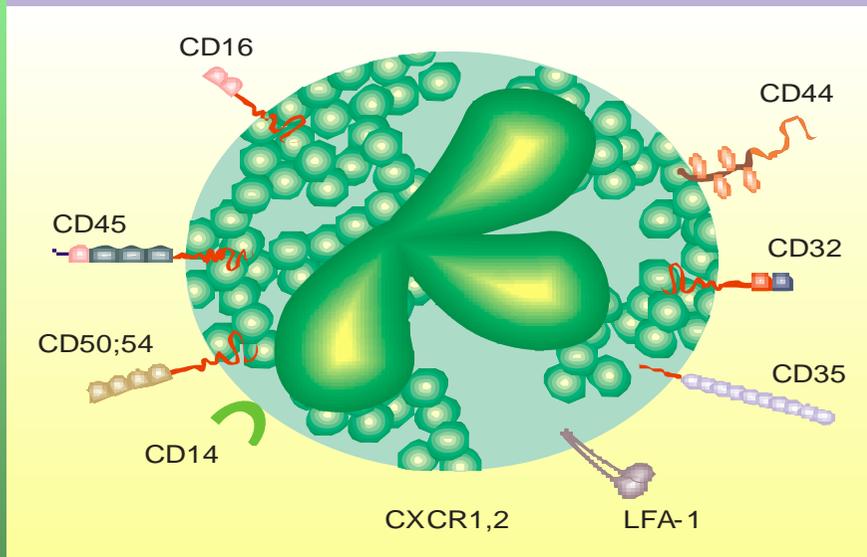


FASES DE LA EXTRAVASACI3N CELULAR

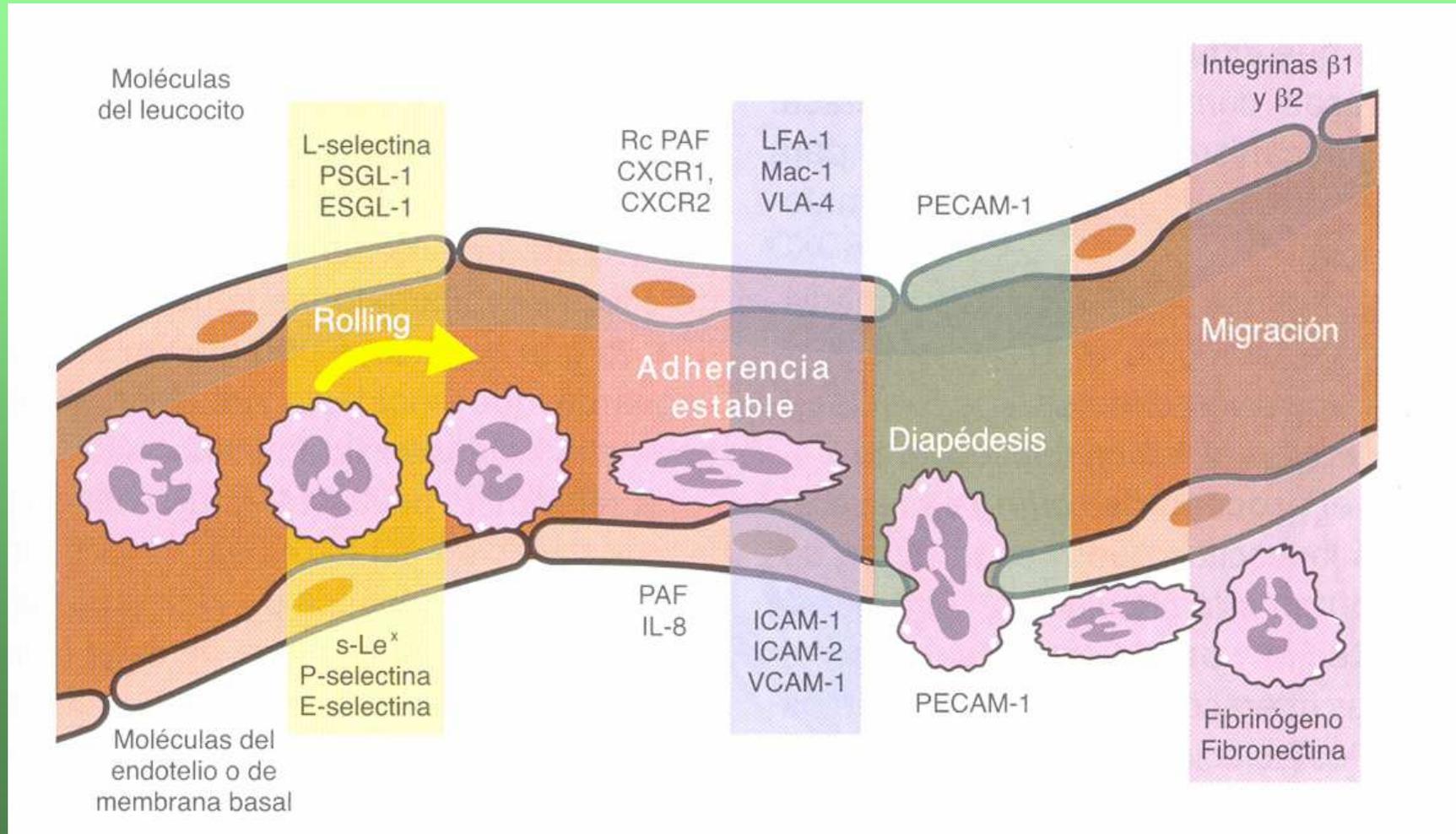


Extravasación del Neutrófilo

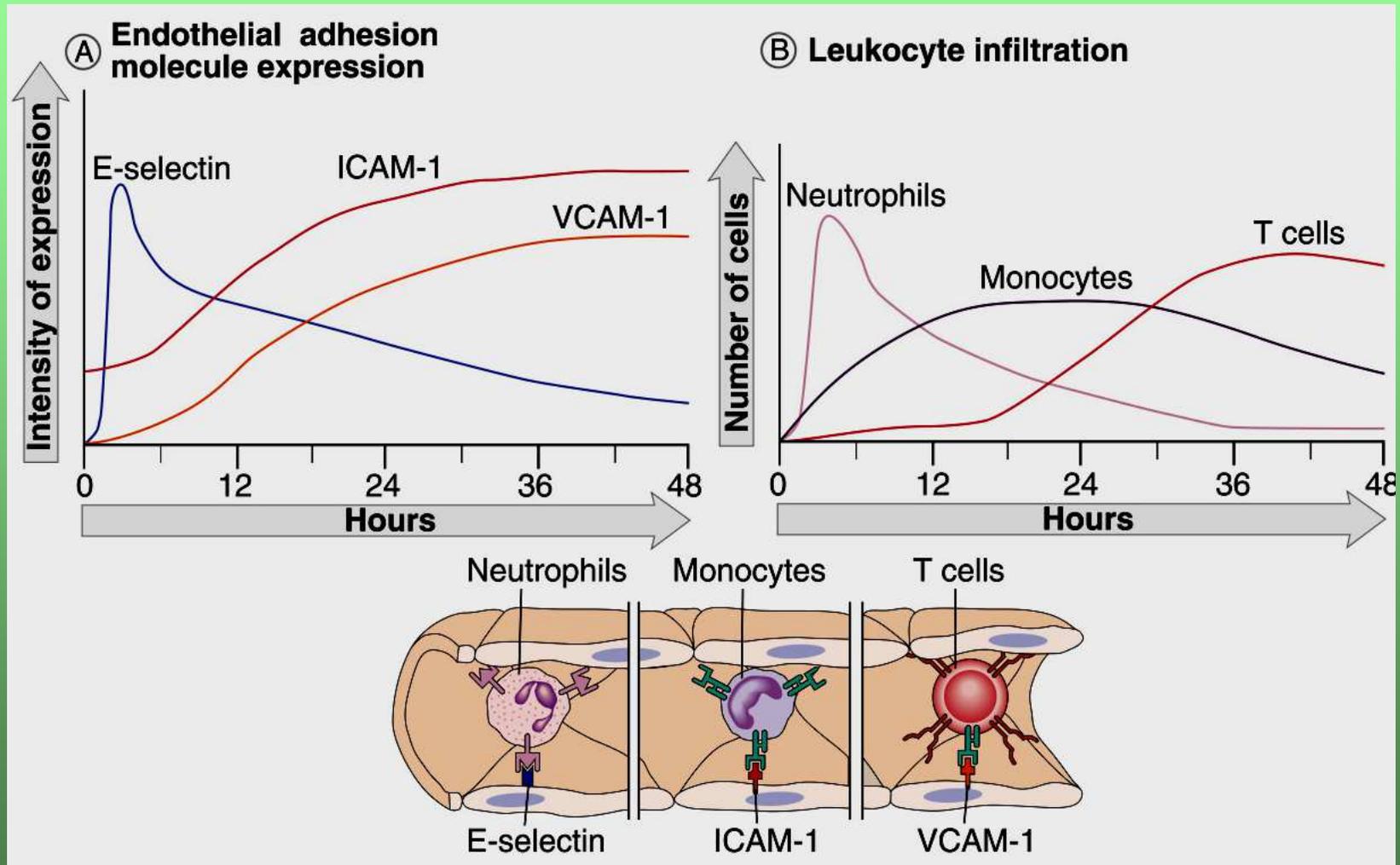
CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DE LOS NEUTRÓFILOS



Reclutamiento Celular



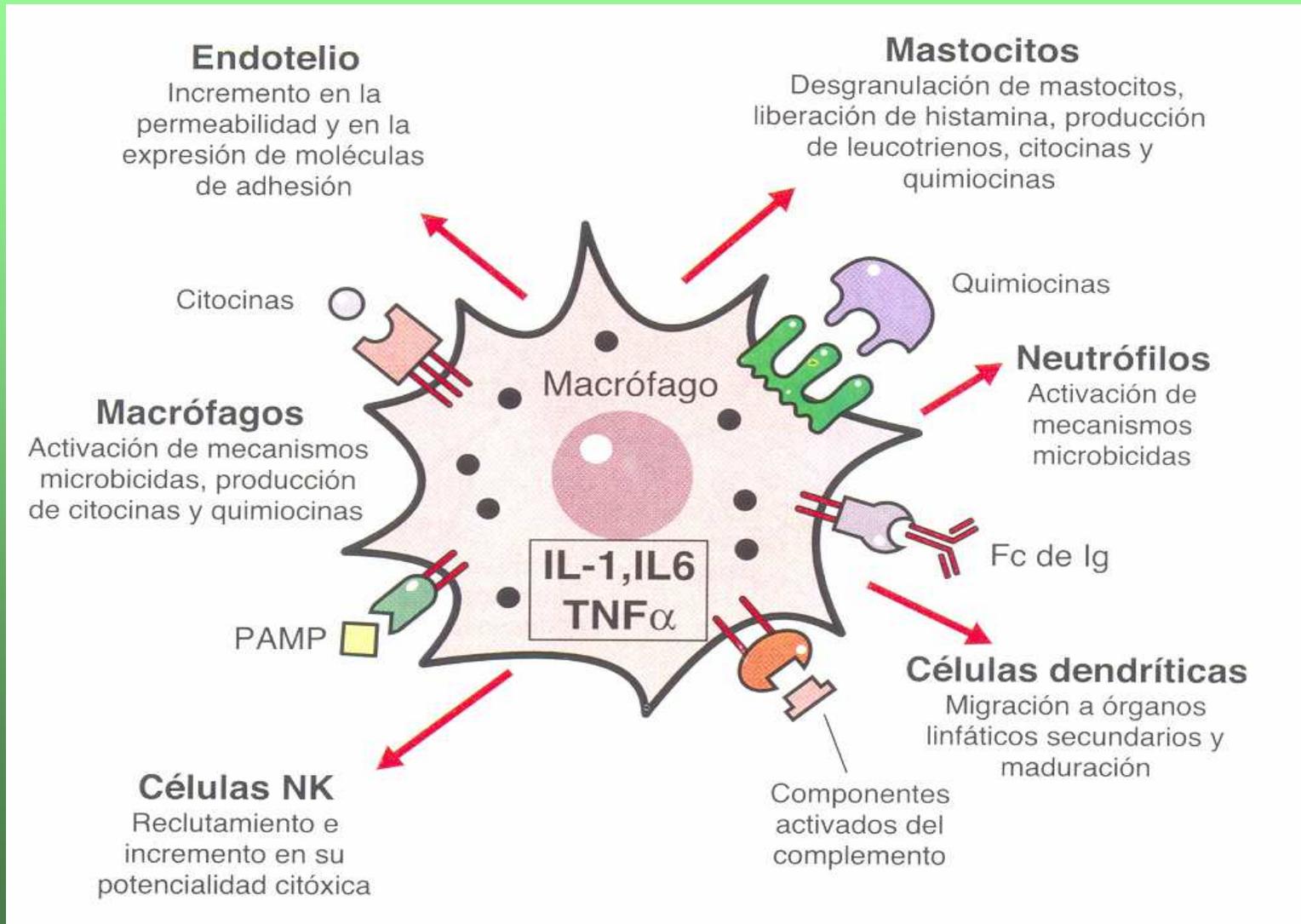
Cinética de la Interacción Leucocito-Endotelio



Citocinas de la inmunidad innata

Citocinas	Origen celular	Efectos biológicos
Factor de necrosis tumoral (TNF- α)	Macrófagos, linfocitos T	Inflamación
IL-1	Macrófagos, células endoteliales	Inflamación, coagulación, Fiebre, síntesis de proteínas de fase aguda
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Diferenciación de TH1. Síntesis de IFN- γ , aumento de la actividad citotóxica
IFN de tipo 1 (IFN-α, INF-β)	IFN- α : macrófagos IFN- β : Fibroblastos	Estado antivírico, aumento de la expresión del MHC I, activación de NK
IL-6	Macrófagos, linfocitos T, células endoteliales	Síntesis de proteínas de fase aguda, proliferación de los linfocitos B
Quimiocinas	Macrófagos, linfocitos T, plaquetas, células endoteliales	Inflamación: quimiotaxis de leucocitos hacia los tejidos

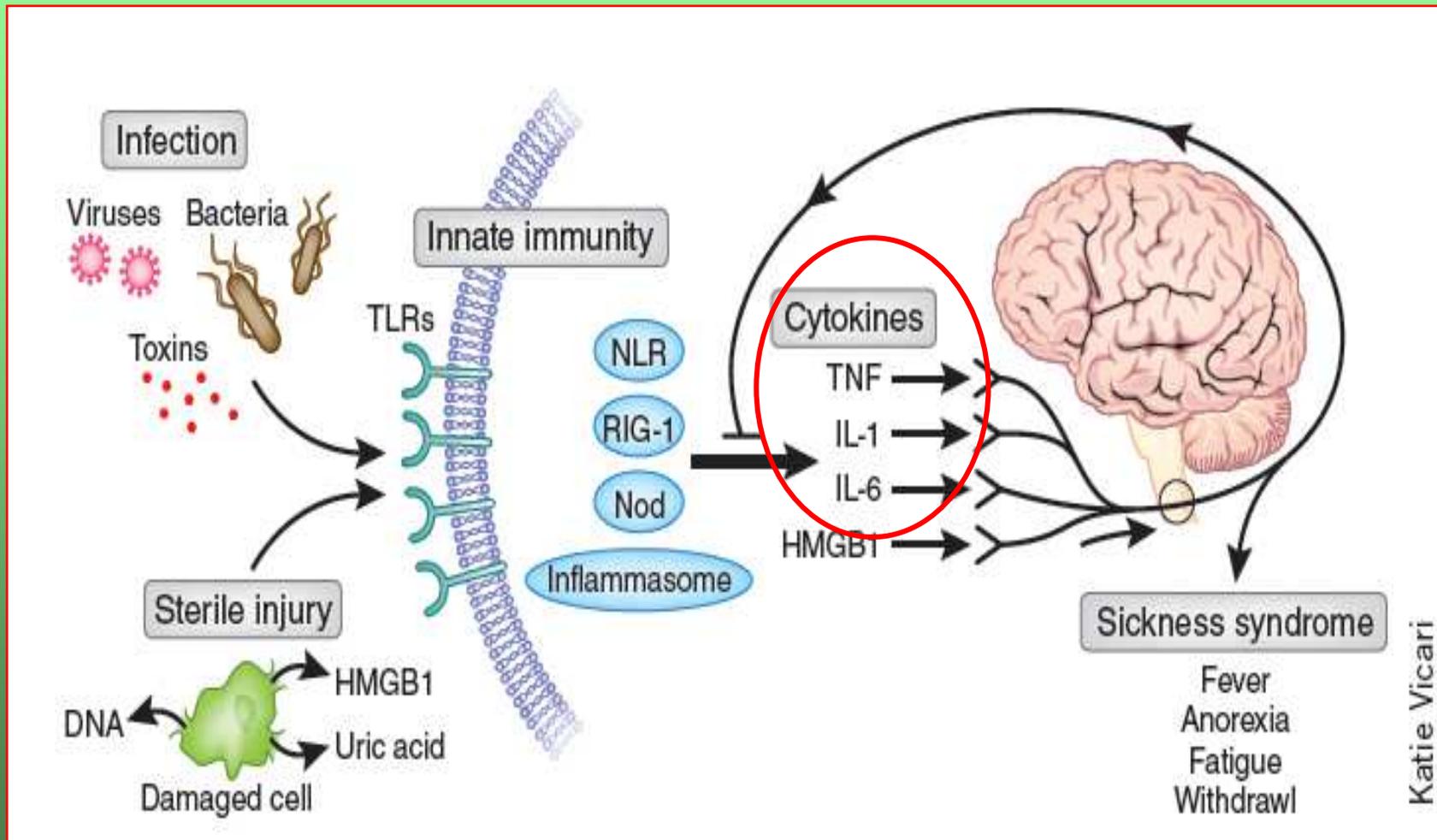
Citocinas Pro-Inflamatorias: Inmunidad Innata



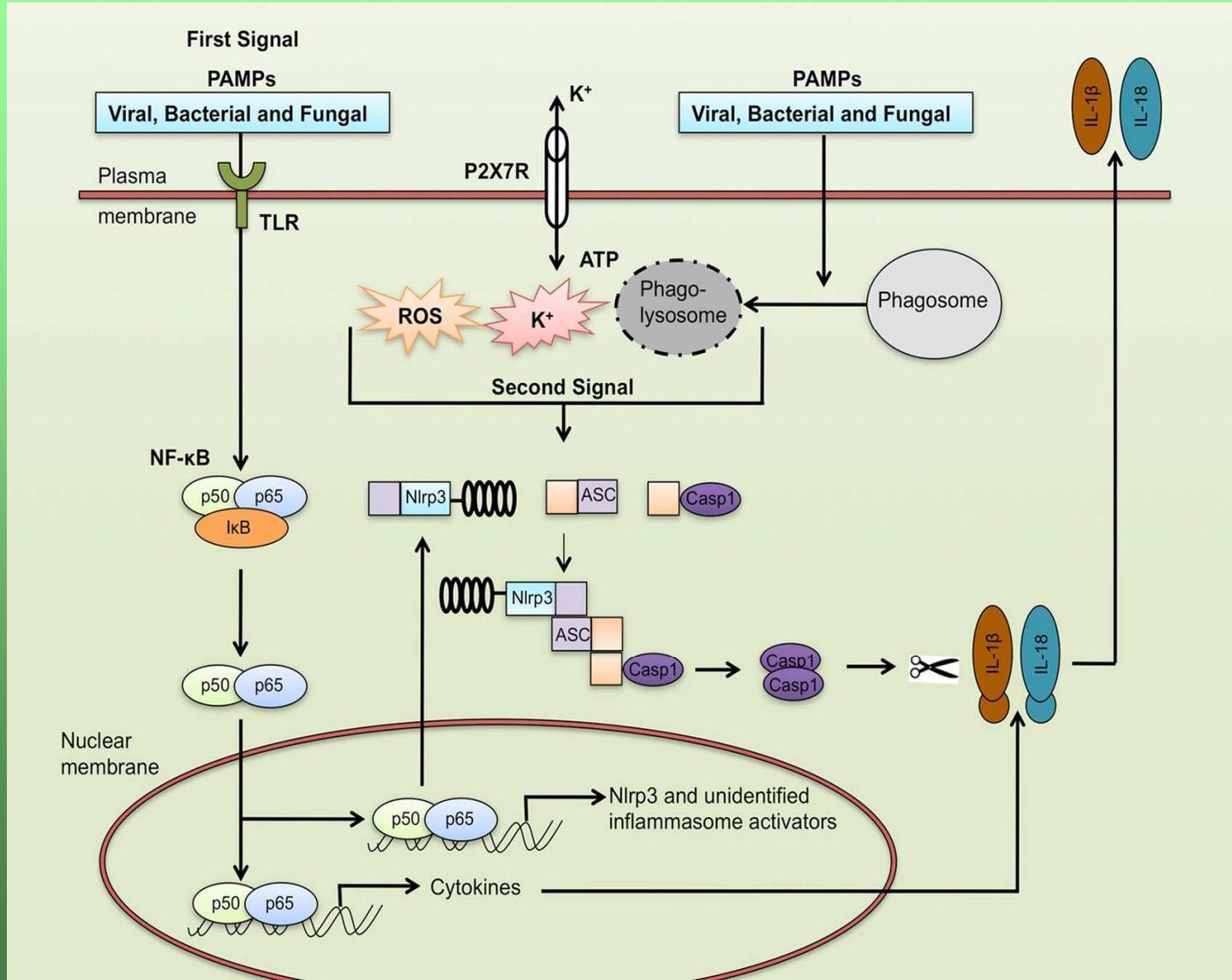
Respuesta Inflamatoria Sistémica: Hipotálamo

- Citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α) secretadas por monocitos y macrófagos activan los nervios aferentes periféricos (nervio vago) para inducir la síntesis y liberación de citoquinas pro-inflamatorias en el cerebro.
- Estas citoquinas liberadas centralmente actúan en estructuras neurales que están involucradas en el control de la termo-regulación, metabolismo y comportamiento.

Respuesta Inflamatoria Sistémica: Regulación de la Respuesta Inmunitaria

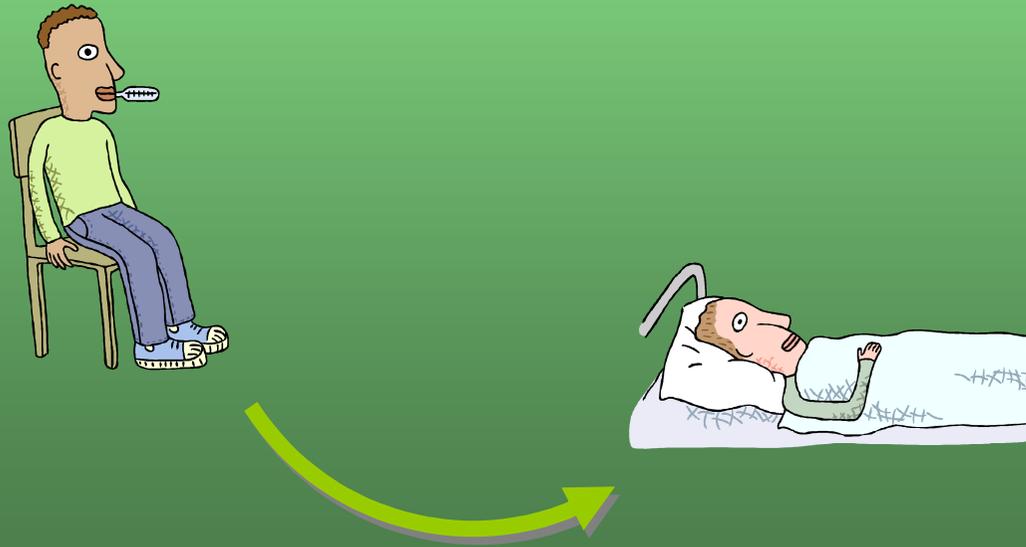


EI Inflammasome



Respuesta Inflamatoria Sistémica: Hipotálamo

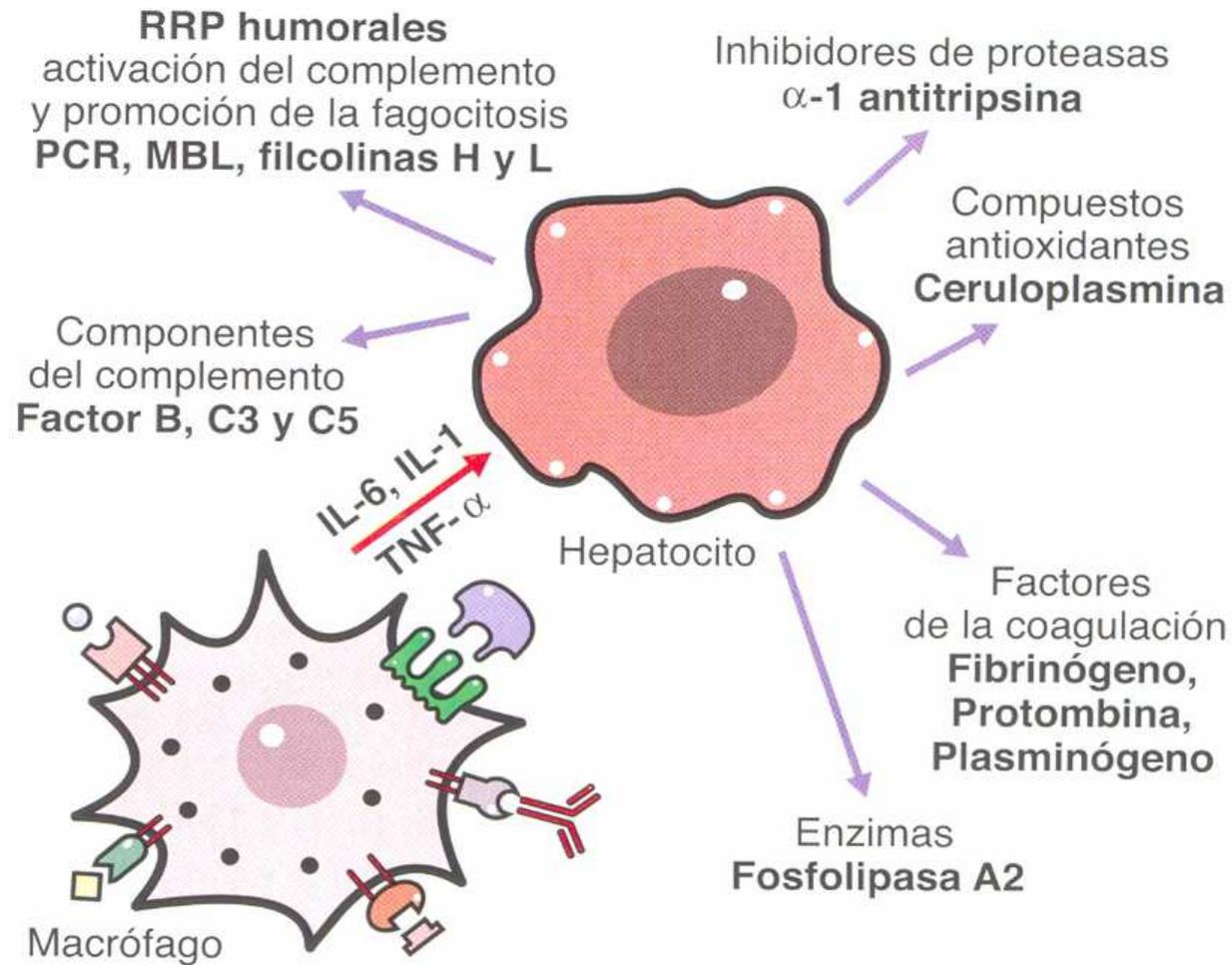
- Un individuo enfermo no tiene las mismas prioridades que una persona sana, esta reorganización de prioridades está mediada por efecto de las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF- α .



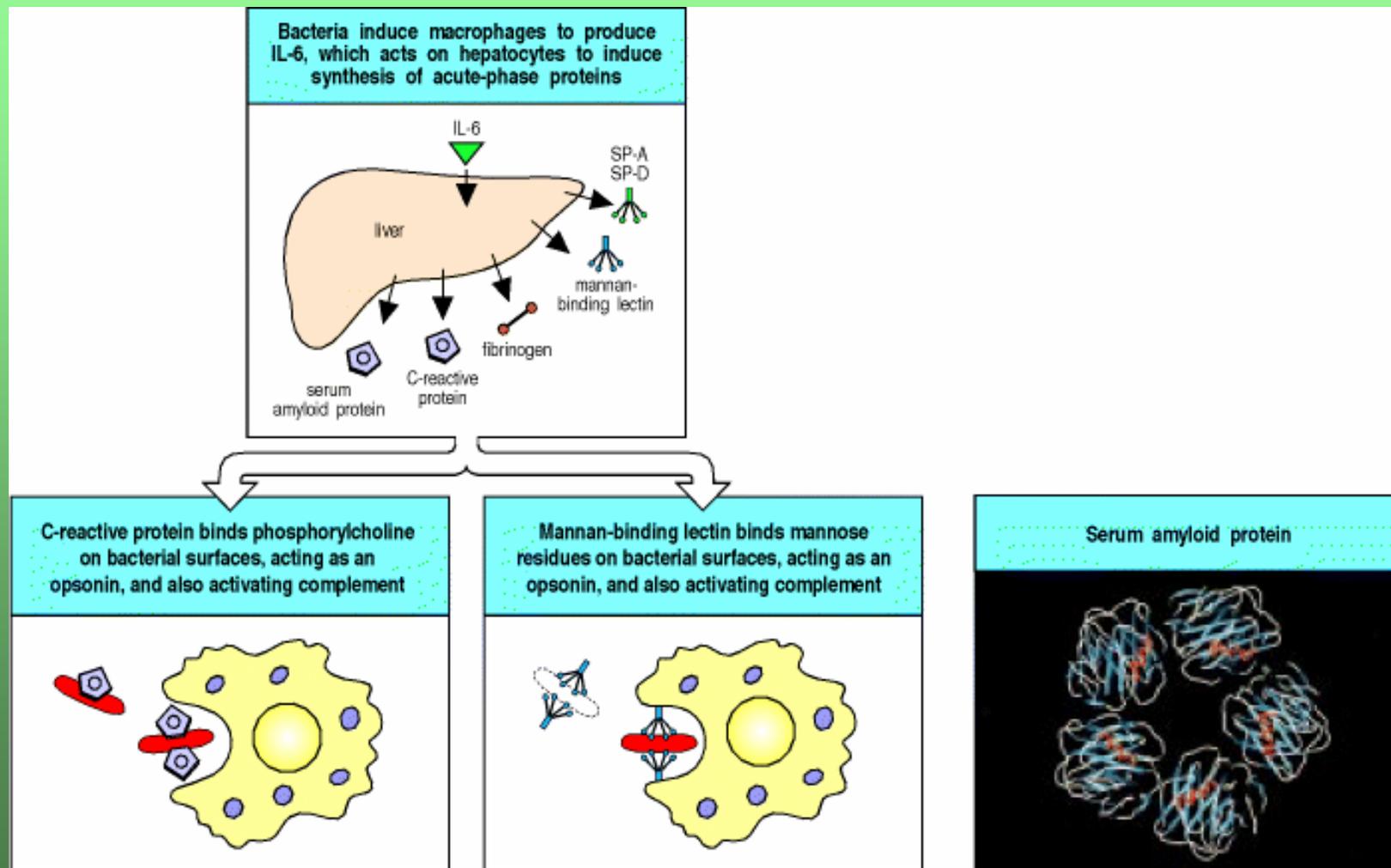
Respuesta Inflamatoria Sistémica: Hipotálamo

- Constelación de síntomas no específicos que acompañan la infección e inflamación y que incluye, fiebre, cambios fisiológicos y de comportamiento:
 - Letargia, somnolencia
 - Depresión,
 - Falta de apetito y sed
 - Disminución de la exploración social

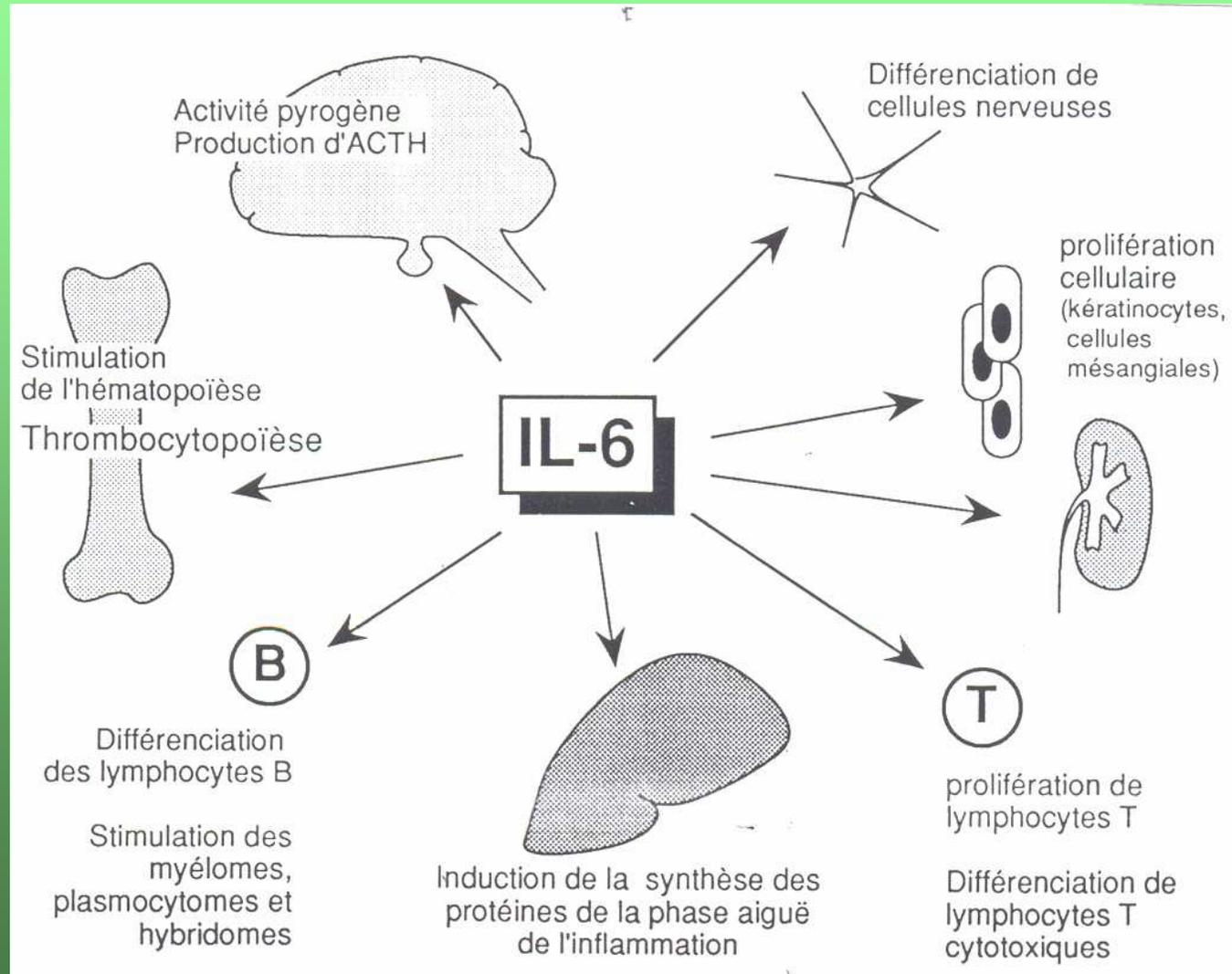
Respuesta Inflamatoria Sistémica: Hepatocitos



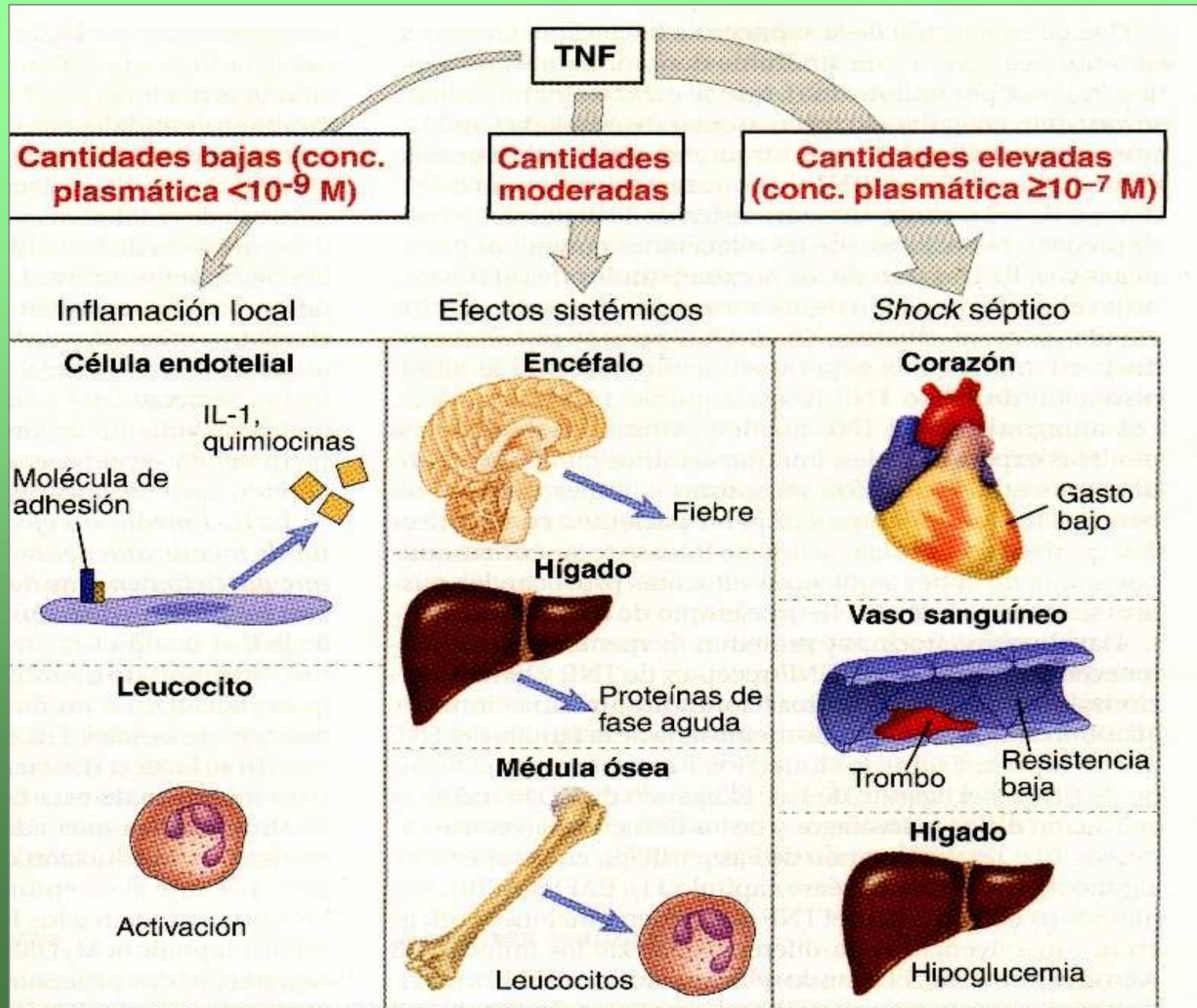
Respuesta Inflamatoria Sistémica: Proteínas de la Fase Aguda



IL-6: Actividad Pleiotrópica



TNF- α : Actividad Pleiotrópica:



Funciones Redundantes y Pleiotropicas de las Citocinas Pro-Inflamatorias

TABLE 15-3

Redundant and pleiotropic effects of IL-1, TNF- α , and IL-6

Effect	IL-1	TNF- α	IL-6
Endogenous pyrogen fever	+	+	+
Synthesis of acute-phase proteins by liver	+	+	+
Increased vascular permeability	+	+	+
Increased adhesion molecules on vascular endothelium	+	+	-
Fibroblast proliferation	+	+	-
Platelet production	+	-	+
Chemokine induction (e.g., IL-8)	+	+	-
Induction of IL-6	+	+	-
T-cell activation	+	+	+
B-cell activation	+	+	+
Increased immunoglobulin synthesis	-	-	+

Regulación de la IL-6

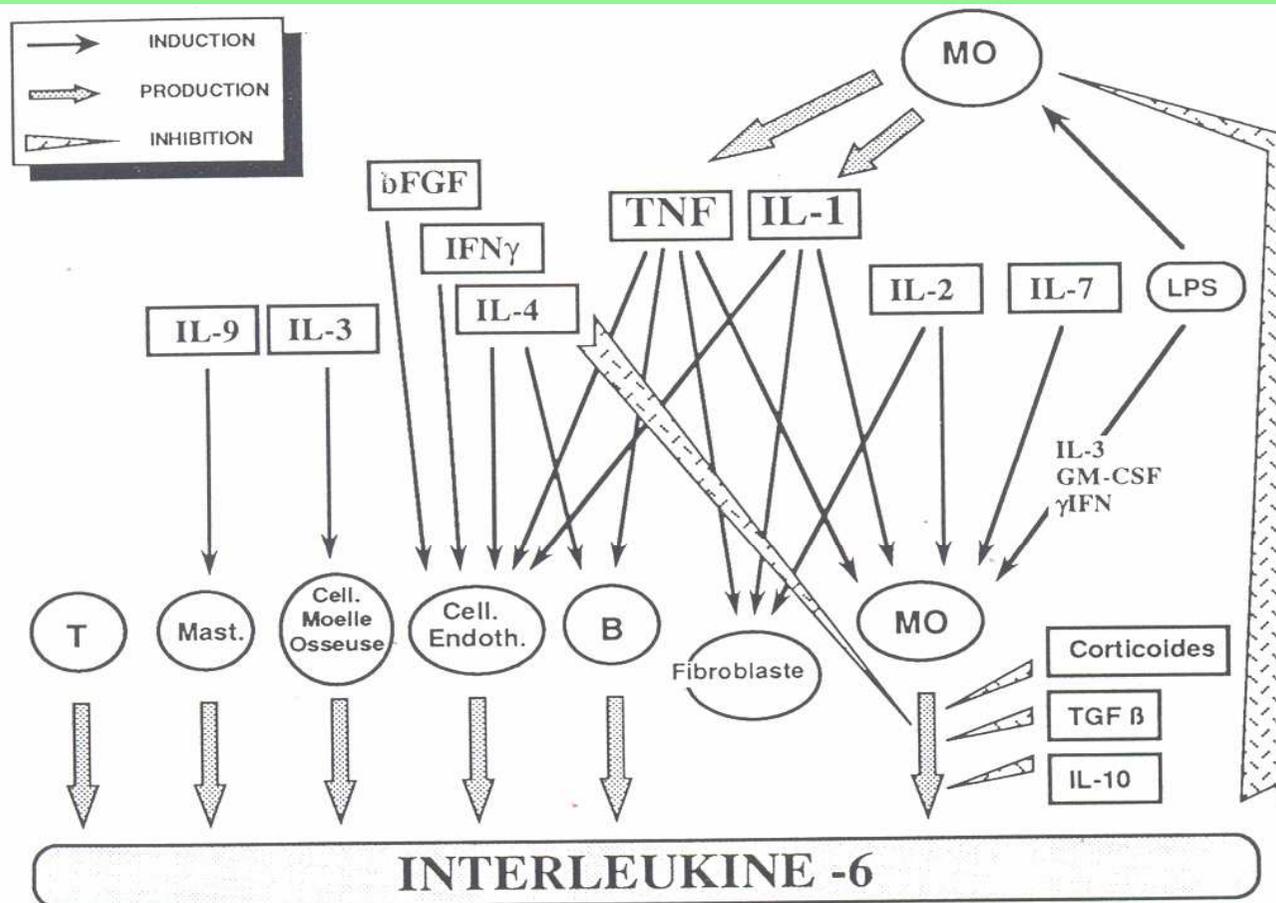
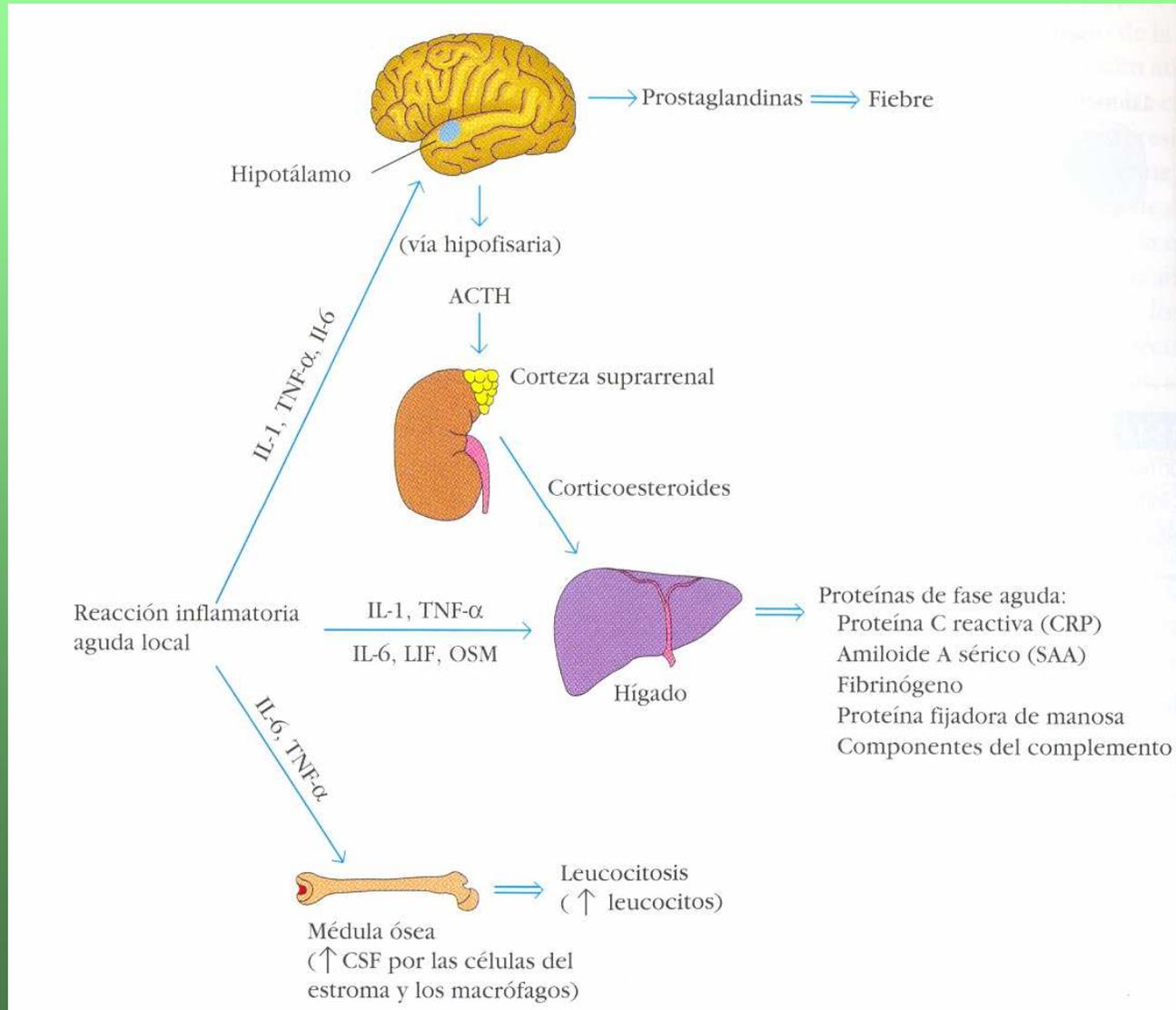
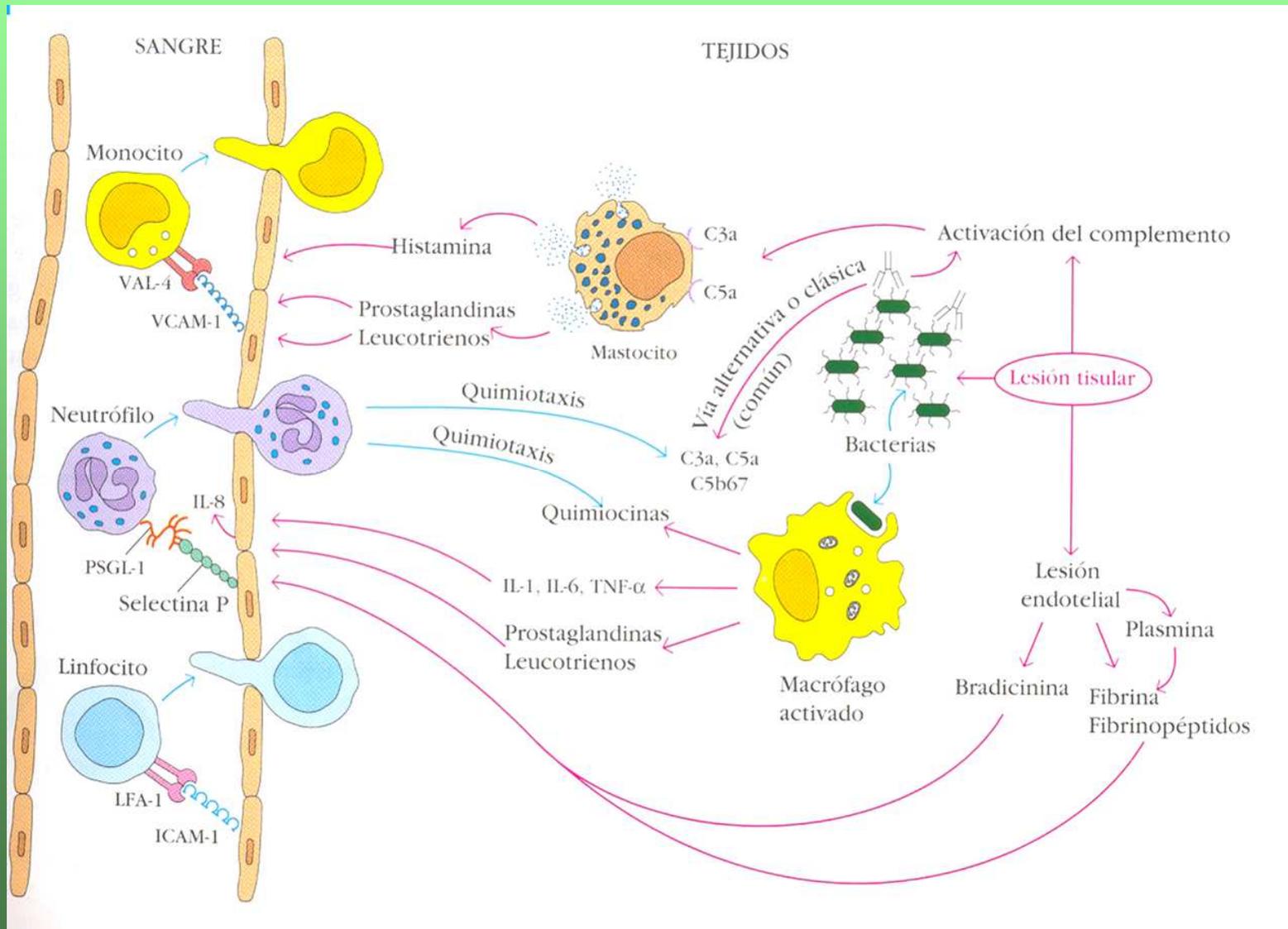


FIG. 16.3 Schéma illustrant la cascade de cytokines capables d'aboutir à la production de l'IL-6. Des cytokines comme l'IL-1, le TNF, peuvent agir positivement sur plusieurs cellules cibles alors que d'autres, comme l'IL-4, peuvent induire ou inhiber la production d'IL-6 selon la nature de la cellule cible

Regulación de la Reacción de Fase Aguda



Resumen de la Reacción Inflamatoria Local



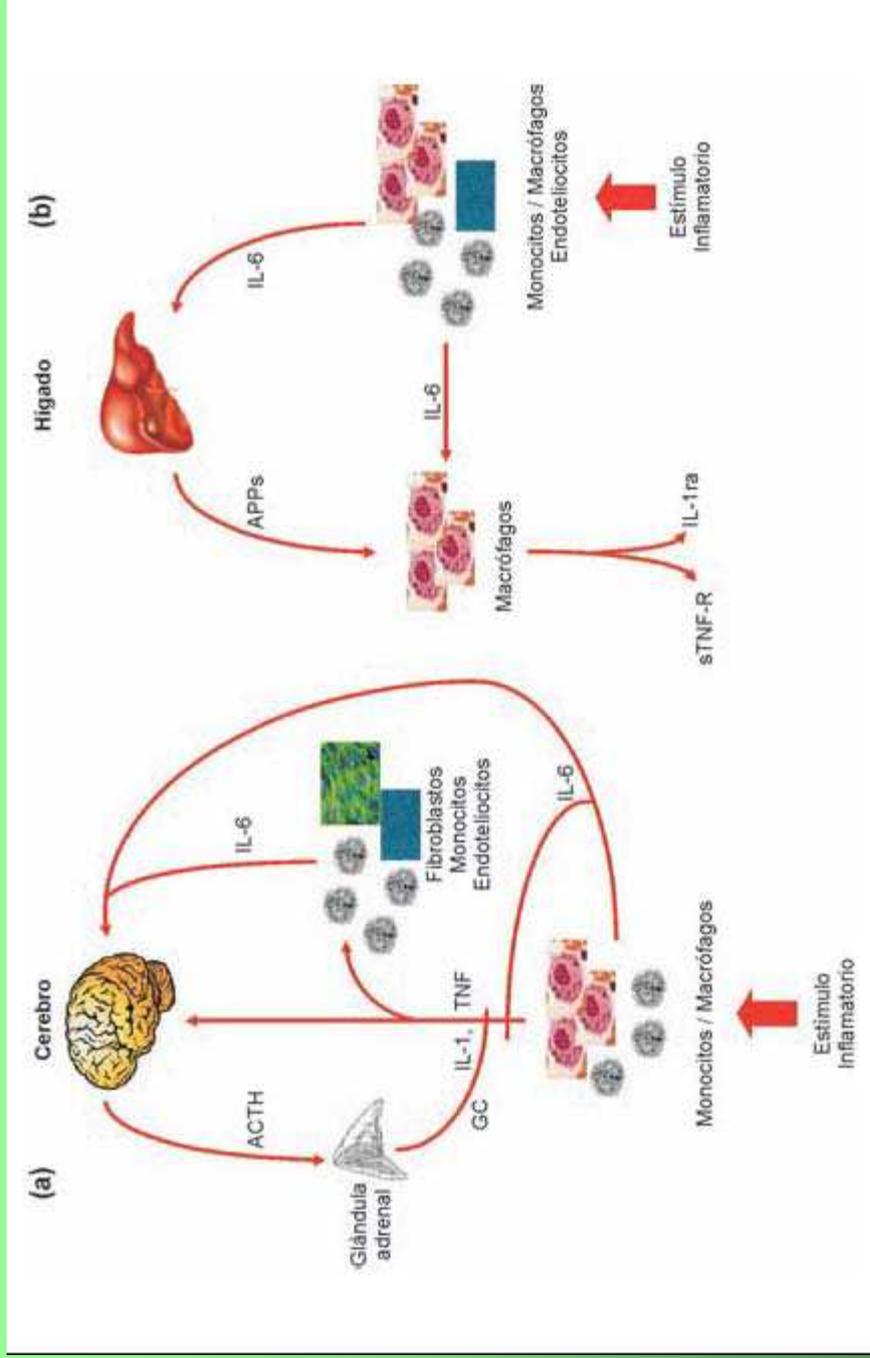
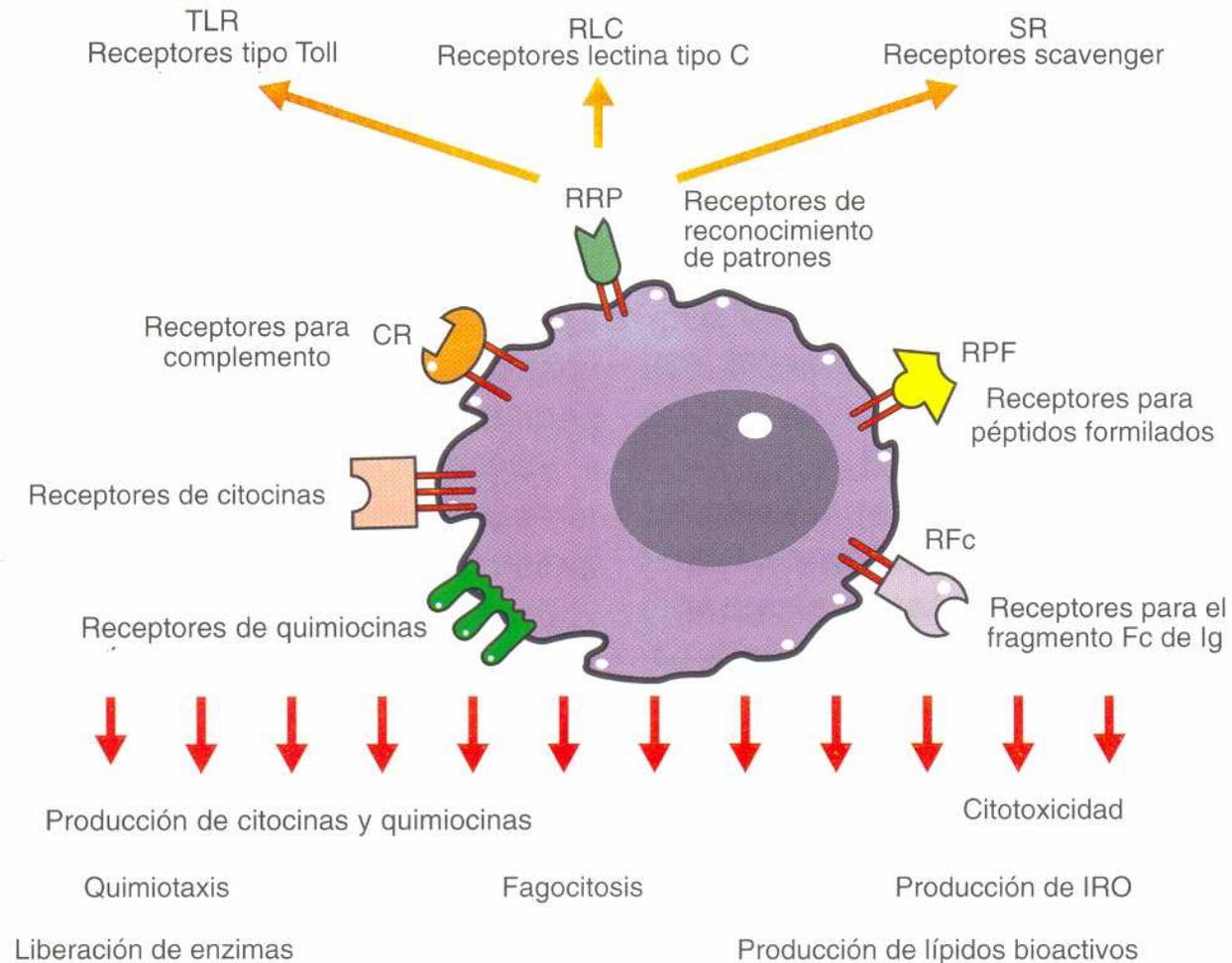


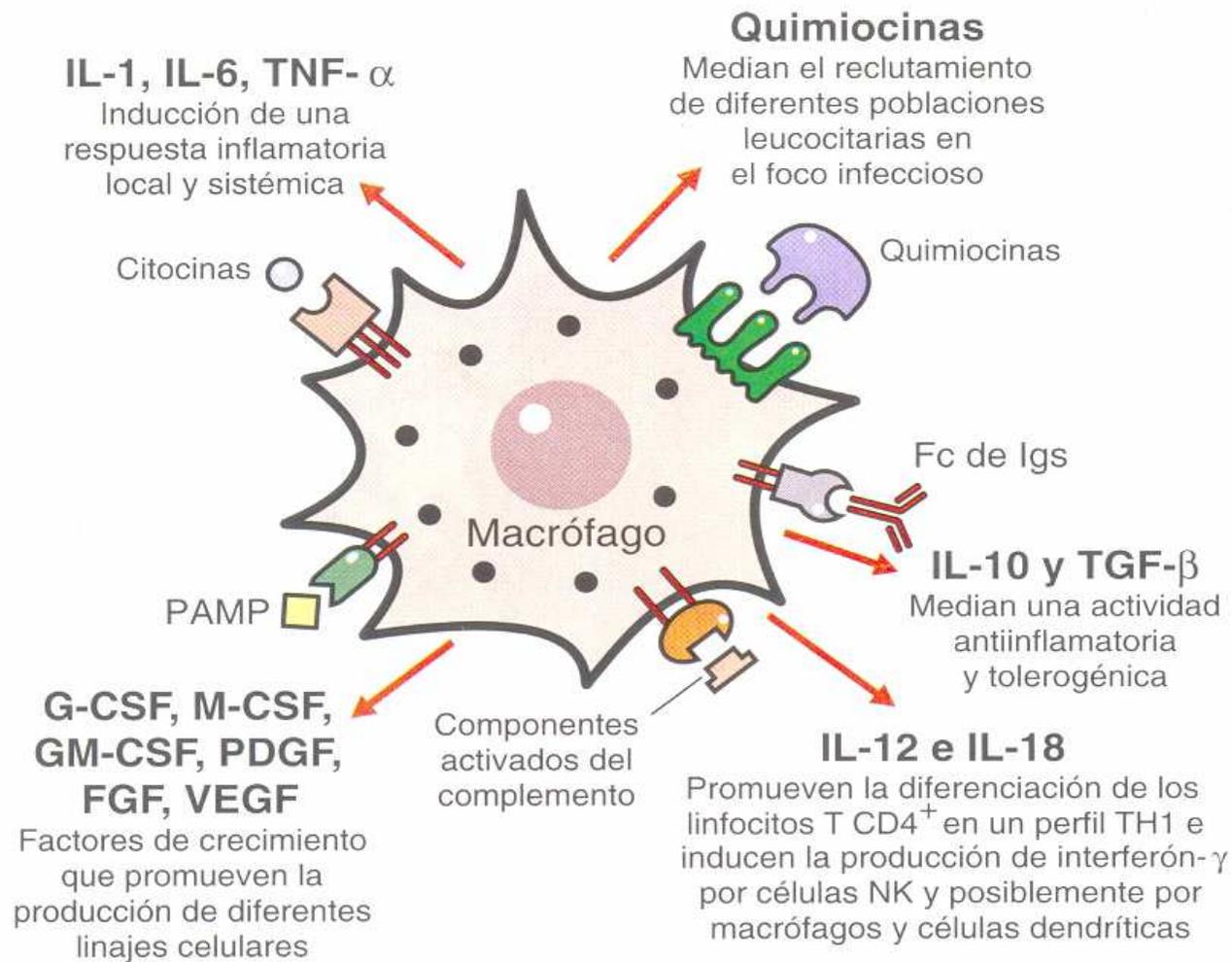
Figura 24. Descripción de los lazos de retroalimentación negativa que pueden operar durante la inflamación. (●) Citoquinas (IL-1 y TNF) producidas por monocitos/macrófagos activados estimulan el cerebro, que responde produciendo ACTH que, subsiguientemente, induce la liberación de glucocorticoides (GC) desde la glándula adrenal. GC e IL-6 suprimen la producción de IL-1 y de TNF.

Reconocimiento del Antígeno e Inmunidad Innata

ACTIVACIÓN DE CÉLULAS DE LA INMUNIDAD INNATA



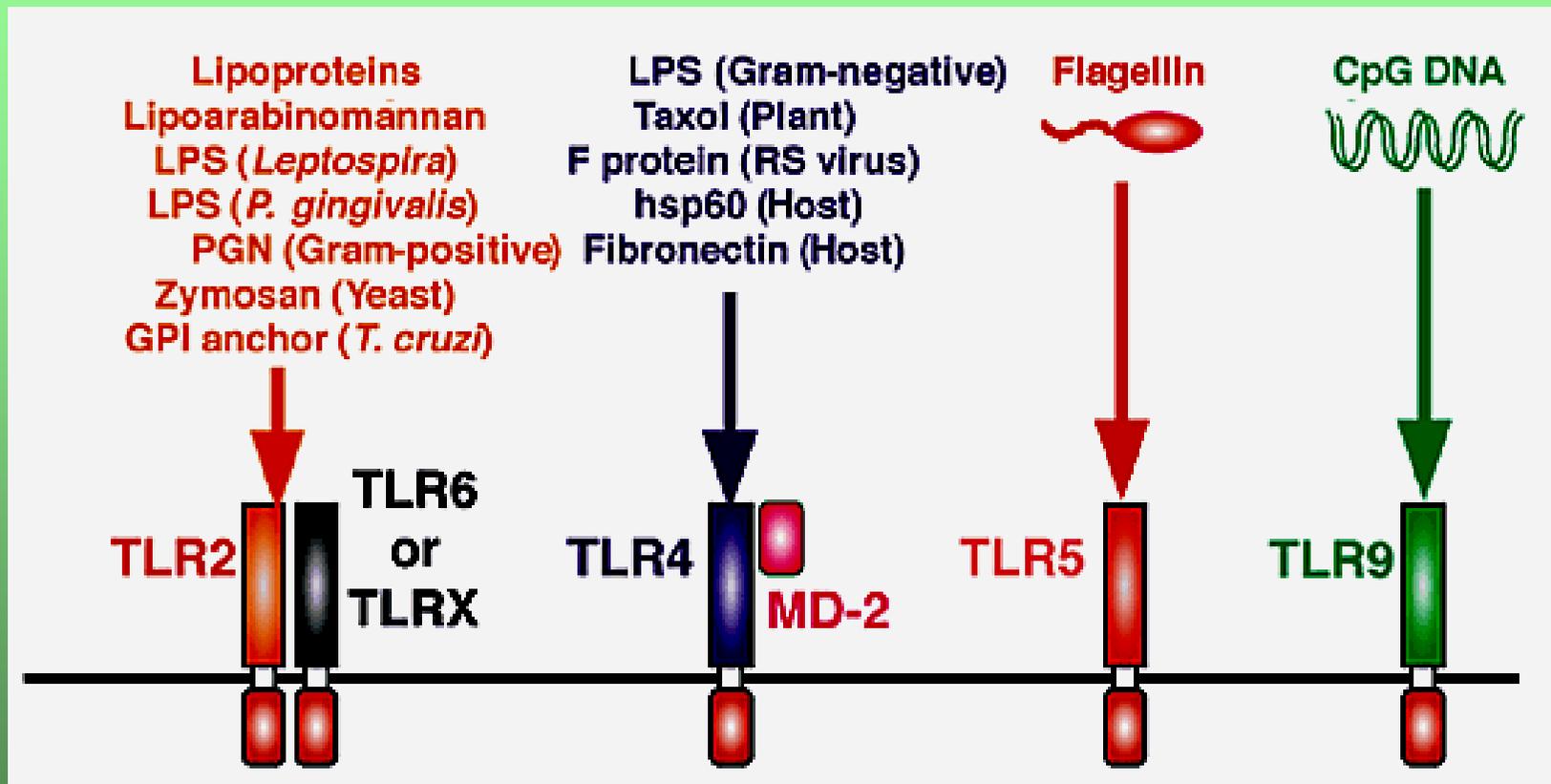
Macrófagos - Respuesta Inflamatoria: Inmunidad Adaptativa



Citocinas de la Inmunidad Adaptativa

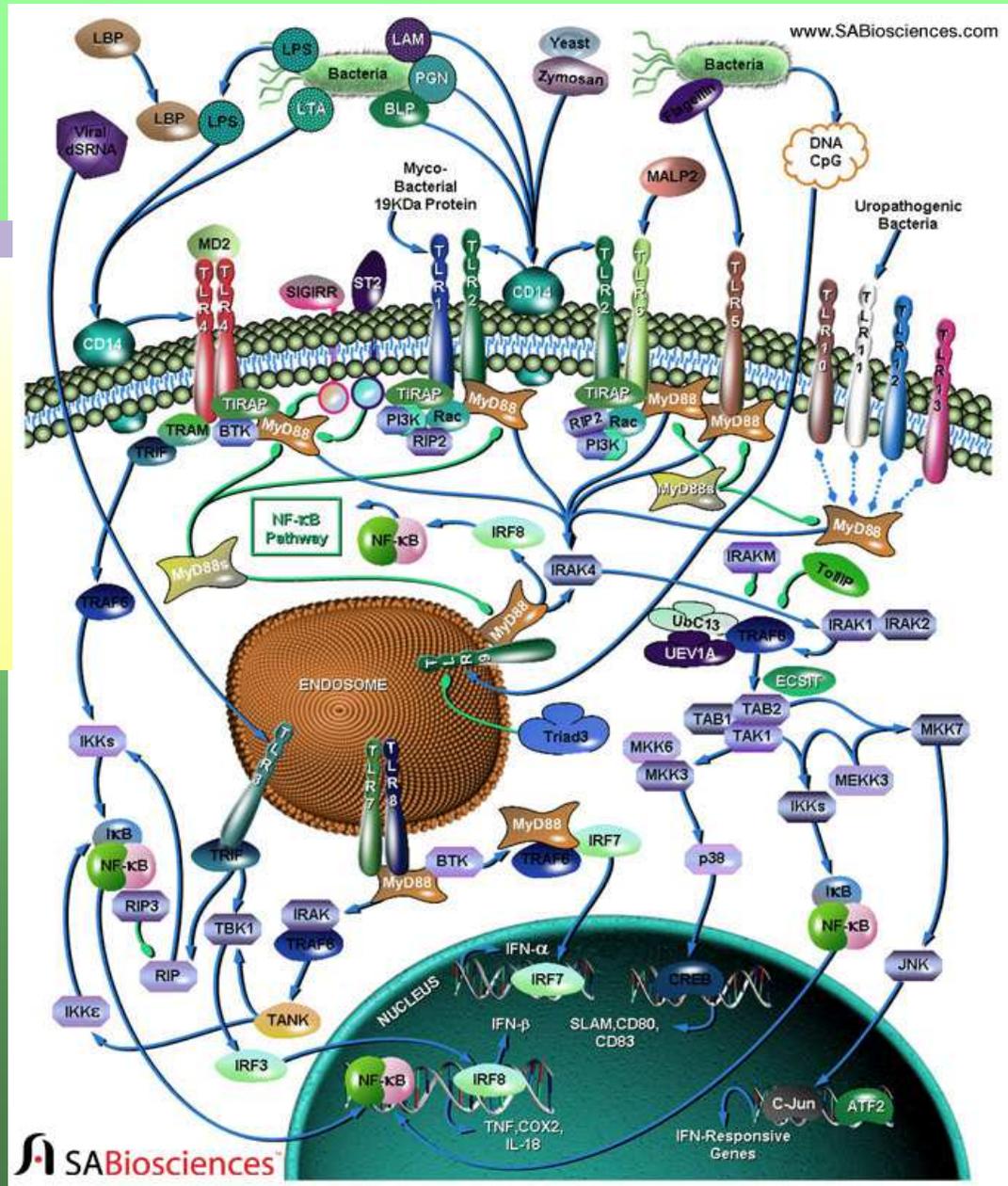
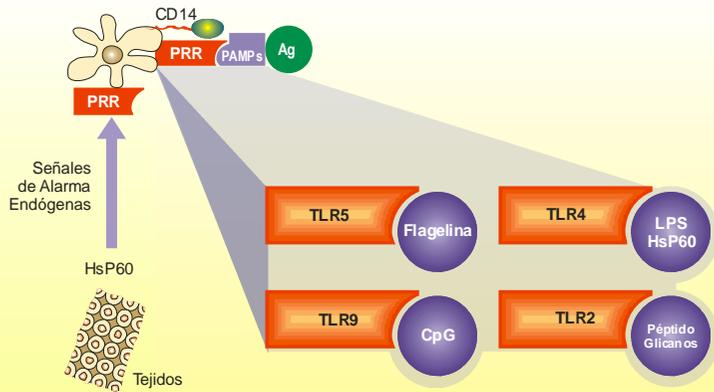
Citoquinas	Origen celular	Efectos biológicos
IL-2	Linfocitos T	Proliferación, síntesis de proteínas y de anticuerpos.
IL-4	Linfocitos T CD4+ (TH2), mastocitos	Cambio de isotipo a IgE, diferenciación de TH2, inhibición de la activación mediada por IFN- γ
IL-5	Linfocitos T CD4+ (TH2)	Proliferación de linfocitos B, síntesis de IgA, activación de eosinófilos
Interferón-γ (IFN- γ)	Linfocitos T (TH1), linfocitos T CD8+, NK	Activación de macrófagos, cambios de isotipos a IgG, diferenciación a TH1.
Linfotoxina (LT)	Linfocitos T	Activación de neutrófilos
Factor de crecimiento transformador -β (TGF- β)	Linfocitos T, macrófagos	Inhibición de la proliferación de linfocitos T y B, síntesis de IgA, inhibición de macrófagos

Ligandos de los Receptores Toll-Like

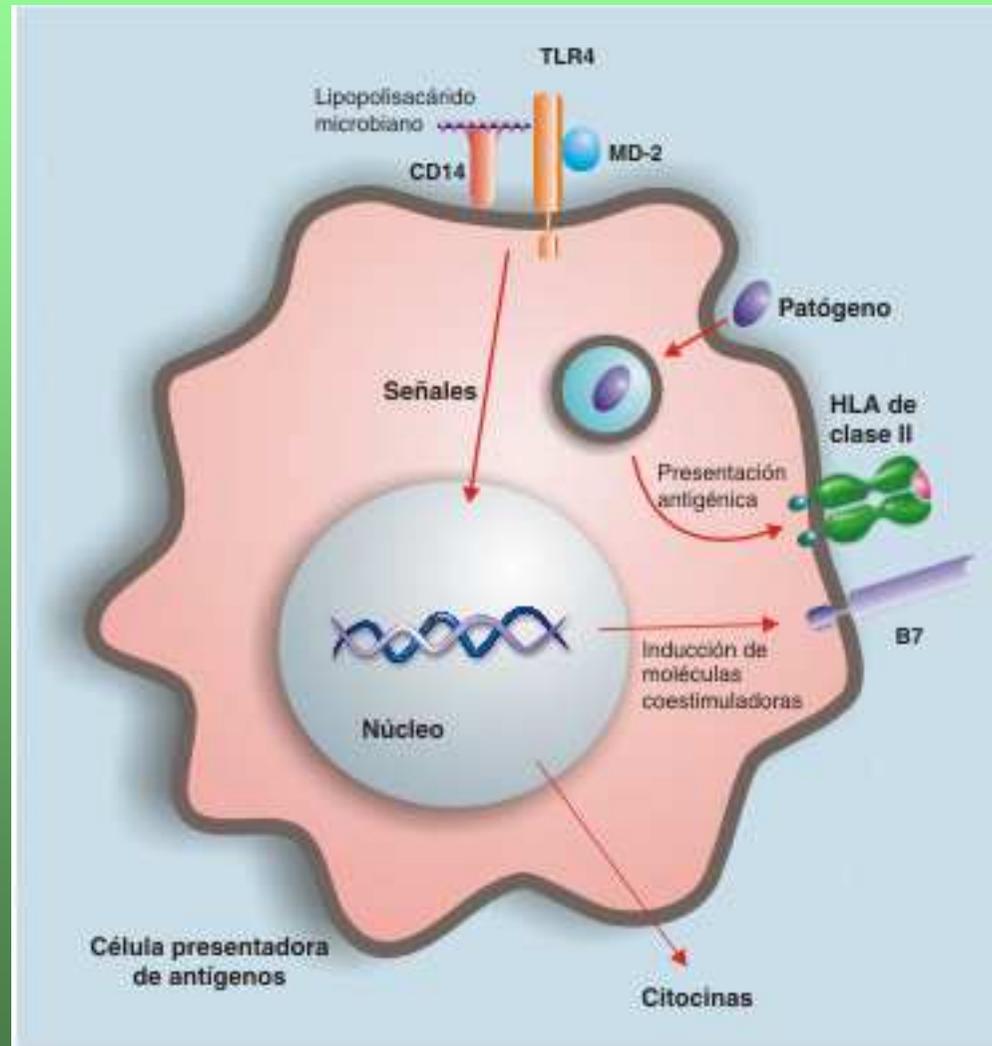


Receptores Toll-Like

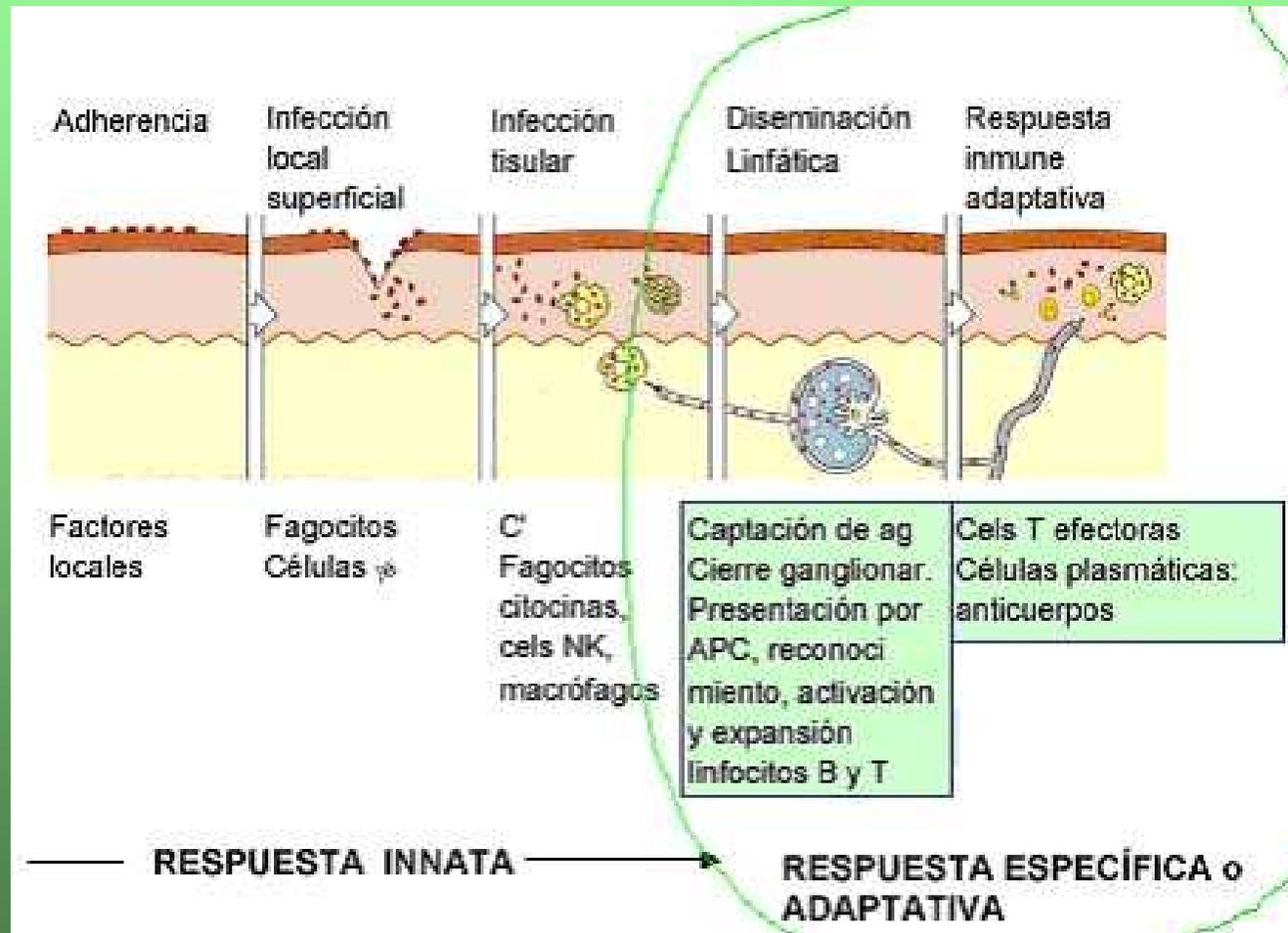
PAPEL CELULAS DENDRITICAS EN RI INNATA



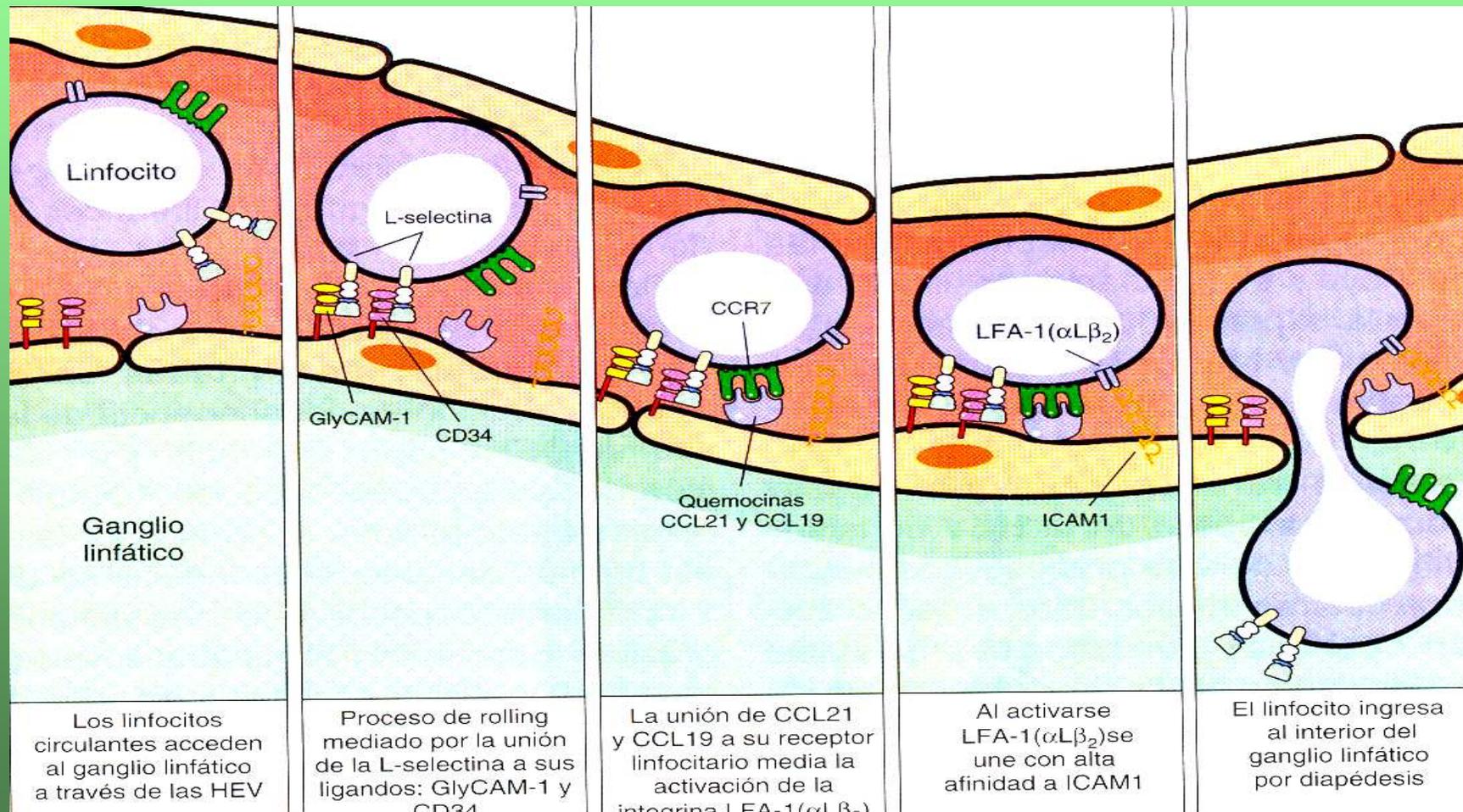
Receptores Toll-Like



RESPUESTA INFLAMATORIA Y DESARROLLO DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

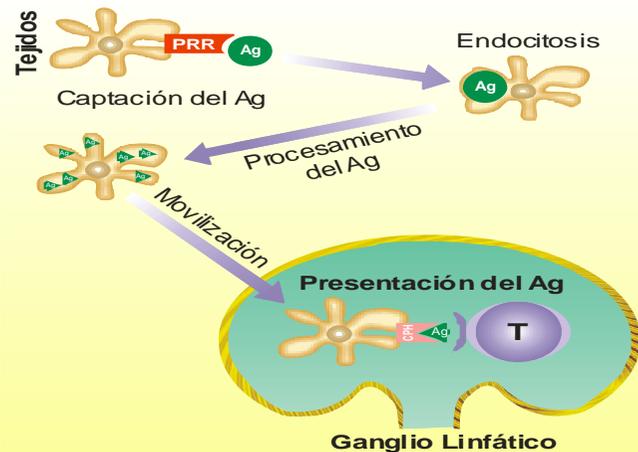


Extravasación de Linfocitos a Nivel del Ganglio



Activación de la Respuesta Inmune Adaptativa

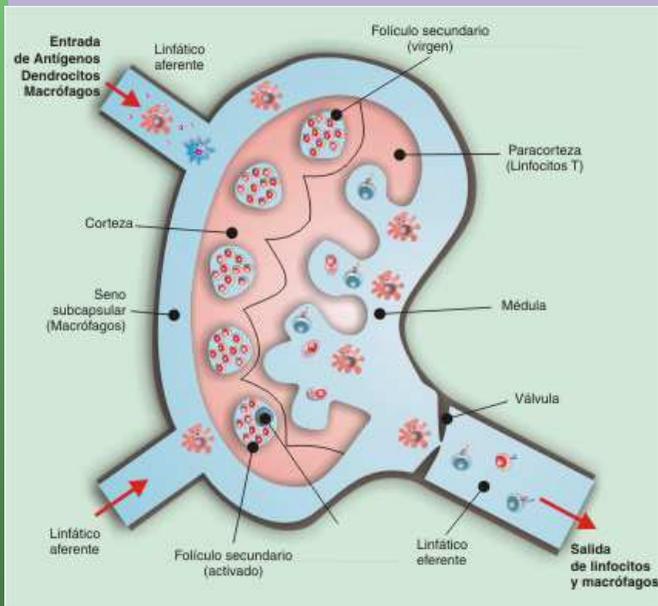
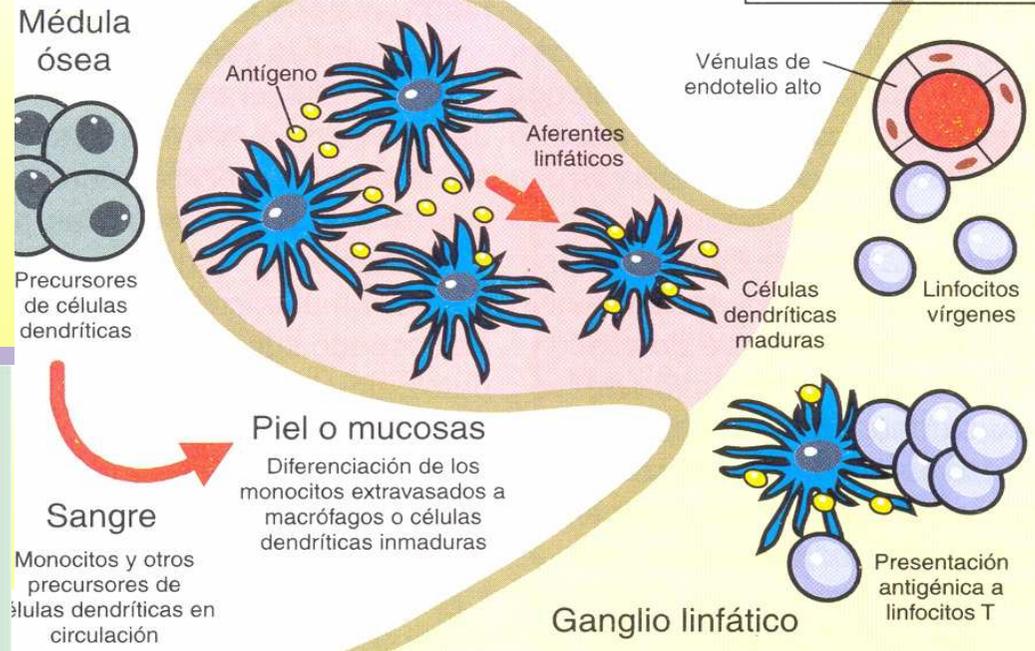
FUNCIONES DE CELULAS DENDRITICAS



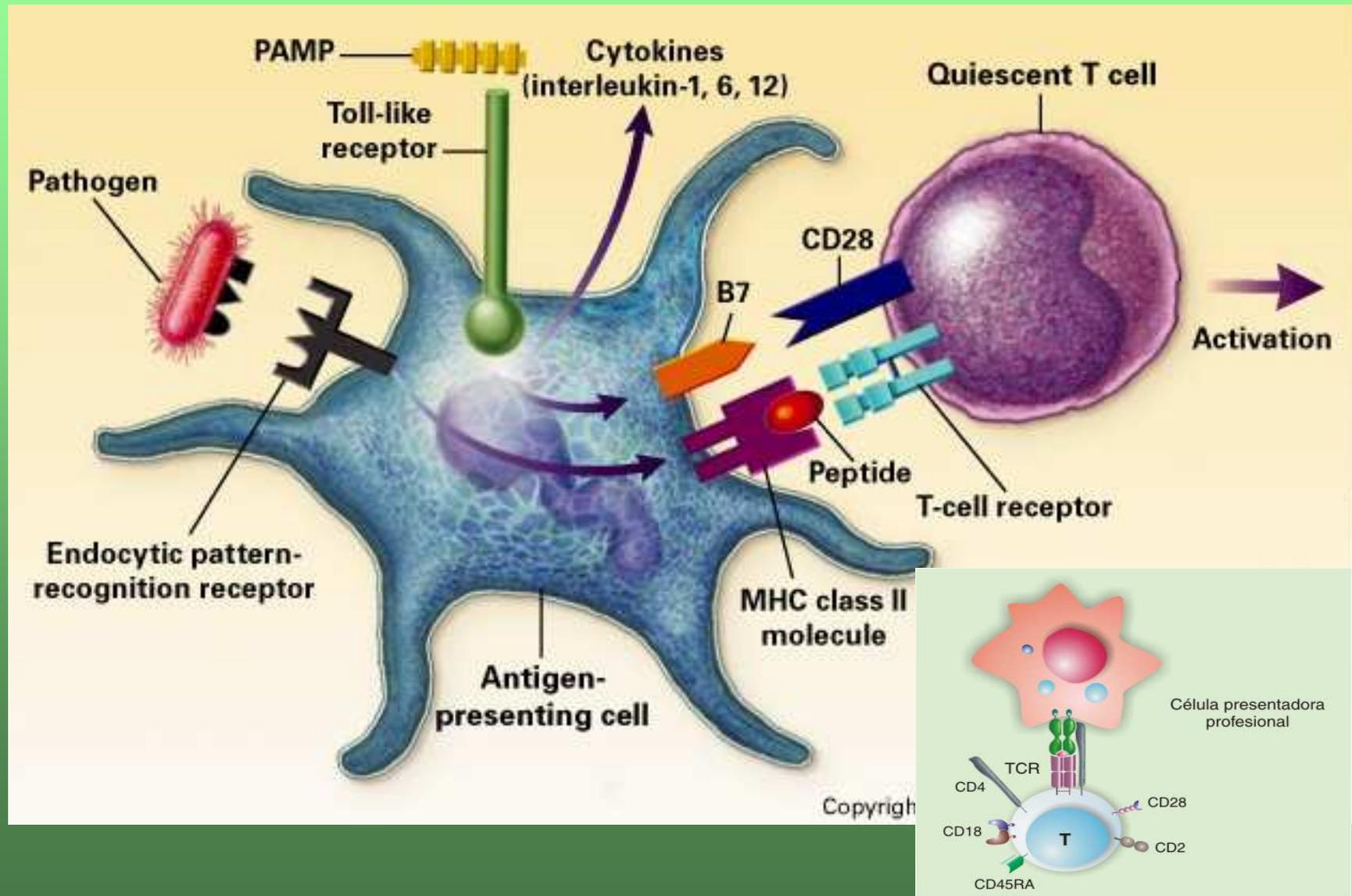
Las células dendríticas inmaduras endocitan y procesan el antígeno en piel o mucosas

Al activarse, las células dendríticas migran, vía aferentes linfáticos, a los ganglios linfáticos regionales

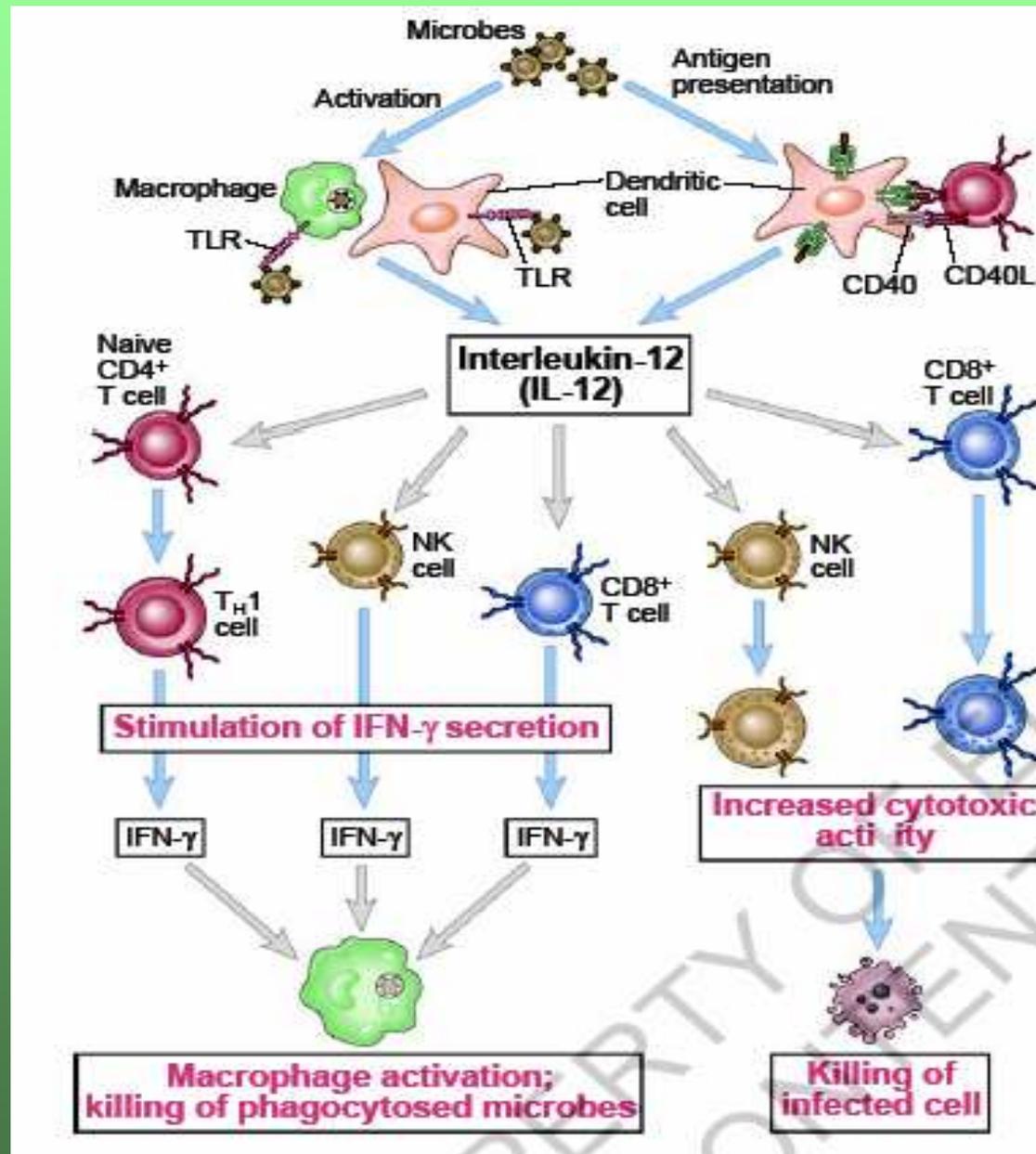
Ya como células dendríticas maduras, presentan el antígeno a los linfocitos T CD4+ y CD8+ en los ganglios linfáticos regionales



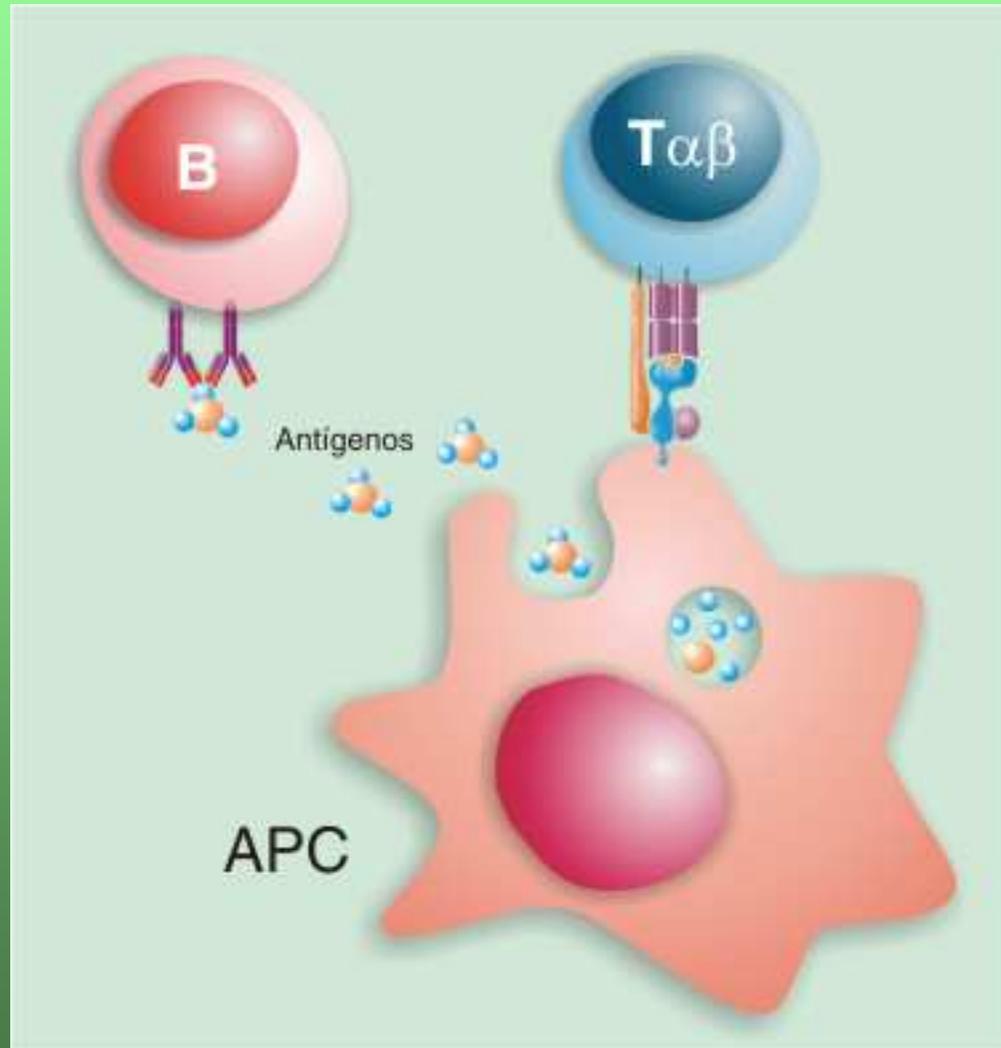
Presentación y Activación de la Respuesta Inmunitaria Adaptativa: Células T



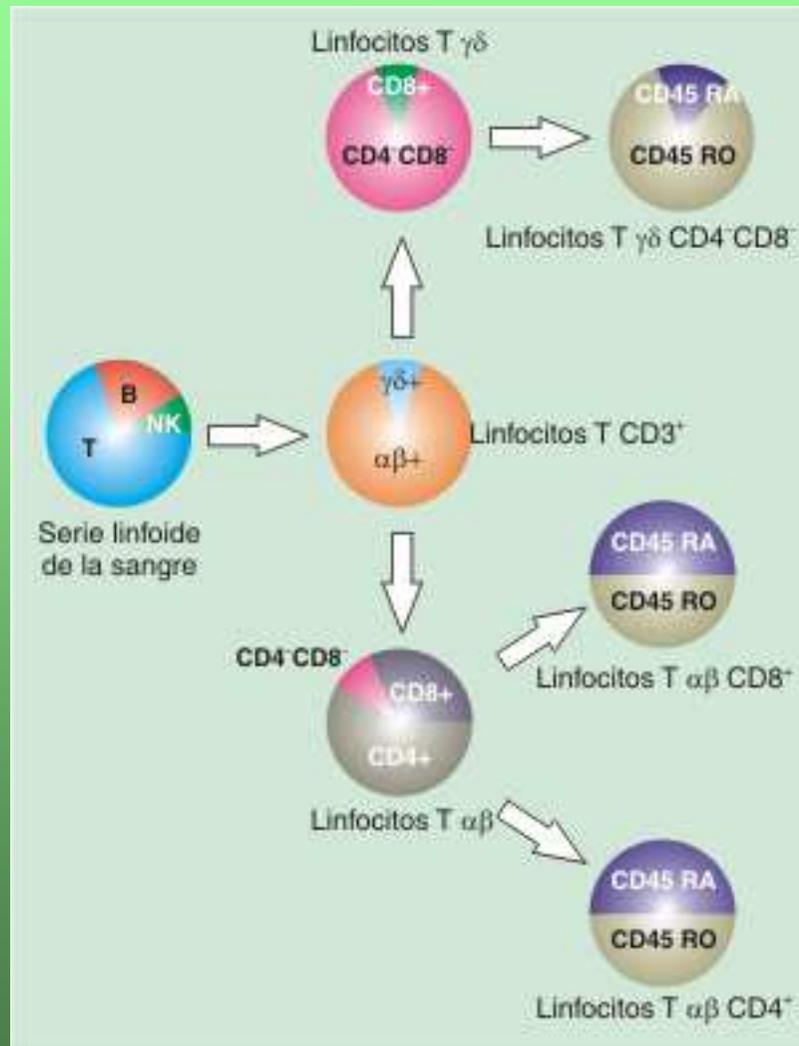
Activación de la Respuesta Inmunitaria Adaptativa: Citocina IL-12



Presentación y Activación de la Respuesta Inmunitaria Adaptativa: Células B

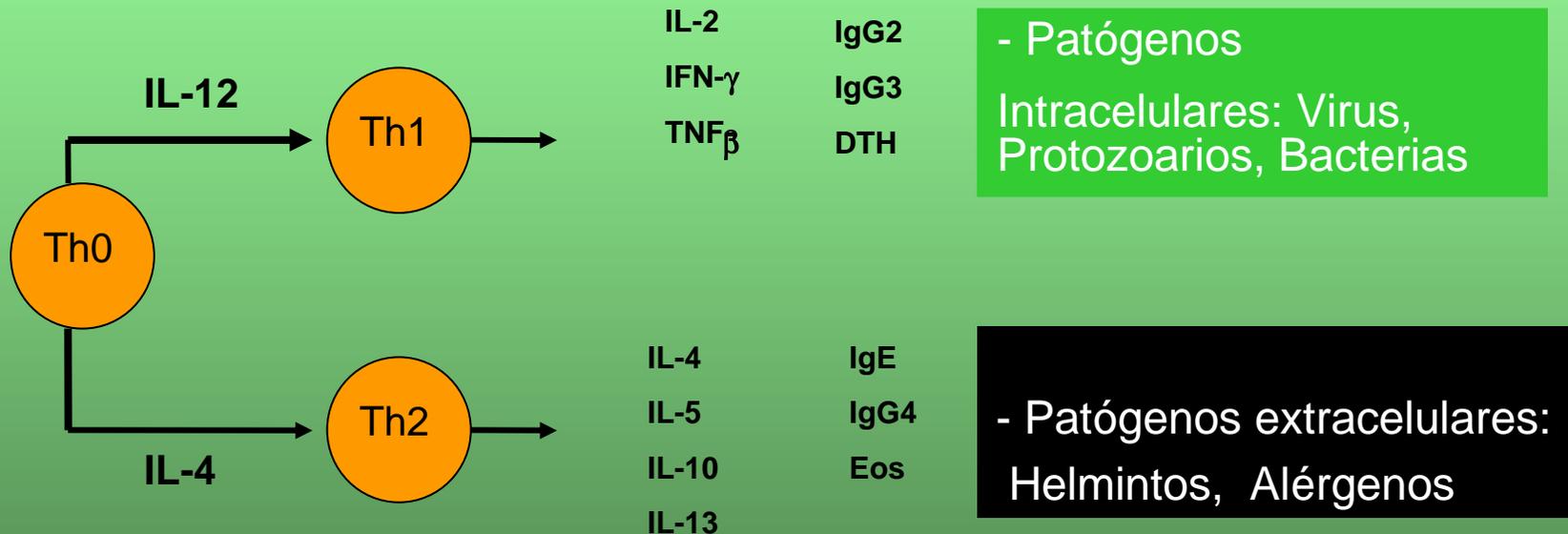


Respuesta Inmune Adaptativa: Linfocitos T

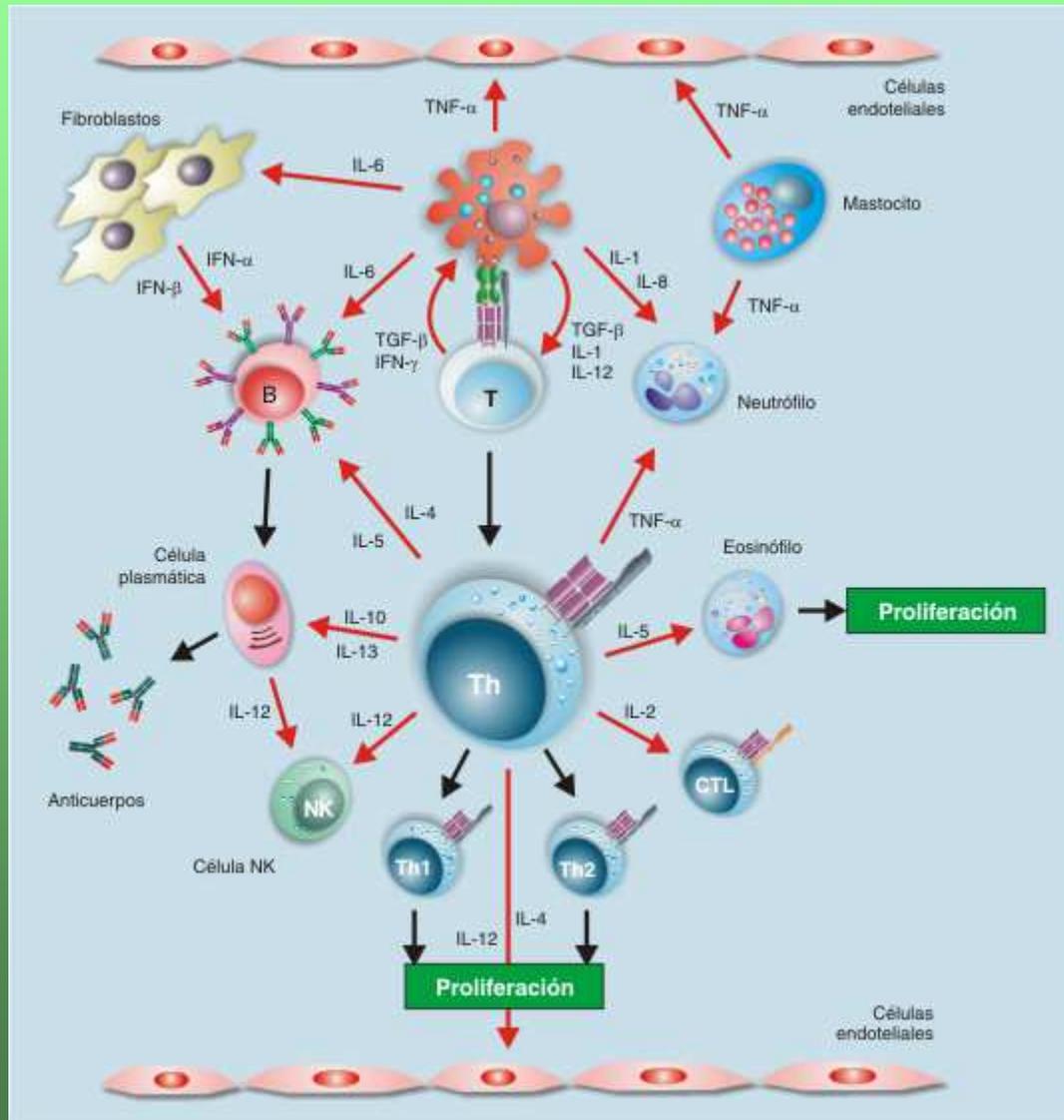


Perfil de Citoquinas de las Células Th

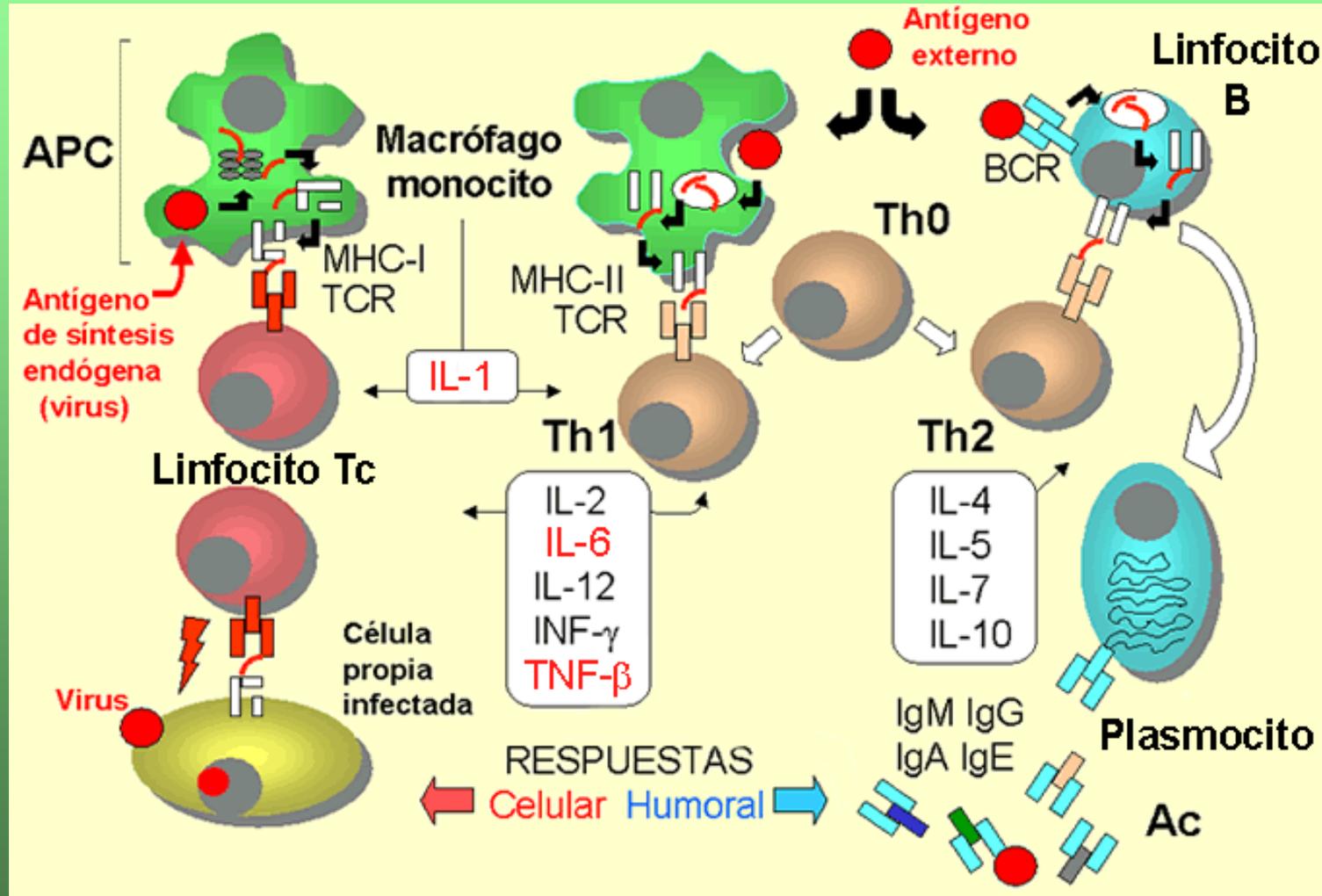
Respuesta predominante



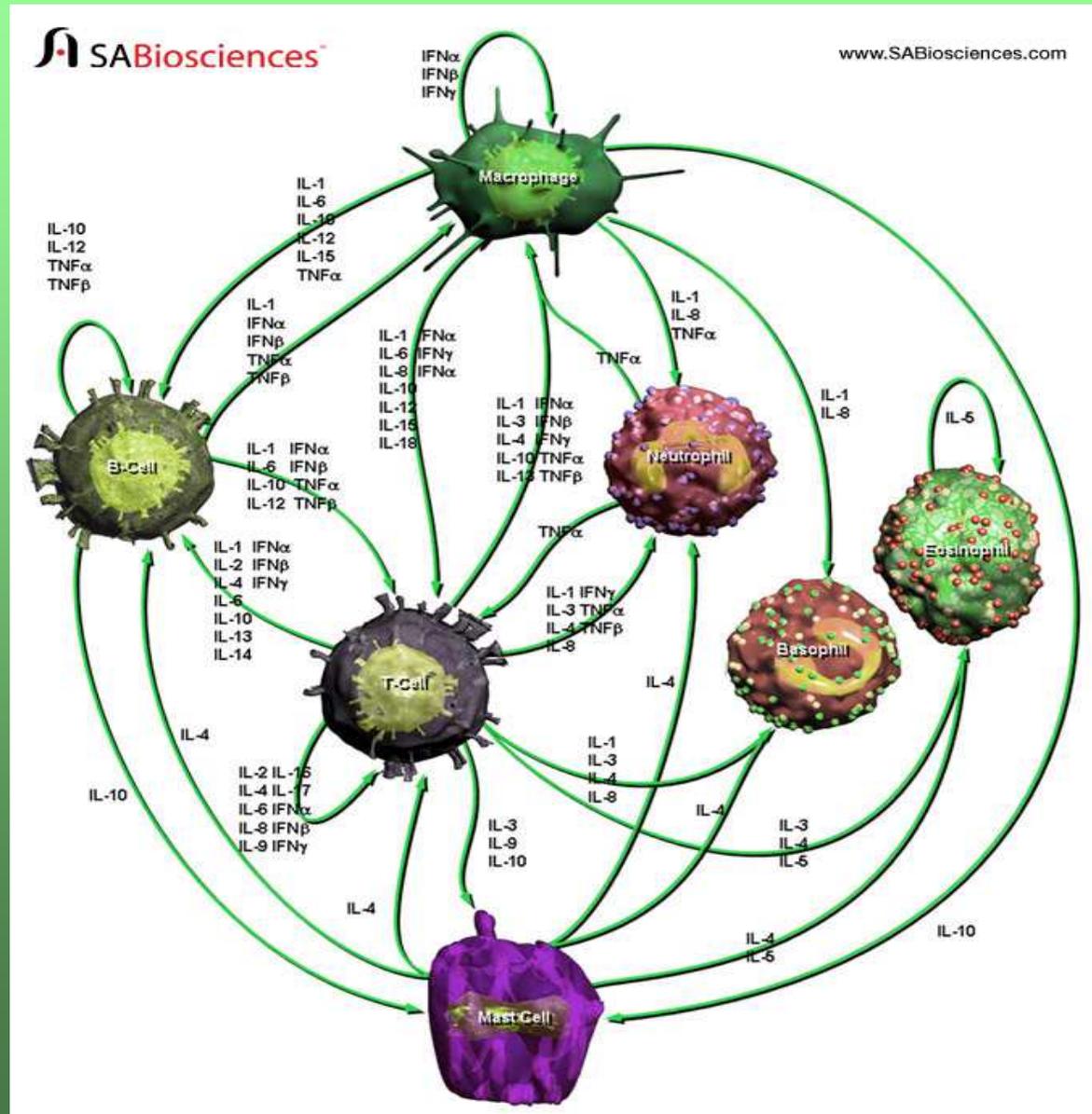
Desarrollo de la Respuesta Inmunitaria



Respuesta Inmunitaria Adaptativa



Circuito de Mediadores Solubles



Funciones de Citocinas Th1

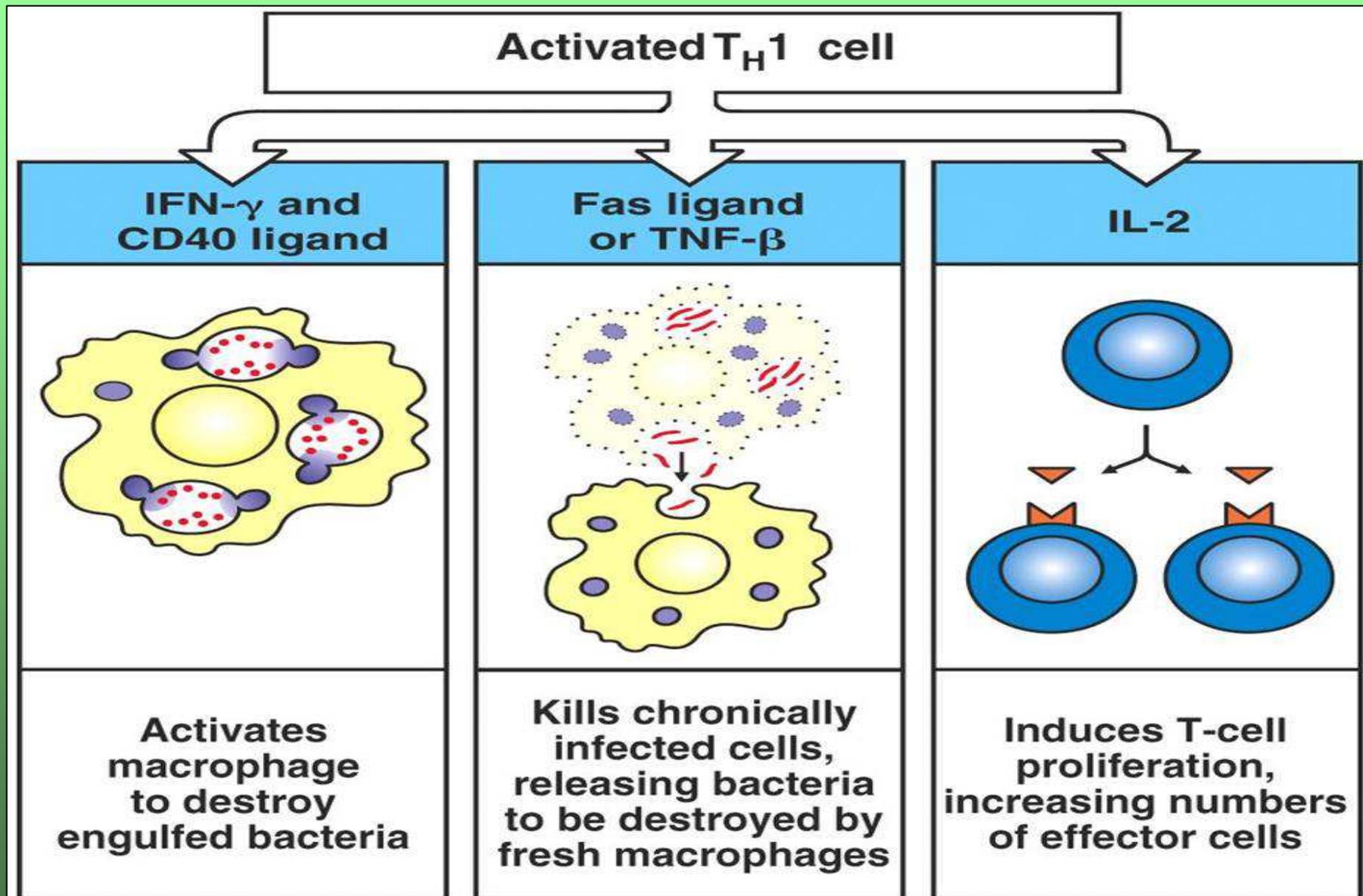
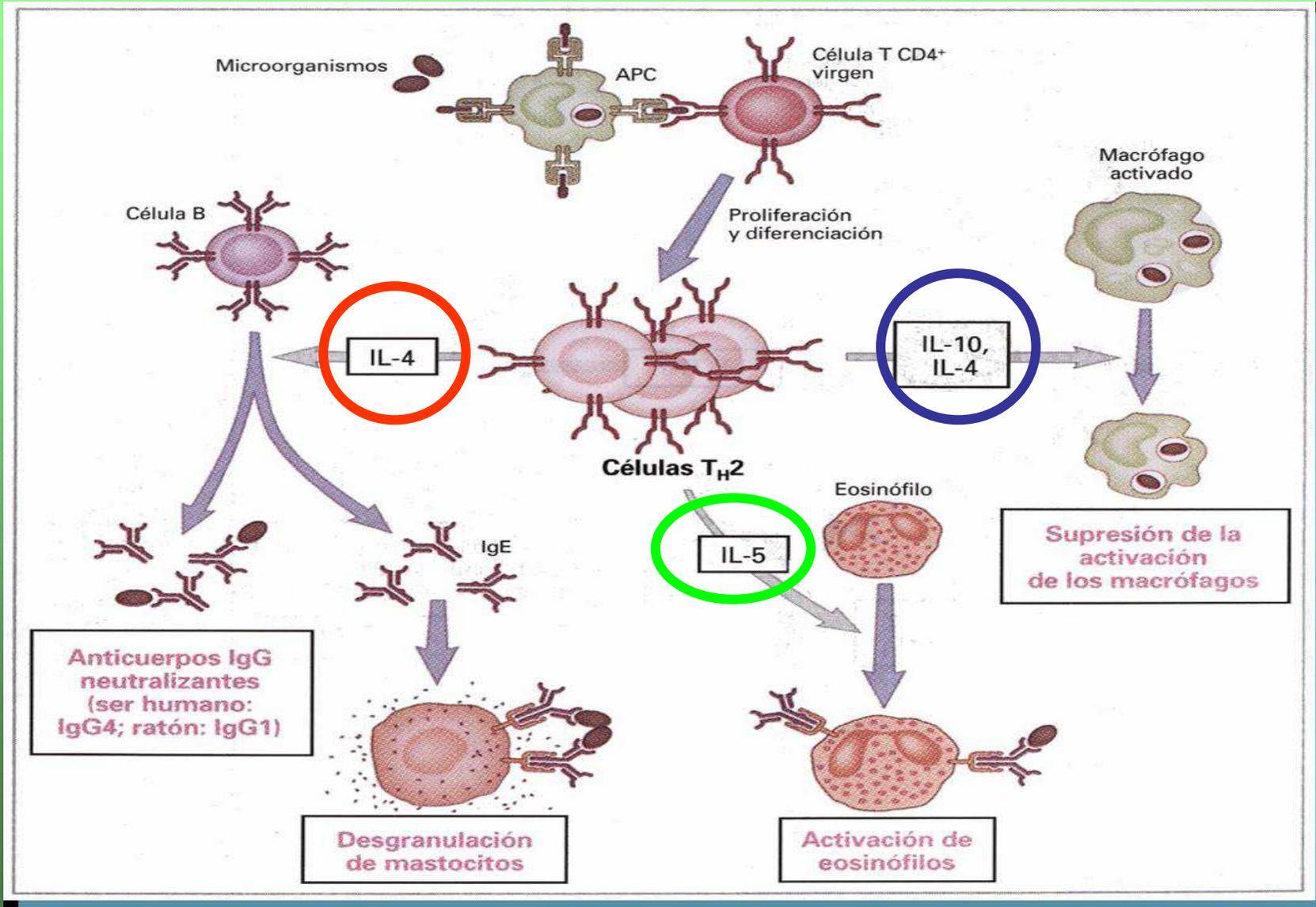


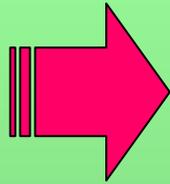
Figure 8-41 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Funciones Efectoras de los Linfocitos Th2



Perfiles de Citocinas

Th1

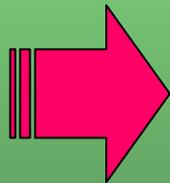


IL-2, IFN- γ
TNF- β



**Inmunidad
celular**

Th2

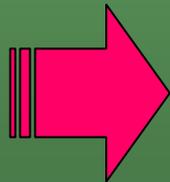


IL-4, IL-5,
IL-6
IL-10, IL-13



**Inmunidad
humoral**

Th3

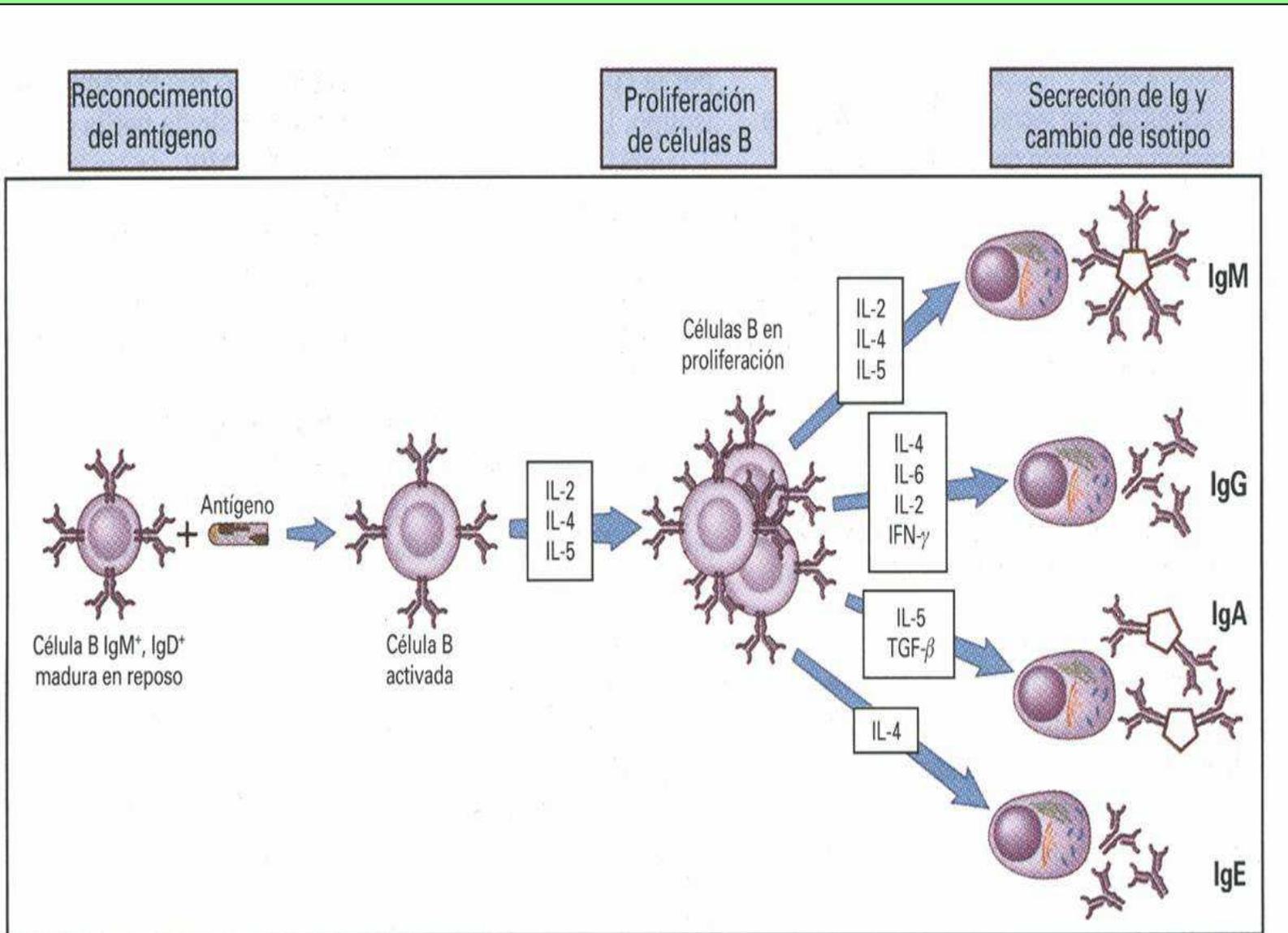


TGF- β

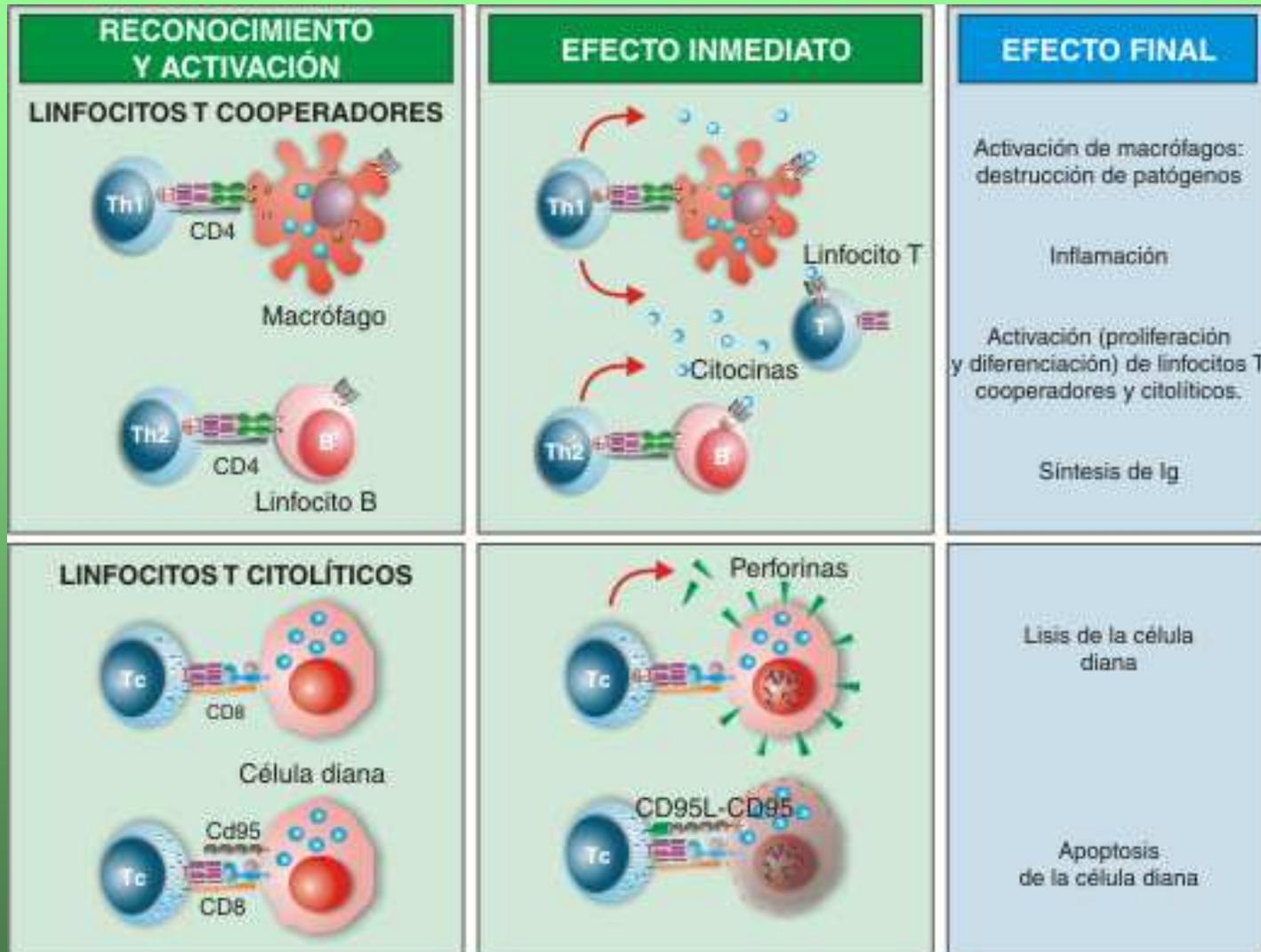


Regulación

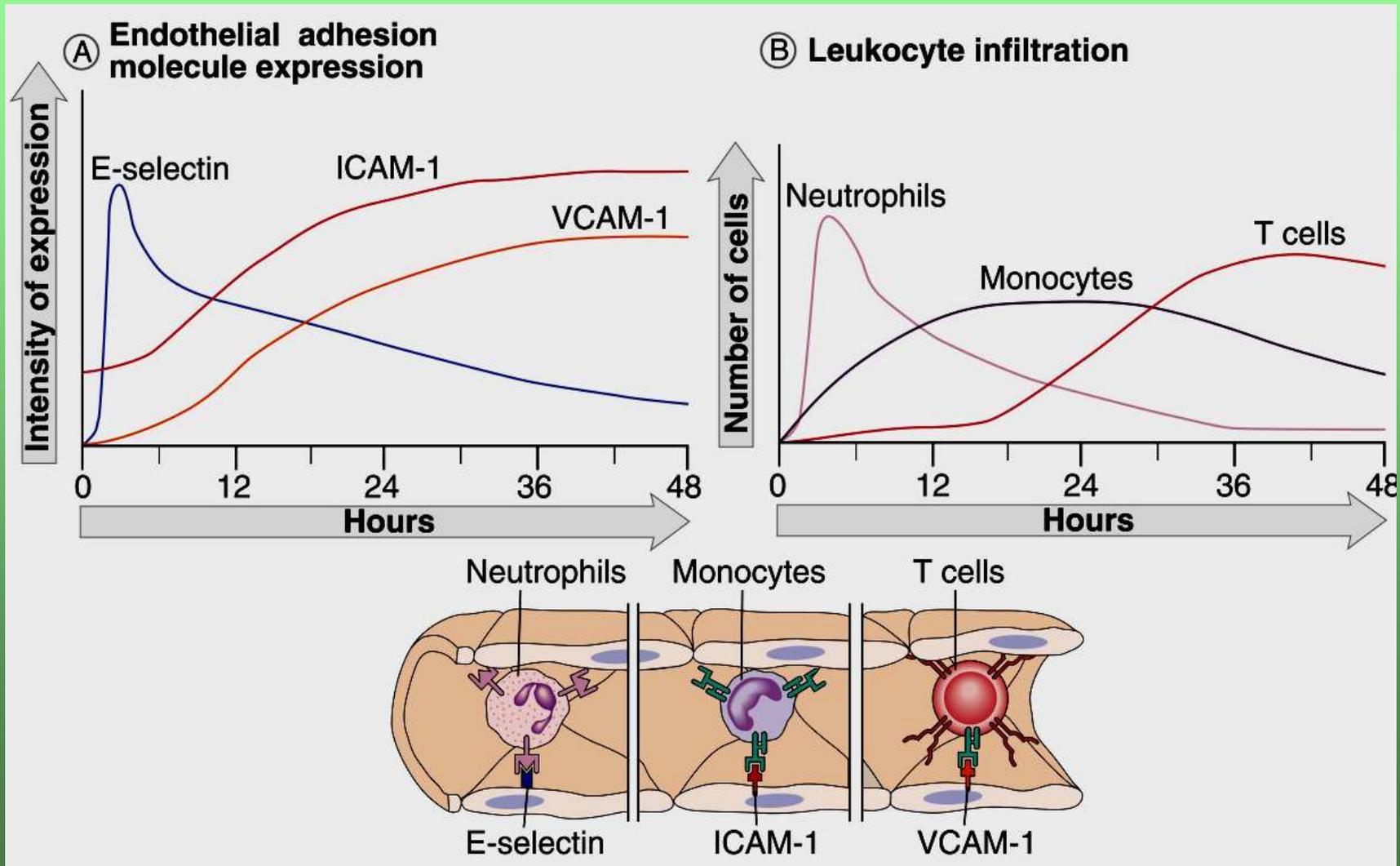
Citocinas y Respuesta de Anticuerpos



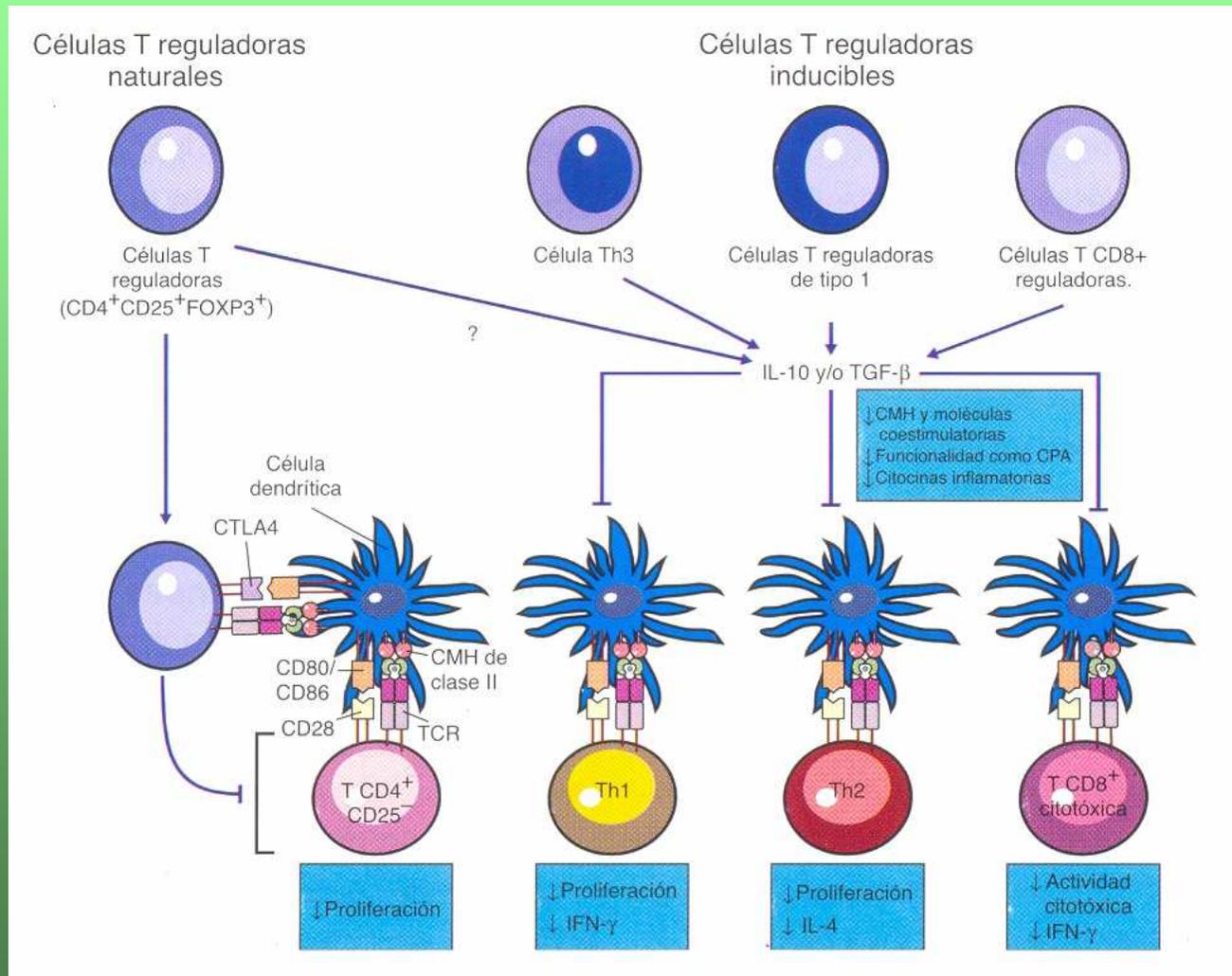
Mecanismos Efectores: Inmunidad Adaptativa



Inflamación y Respuesta Inmunitaria Adaptativa



Regulación de la Respuesta Inmuntaria



TGF-beta

Producido por:

Plaquetas, Macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, células de la placenta, riñón.

Efectos:

- 1.- Induce proliferación *in vitro* de células de tejido conectivo.
- 2.- **Inhibe la proliferación de células T CD4+ Th1 y Th2**
- 3.- Importante en el mantenimiento de la tolerancia frente a los antígenos que llegan al lumen gastrointestinal.
- 4.- Inhibe la producción de IL-1, IL-2 y TNF

Respuesta Inflamatoria y Patología

Infección	Fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos, o la invasión de tejidos del huésped normalmente estériles por aquellos organismos.
Bacteriemia	Presencia de bacterias viables en sangre.
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	(SIRS: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>) respuesta inflamatoria sistémica a diversos insultos clínicos graves. La respuesta se manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones: 1) temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o $\leq 36^{\circ}\text{C}$; 2) frecuencia cardíaca >90 latidos min^{-1} ; 3) frecuencia respiratoria >20 respiraciones min^{-1} , o $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg, y 4) recuento leucocitario en sangre periférica $>12,000\mu\text{L}^{-1}$, $<4,000\mu\text{L}^{-1}$ o $>10\%$ de formas inmaduras.
Sepsis	Respuesta sistémica a la infección, manifestada por dos o más de las siguientes condiciones: 1) temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o $\leq 36^{\circ}\text{C}$; 2) frecuencia cardíaca >90 latidos min^{-1} ; 3) frecuencia respiratoria >20 respiraciones min^{-1} , $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg, y 4) recuento leucocitario en sangre periférica $>12,000\mu\text{L}^{-1}$, $<4,000\mu\text{L}^{-1}$ o 10% de formas inmaduras.
Sepsis severa	Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Las alteraciones por hipoperfusión e hipotensión pueden incluir —aunque no limitarse— acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda del estado mental.
Shock séptico / inflamatorio	Hipotensión inducida por sepsis, o por insultos clínicos graves a pesar de una adecuada fluidoterapia, y que cursa con —aunque puede no limitarse— acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda del estado mental.
Síndrome de disfunción orgánica múltiple	(MODS: <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>): presencia de función orgánica alterada en un paciente séptico, cuya homeostasis no puede mantenerse sin intervención.

Respuesta Inflamatoria Crónica

Proteína NBS-LRR	Otros nombres	Enfermedad asociada	Patología
Subfamilia Nod Nod2	Card15	Enfermedad de Crohn Síndrome de Blau	Reconocimiento incorrecto de PAMP. Activación constitutiva de NF- κ B.
Subfamilia Nalp Nalp3	Criopirina	Síndrome de Muckle-Wells CINCA (Síndrome neurológico, cutáneo y articular, crónico infantil) FCAS (Síndrome familiar auto-inflamatorio inducido por frío)	Activación de caspasa1, independiente del ligando: ↑ secreción IL-1 β . Idem. Activación inducida por frío.
Subfamilia Ipaf Naip Naip5 (ratón)	Birc1 Birc1e	Atrofia muscular espinal Susceptibilidad a infecciones por <i>Legionella pneumophila</i>	Fracaso en la inhibición de caspasa1. Idem.
Subfamilia CIITA CIITA		Síndrome de linfocitos pelados	Ausencia de expresión MHCII por bloqueo de la translocación nuclear.
Proteínas asociadas a NBS-LRR Pirina	Marenostrina	Fiebre familiar mediterránea	Reconocimiento defectuoso del ligando bacteriano y apoptosis.

Respuesta Inflamatoria Crónica

Enfermedades en las que la inflamación juega un papel patogénico importante

Anafilaxis
Artritis reumatoide
Asma
Aterosclerosis
Colitis ulcerosa
Dermatitis atópica
Enfermedad de Alzheimer
Enfermedad de Crohn (enteritis regional)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Esclerosis múltiple
Espondilitis anquilosante

Gota
Lupus eritematoso
Osteoartritis
Pénfigo
Psoriasis
Rechazo xenoinjerto
Sarcoidosis
Sindr. Isquemia-reperfusión
Sindr. Fiebre periódica
Tiroiditis de Hashimoto
Vasculitis

Enfermedades de origen infeccioso en las que la inflamación contribuye a la patología tanto como la toxicidad bacteriana

Disentería bacteriana
Enfermedad de Chagas
Filariasis
Gastritis por *H. pylori*
Glomerulonefritis postestreptocócica
Hepatitis C

Lepra (forma tuberculoide)
Meningitis neumocócica o neisseria
Neumonitis fibrosa quística
Neumonía viral
Sepsis
Tuberculosis

Enfermedades de origen diverso en las que la fibrosis postinflamatoria es una causa principal de patología

Cirrosis hepática (alcohólica o vírica)
Esquistosomiasis
Fibrosis pulmonar idiopática

Fibrosis pulmonar postirradiación
Fibrosis pulmonar inducida por bleomicina
Rechazo crónico alogénico

Respuesta Inflamatoria Crónica

Síndrome cerebral:

conciencia alterada,
confusión, psicosis.

Síndrome de distrés respiratorio agudo:

taquipnea
 $\text{PaO}_2 < 70\text{mm Hg}$
 $\text{SaO}_2 < 90\%$
 $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 300$.

Fracaso hepático:

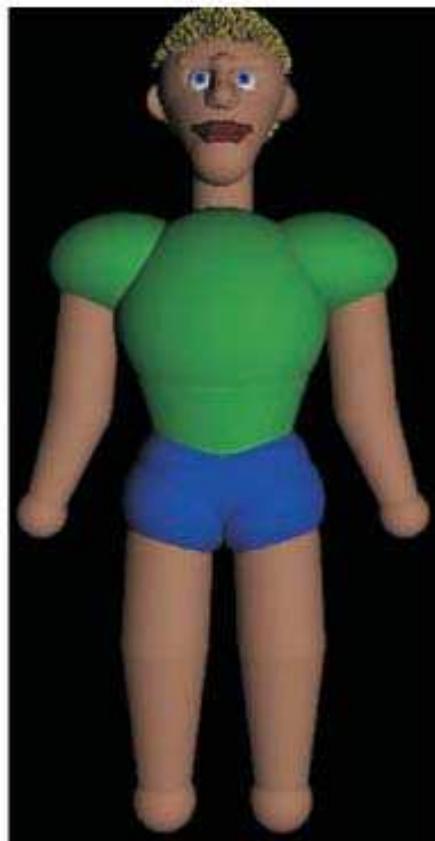
↑ enzimas
↓ albúmina
↑ PT.

Síndrome metabólico:

↑ catabolismo
resistencia a la insulina.

Síndrome respiratorio periférico:

↑ Hb-P₅₀



Shock:

taticardia
hipotensión
edema masivo generalizado
vasoplejia.

Fracaso gastrointestinal:

síndrome compartimental
translocación bacteriana

Fracaso renal agudo:

oligoanuria
↑ creatinemia.

Coagulación intravascular diseminada:

↓ plaquetas
↑ PT / APTT
↓ Proteína C_a
↑ dímeros D.