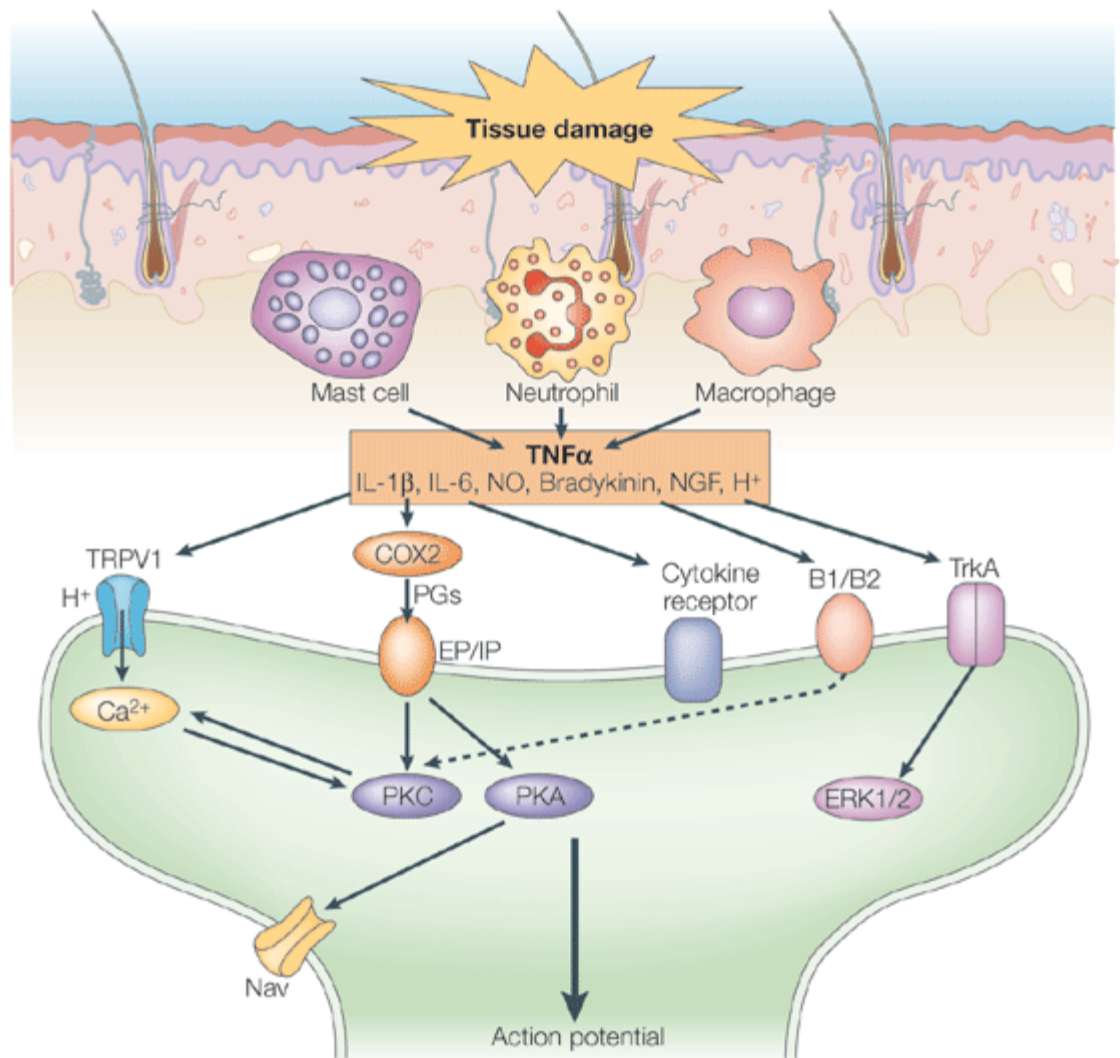


Mecanismos de lesión tisular mediados por la respuesta inmune



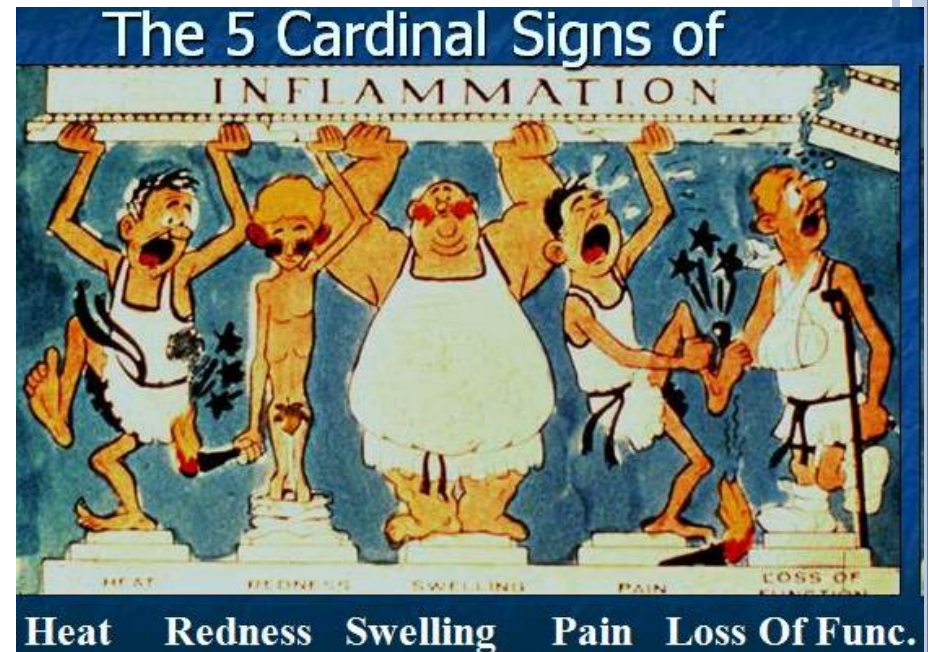
Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

inflammatory response damage
site:nature.com

Luisa Barboza
IDIC-ULA

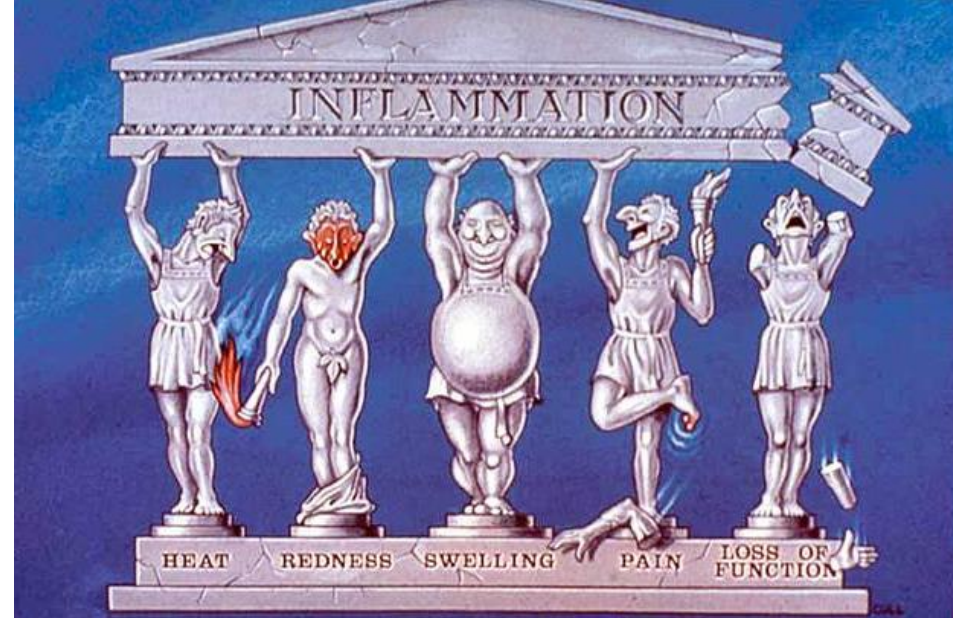
Inflamación

- Consecuencia de la respuesta inmune
- Reacción compleja producida por el tejido vascular ante la agresión: infección, tóxica, lesión tisular
- Función protectora
 - Controlar la infección
 - Fomentar la reparación tisular
- Puede conllevar a:
 - Daño tisular
 - Enfermedad

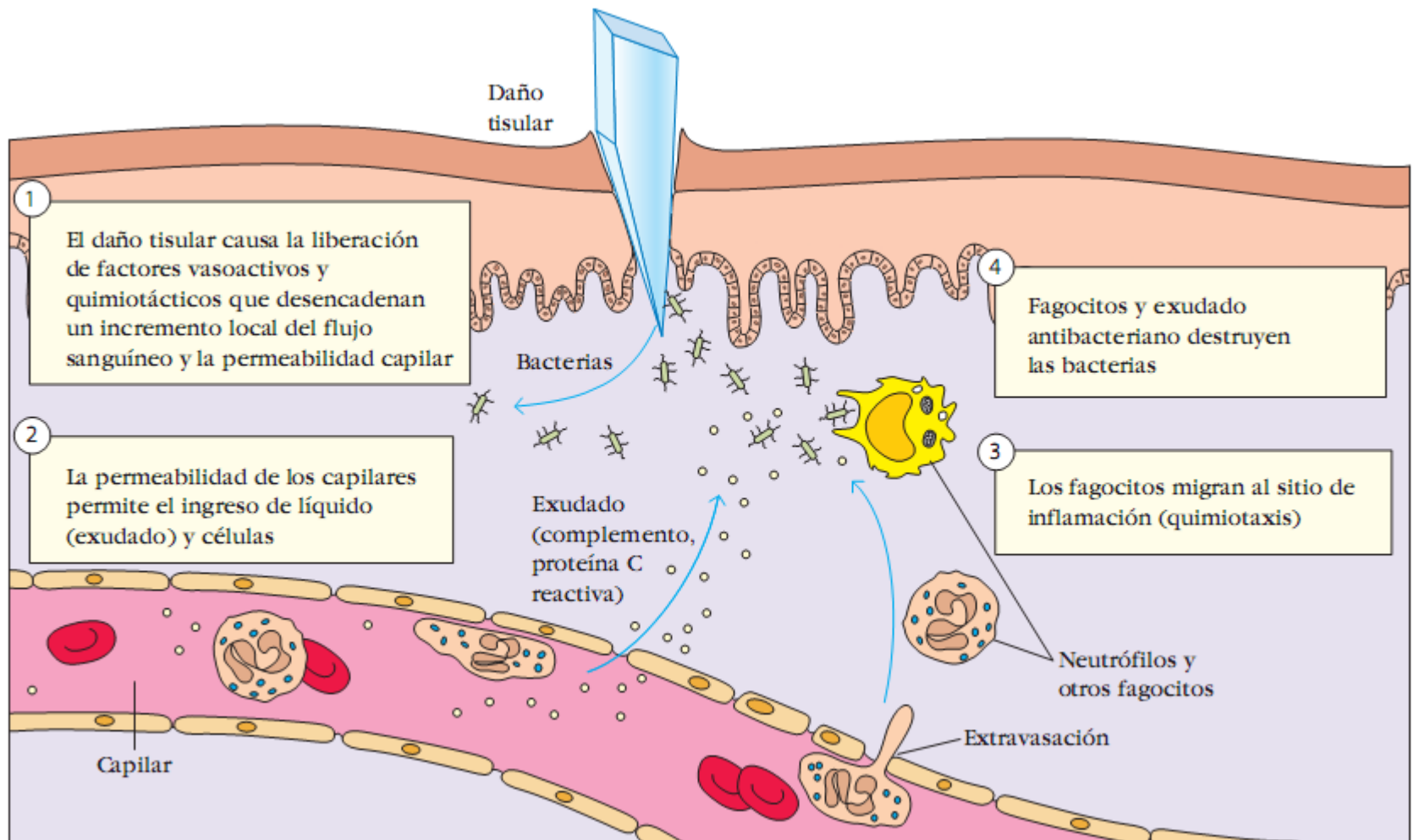


Inflamación

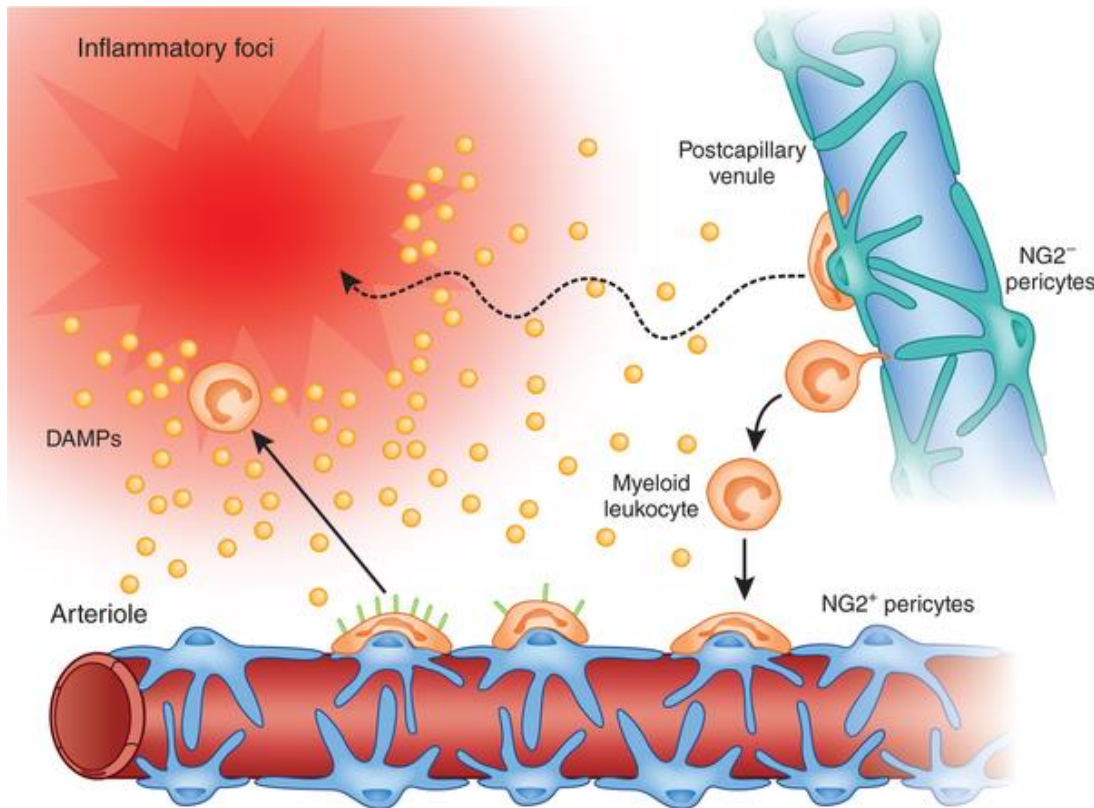
- Inflamación aguda:
 - Respuesta al daño tisular
- Crónica, con consecuencias patológicas como
 - Artritis, cancer...
- Descritas por primera vez hace casi 2 000 años:
 - Tumefacción (del latín tumor).
 - Enrojecimiento (rubor).
 - Calor.
 - Dolor.
- En el siglo II dc (Galeno)
 - Pérdida de la función (functio laesa).



Inflamación. Eventos



Elementos celulares



- Neutrófilos
- Linfocitos
- Células NK
- Macrófagos
- Células dendríticas
- Eosinófilos
- Basófilos
- Plaquetas
- Mastocitos



Mediadores de la respuesta inflamatoria

- Mediadores vasoactivos: histamina, derivados del ácido araquidónico, PAF, adenosina.
- Factores quimiotácticos: anafilotoxinas, quemoquinas y otros factores solubles
- Mediadores enzimáticos
- Proteoglicanos



Me

M

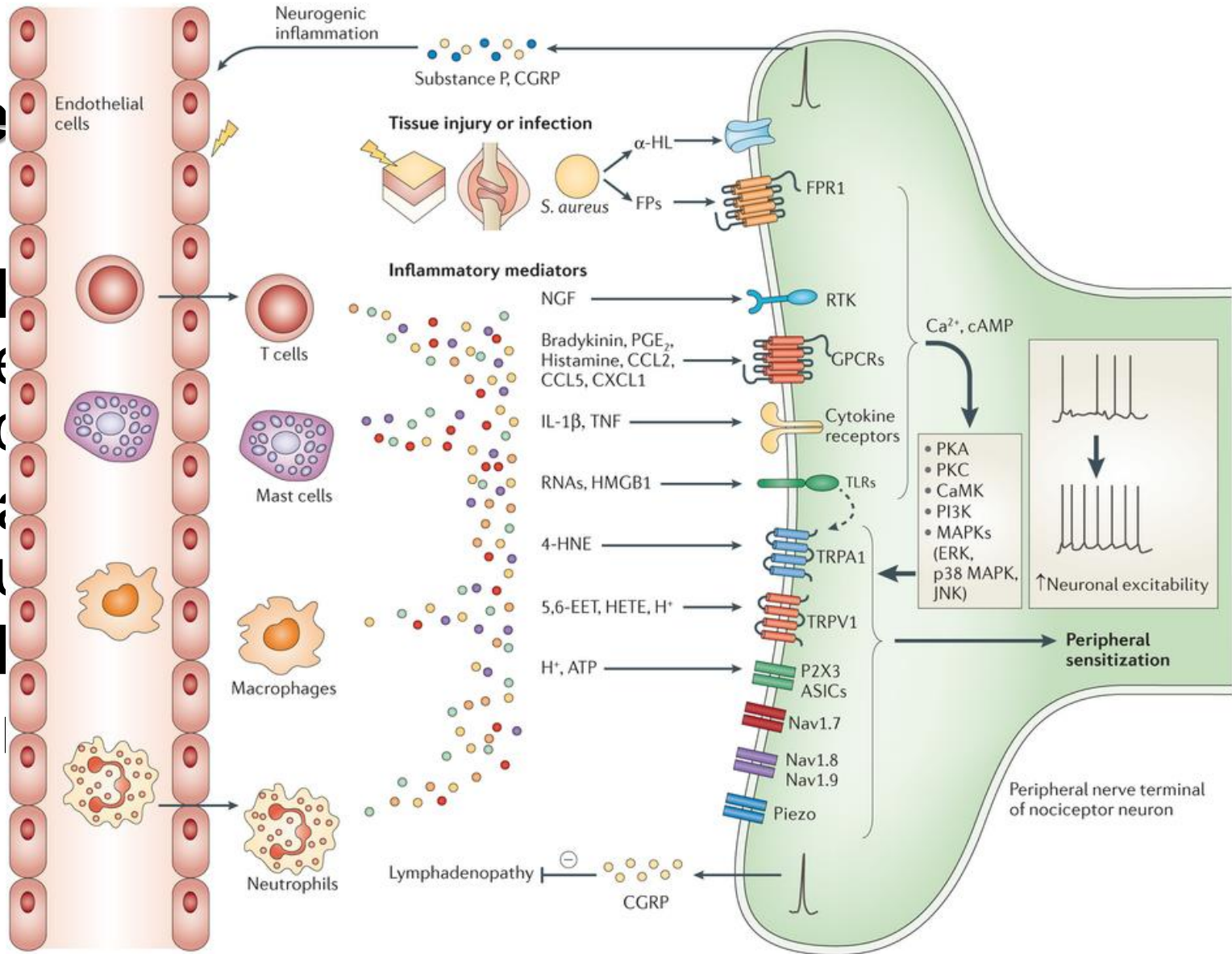
de

Fa

qu

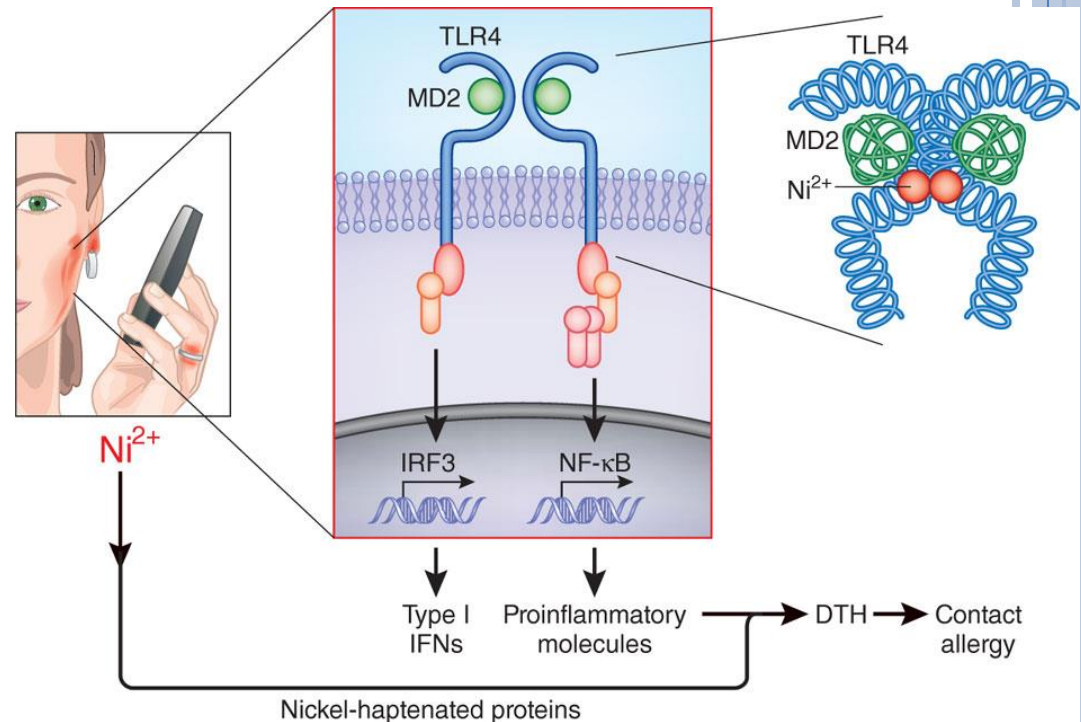
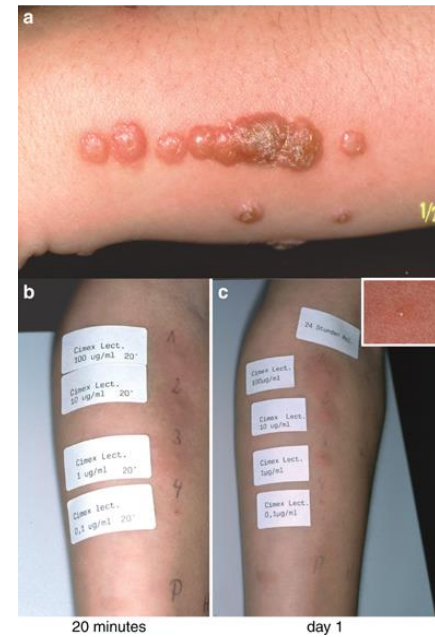
M

P



Hipersensibilidad

- Transtornos mediados por la respuesta inmunitaria
- Requieren sensibilización previa



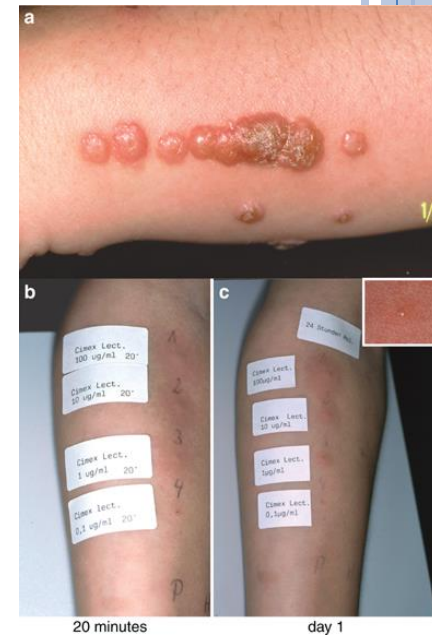
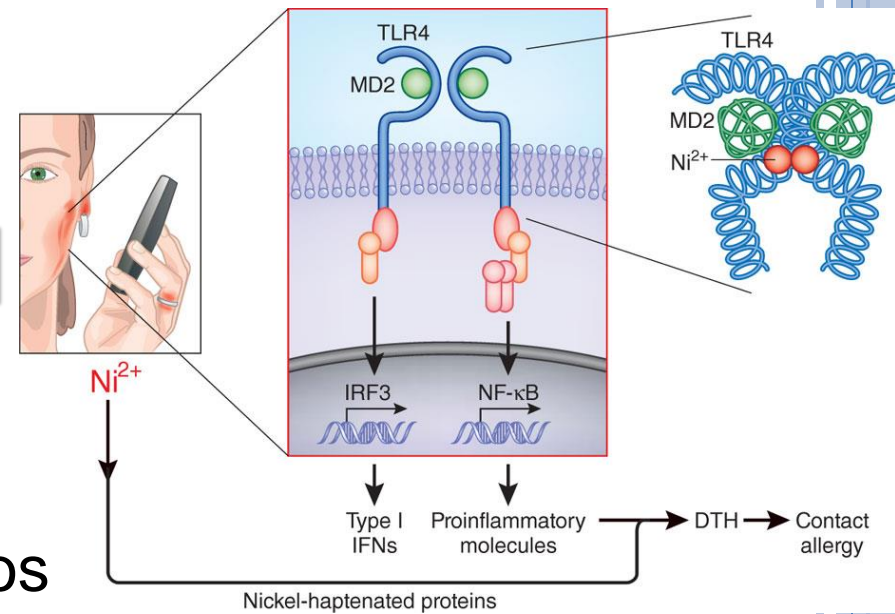
Hipersensibilidad

○ Causas:

- Autoinmunidad
- Reacciones a microorganismos
- Reacciones a antígenos ambientales

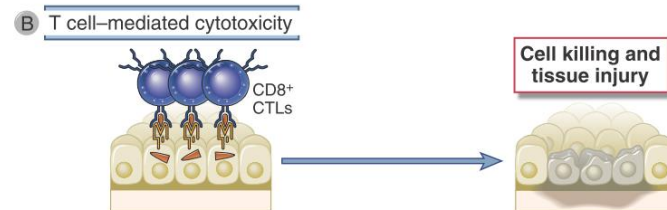
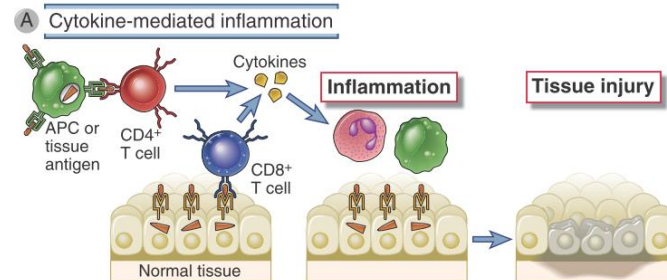
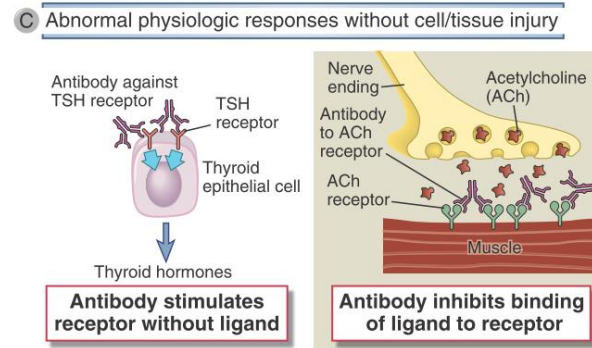
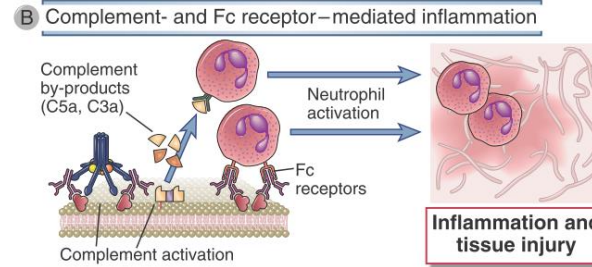
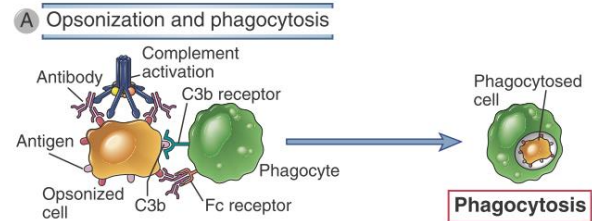
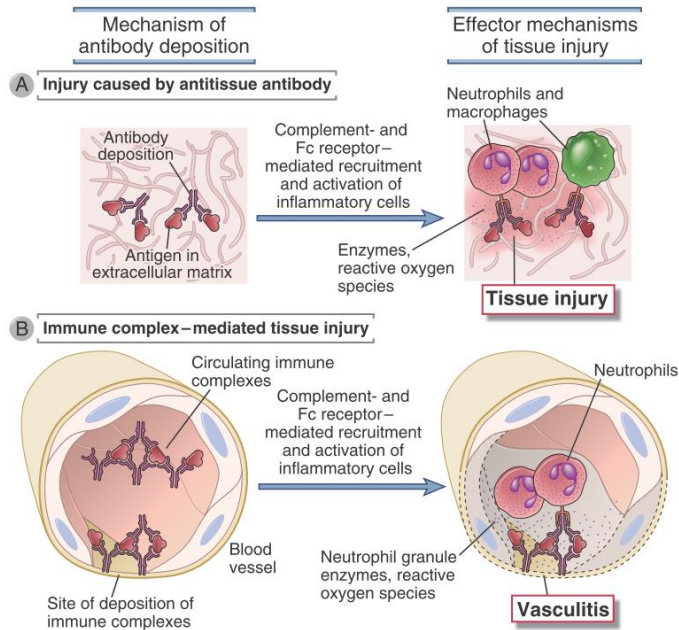
○ Enfermedades muy heterogéneas desde el punto de vista clínico:

- Tipo de respuesta inmunitaria
- Mecanismo efector responsable de la lesión celular e hística



Hipersensibilidad

Mecanismos de lesión tisular



Las enfermedades por hipersensibilidad tienden a ser crónicas y progresivas, difíciles de controlar

Reacciones de hipersensibilidad :

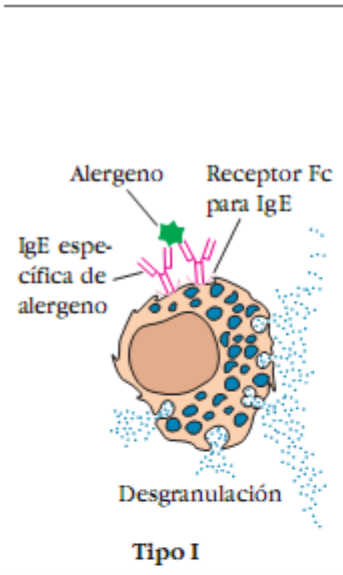
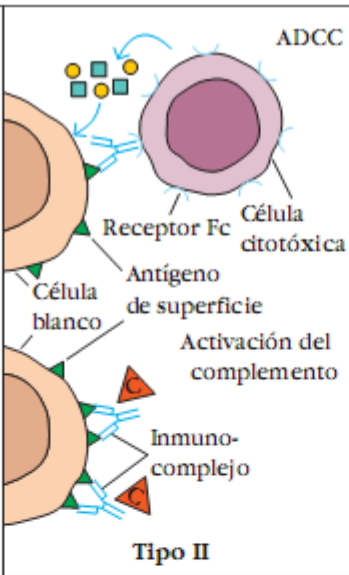
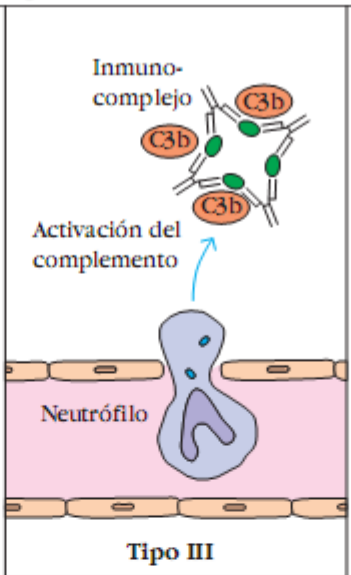
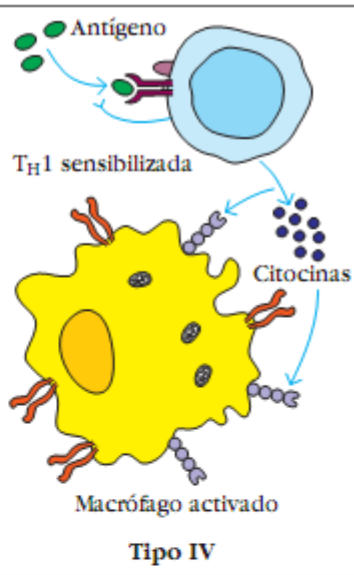
Clasificación de Gell y Coombs

TABLE 18–1 Classification of Immunologic Diseases

Type of Hypersensitivity	Pathologic Immune Mechanisms	Mechanisms of Tissue Injury and Disease
Immediate hypersensitivity: type I	IgE antibody	Mast cells and their mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)
Antibody mediated: type II	IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens	Opsonization and phagocytosis of cells Complement- and Fc receptor–mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages) Abnormalities in cellular functions, e.g., hormone receptor signaling
Immune complex mediated: type III	Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies	Complement- and Fc receptor–mediated recruitment and activation of leukocytes
T cell mediated: type IV	CD4 ⁺ T cells (cytokine-mediated inflammation) CD8 ⁺ CTLs (T cell–mediated cytotoxicity)	Recruitment and activation of leukocytes Direct target cell killing, cytokine-mediated inflammation



Reacciones de hipersensibilidad : Clasificación de Gell y Coombs

 <p>Tipo I</p>	 <p>Tipo II</p>	 <p>Tipo III</p>	 <p>Tipo IV</p>
<p>Hipersensibilidad mediada por IgE</p>	<p>Hipersensibilidad citotóxica mediada por IgG o IgM</p>	<p>Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos</p>	<p>Hipersensibilidad mediada por células</p>
<p>El Ag induce el enlace cruzado de la IgE fija en mastocitos y basófilos con liberación de mediadores vasoactivos</p>	<p>El Ab dirigido contra antígenos de superficie celular media la destrucción celular por activación del complemento o ADCC</p>	<p>Los complejos Ag-Ab que se depositan en diversos tejidos inducen activación del complemento y reacción inflamatoria subsecuente mediada por infiltración masiva de neutrófilos</p>	<p>Las células T_H1 sensibilizadas que se muestran arriba liberan citocinas que activan macrófagos o células T_C que median la lesión celular directa. Las células T_H2 y los CTL median reacciones similares</p>
<p>Las manifestaciones típicas incluyen anafilaxis sistémica y anafilaxis localizada como fiebre del heno, asma, ronchas, alergias alimentarias y eccema</p>	<p>Las manifestaciones típicas comprenden reacciones transfusionales, eritroblastosis fetal y anemia hemolítica autoinmunitaria</p>	<p>Las manifestaciones típicas abarcan reacción localizada de Arthus y reacciones generalizadas como enfermedad del suero, vasculitis necrosante, glomerulonefritis, artritis reumatoide y lupus eritematoso diseminado</p>	<p>Las manifestaciones típicas incluyen dermatitis por contacto, reacciones tuberculares y rechazo de injerto</p>

Validez de la clasificación de Gell y Coombs

- Solo un número reducido de alergia inducida por drogas entra en esta clasificación
 - Reacciones pseudoalérgicas
 - Reacciones mediadas por anticuerpos
 - Reacciones mediadas por células
- No existe un mecanismo único de producción de las reacciones de hipersensibilidad

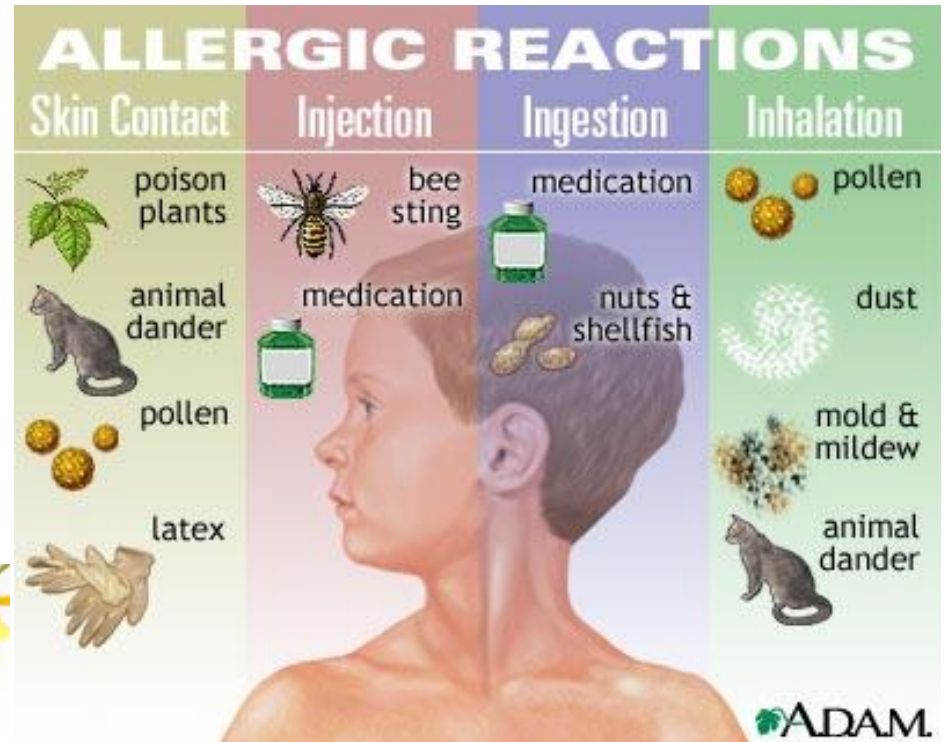


Enfermedades pseudoalérgicas: mecanismos patogénicos

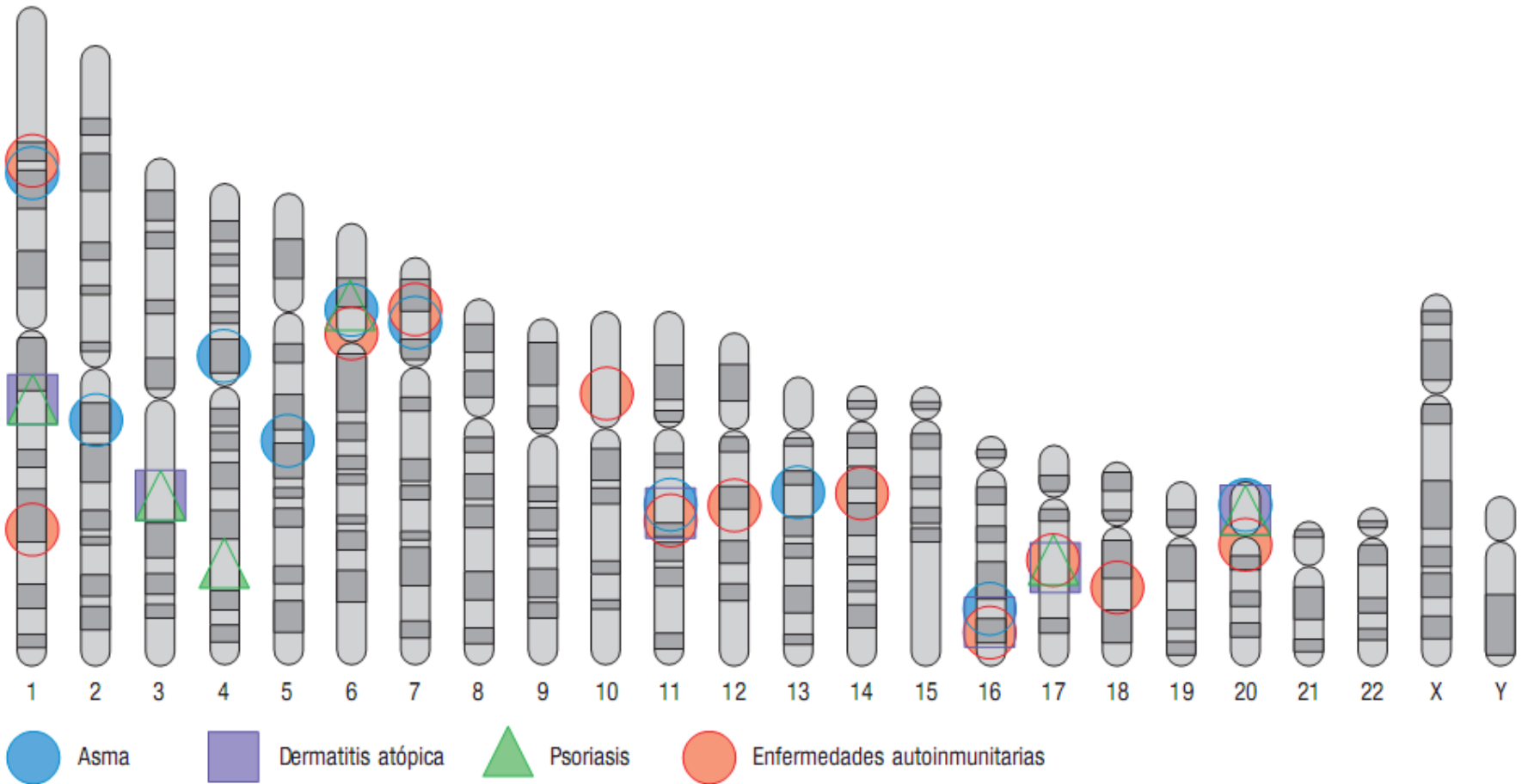
- Enfermedades de hipersensibilidad inmediata inducidas por drogas
- No mediadas por IgE. Producen degranulación directa de los mastocitos y activan el complemento, exceso de anafilotoxinas en sangre
 - 1- Agentes de contraste y preparados endovenosos en liposomas
 - 2- Infusiones líquidas que contienen lípidos anfifílicos formadores de miscelas
 - 3- Agentes de contraste basados en Iodo con escasa solubilidad en agua



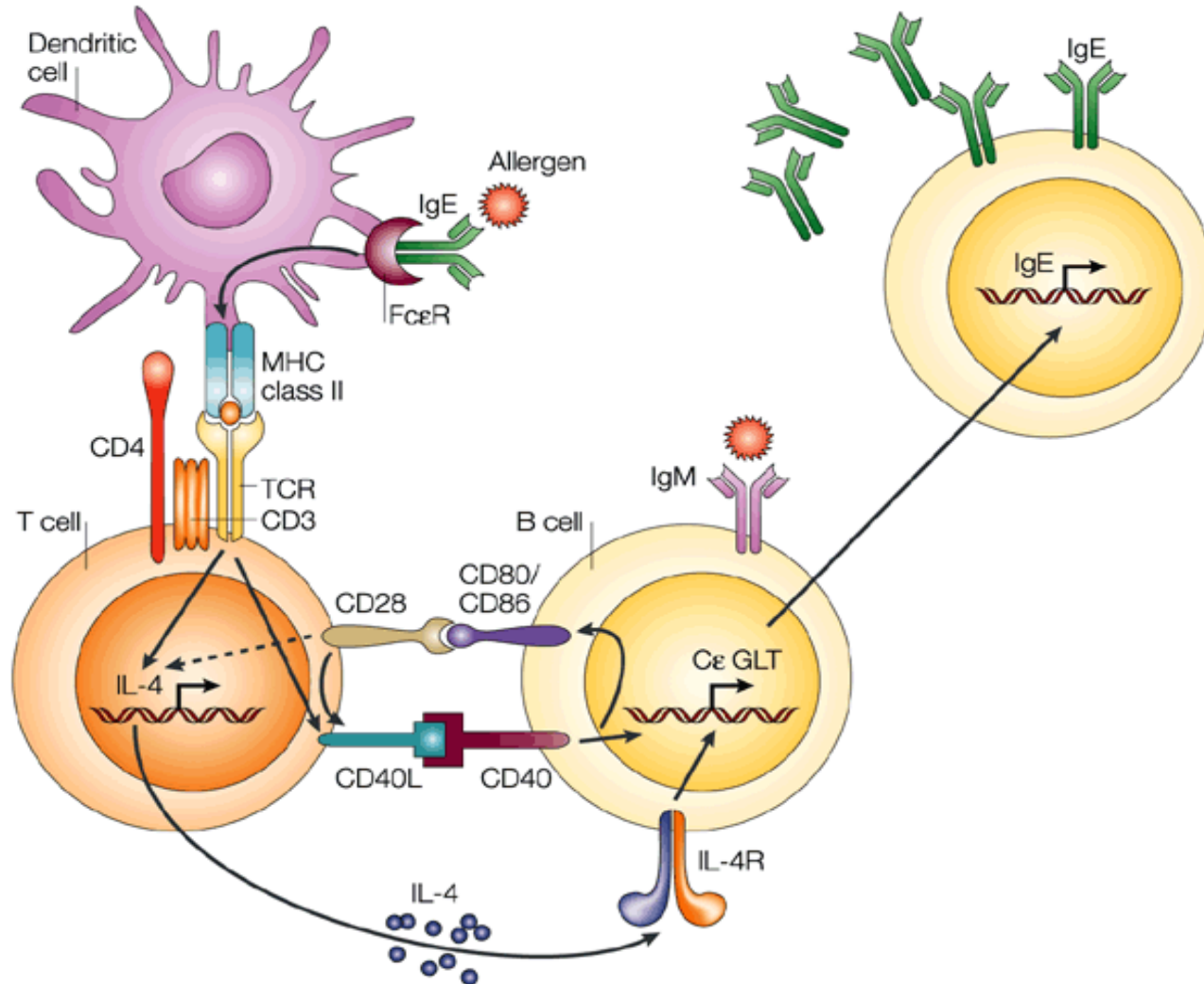
ALERGIA-ATOPÍA: Predisposición genética para responder ante el antígeno o alérgeno con la producción de IgE



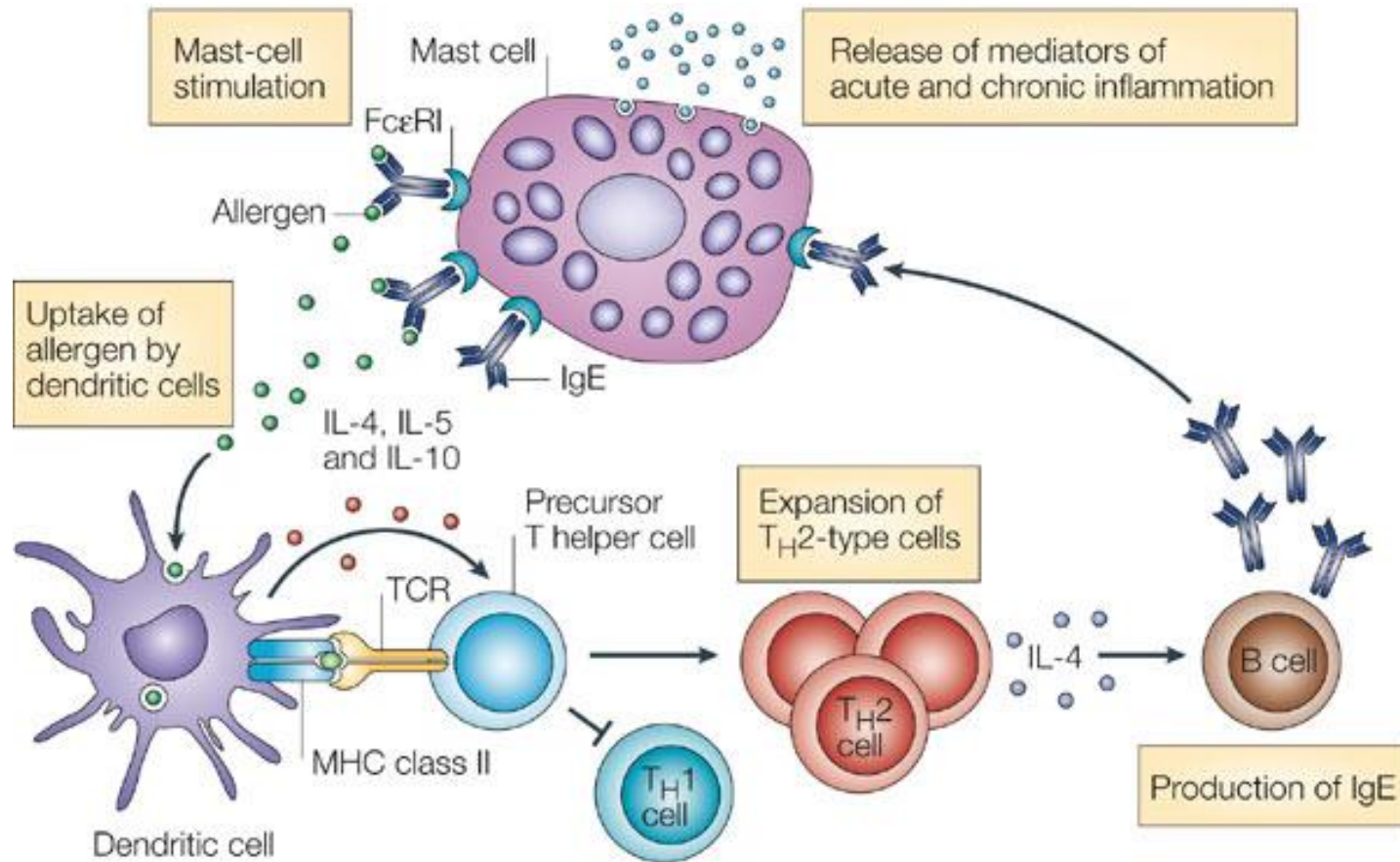
Predisposición Genética



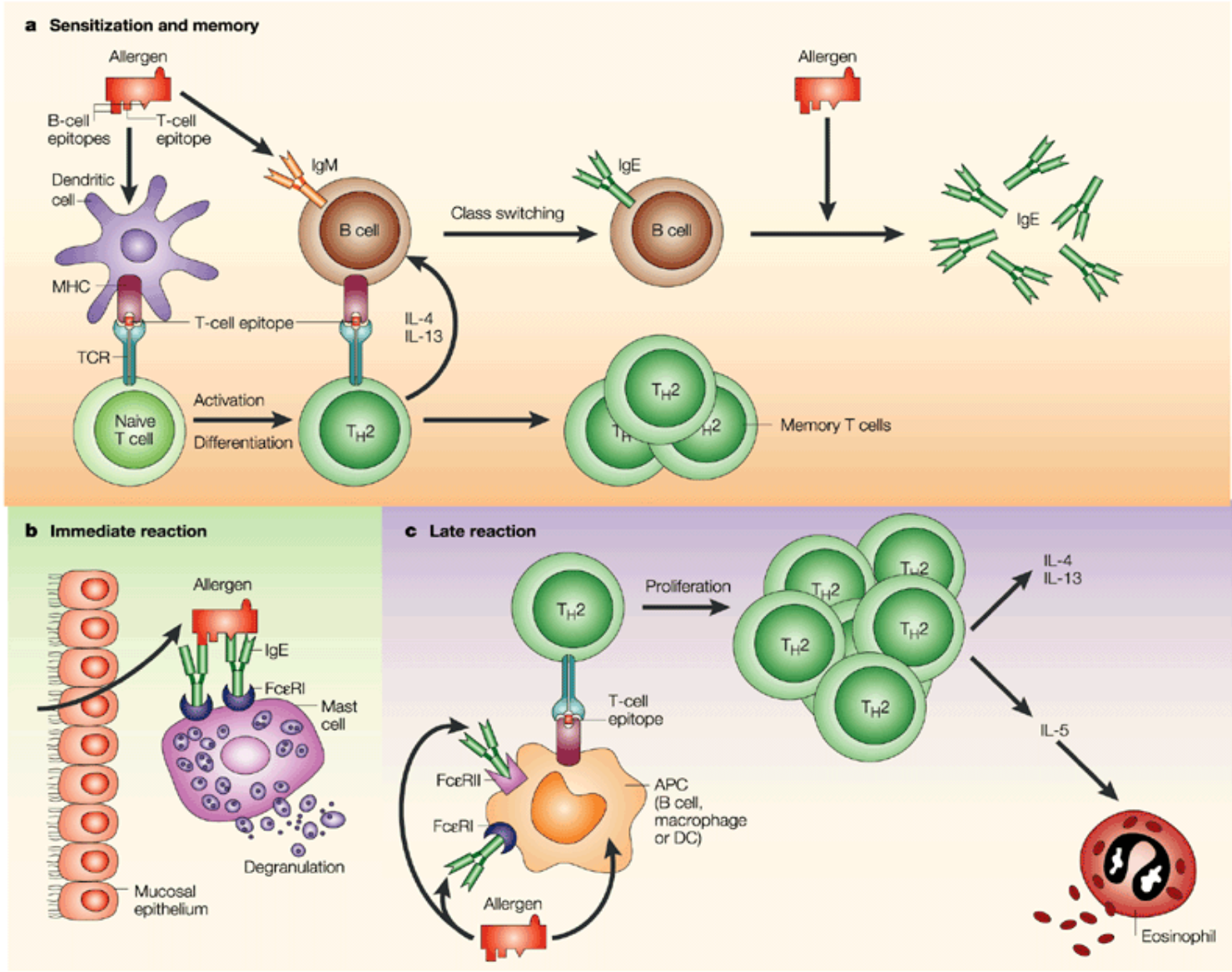
Hipersensibilidad inmediata



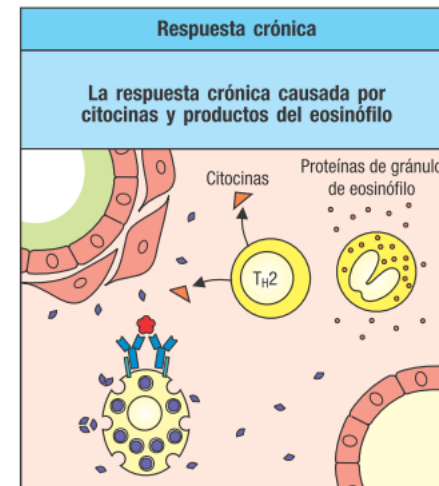
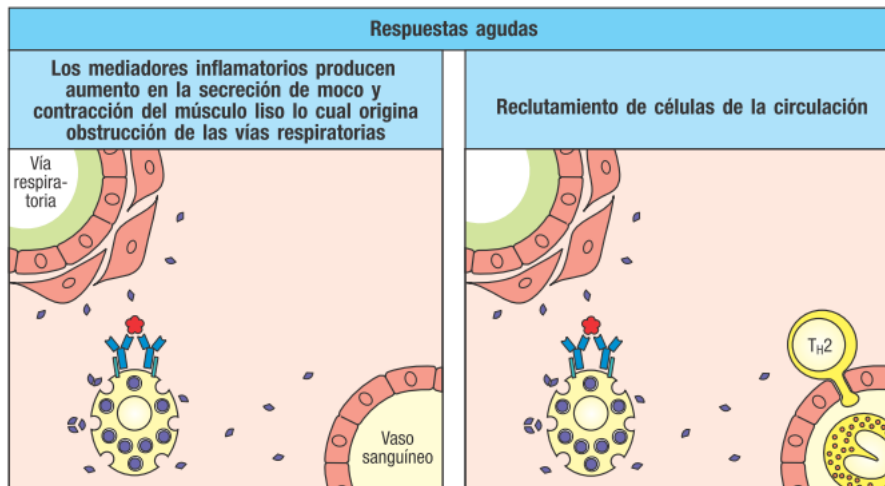
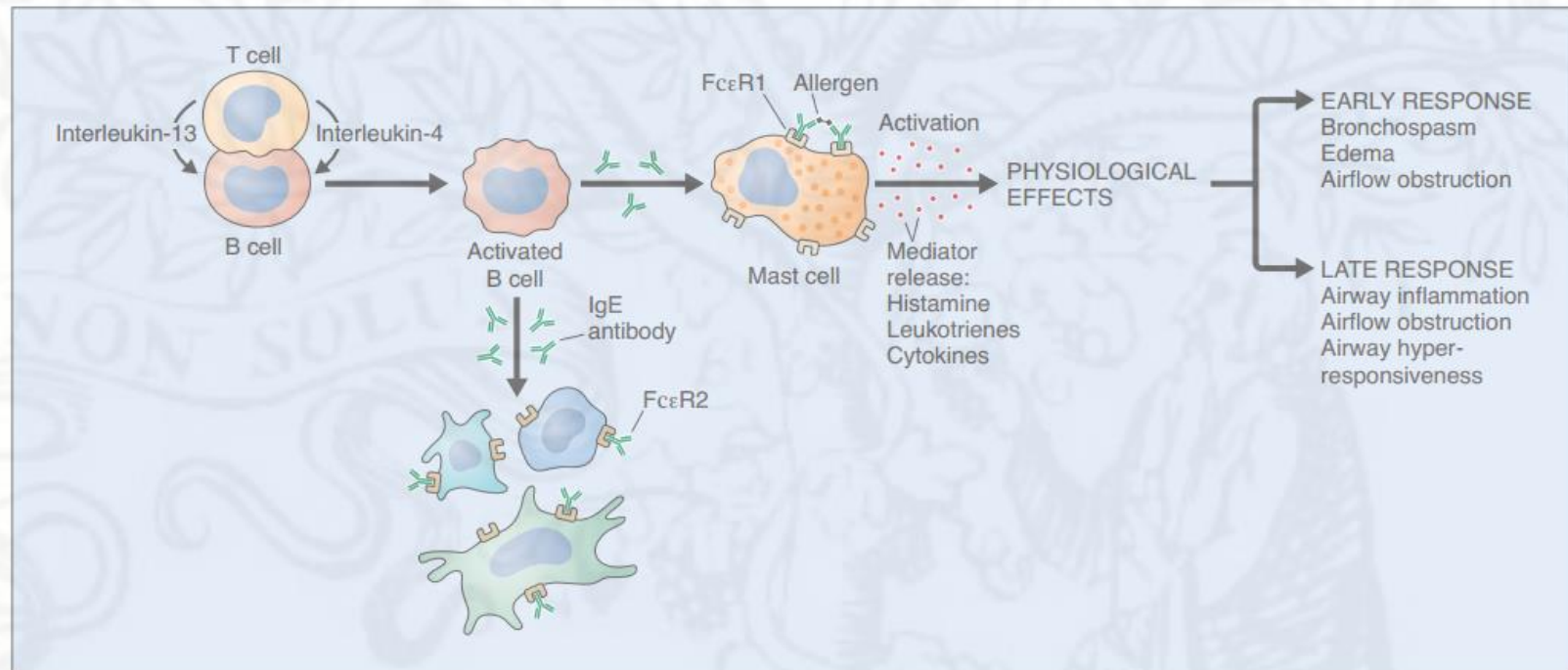
Hipersensibilidad inmediata



Hipersensibilidad inmediata



Evolución de las reacciones alérgicas



Reacciones de hipersensibilidad tipo I

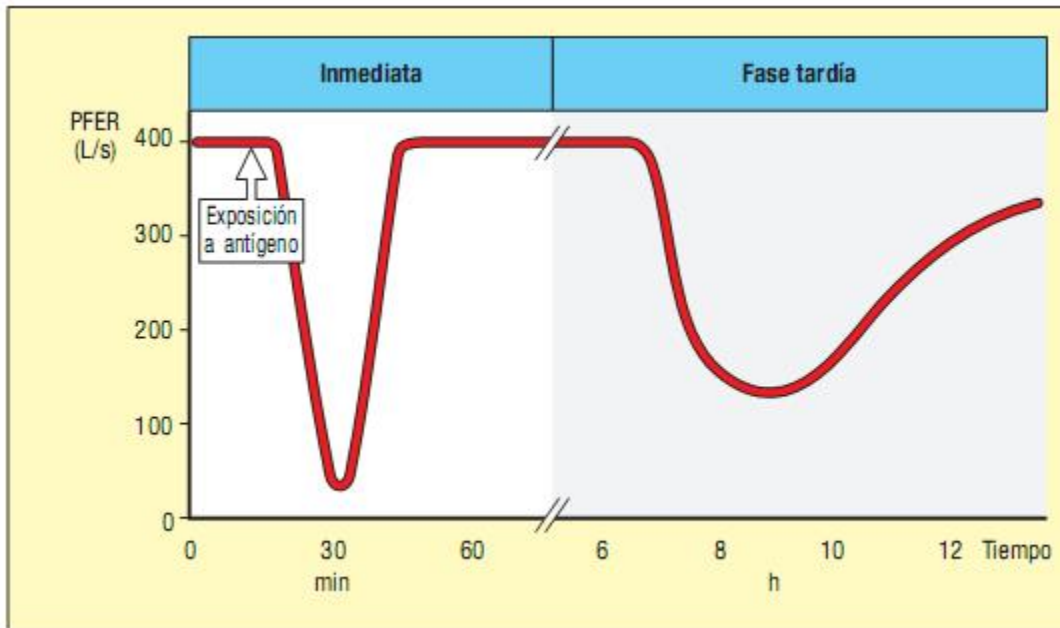
Fases

Temprana

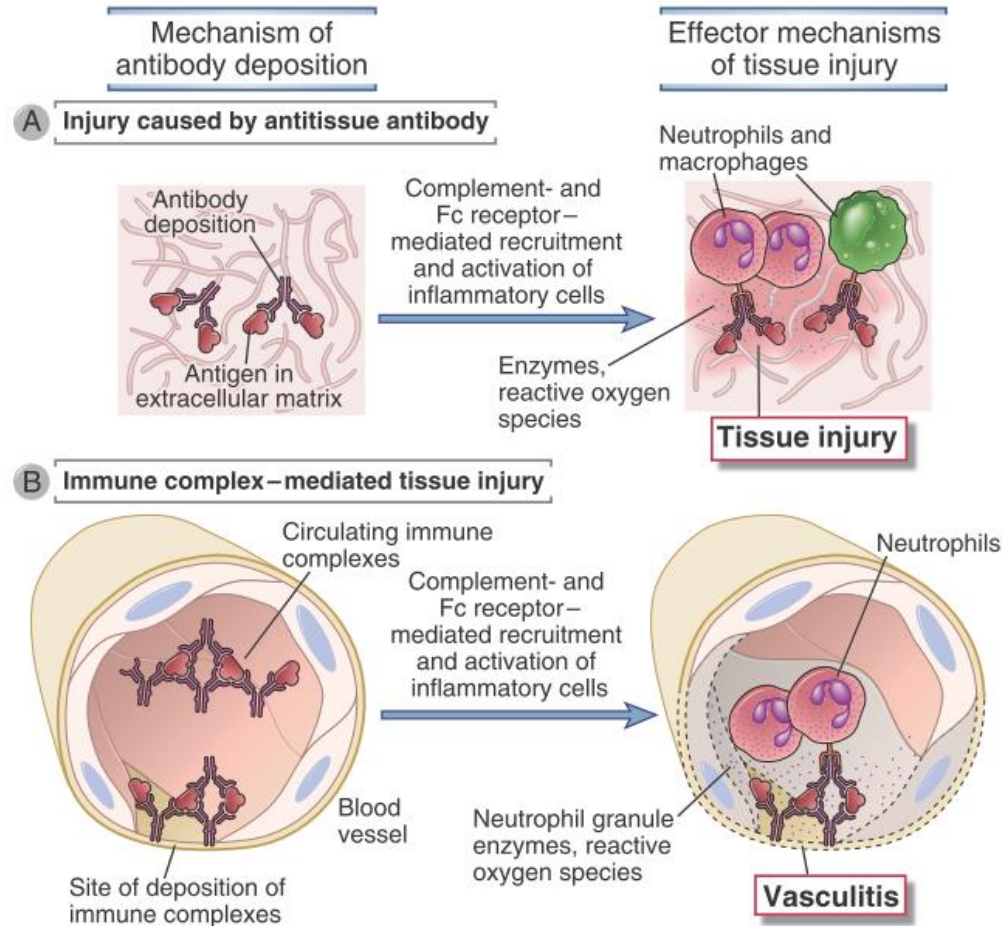
- Efecto directo sobre vasos sanguíneos y ms. liso
 - Histamina
 - Mediadores lipídicos

Tardía

- Reacción alérgica crónica
- Enfermedad grave a largo plazo, como el asma crónica.
 - Citocinas TH1 (como IFN- γ)
 - Citocinas TH2

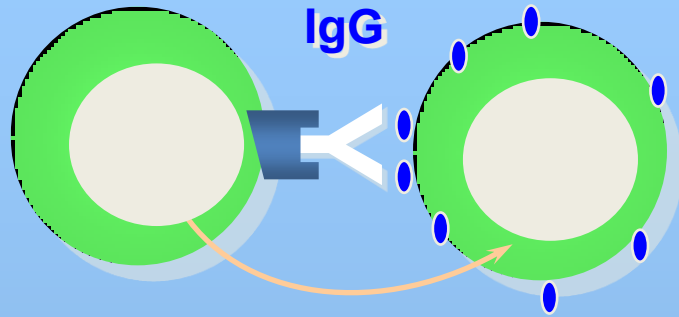


Enfermedades mediadas por anticuerpos

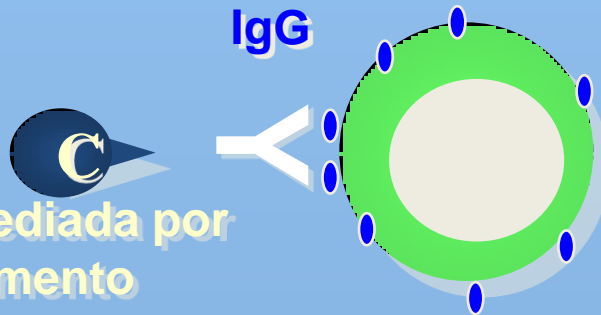


Hipersensibilidad tipo II

Antígeno en la superficie celular



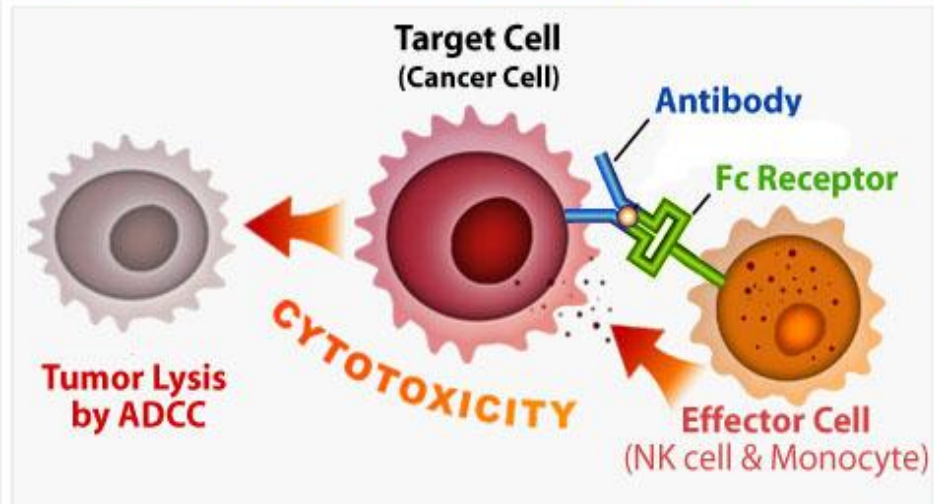
Acción citotóxica



Lisis mediada por complemento

What is ADCC?

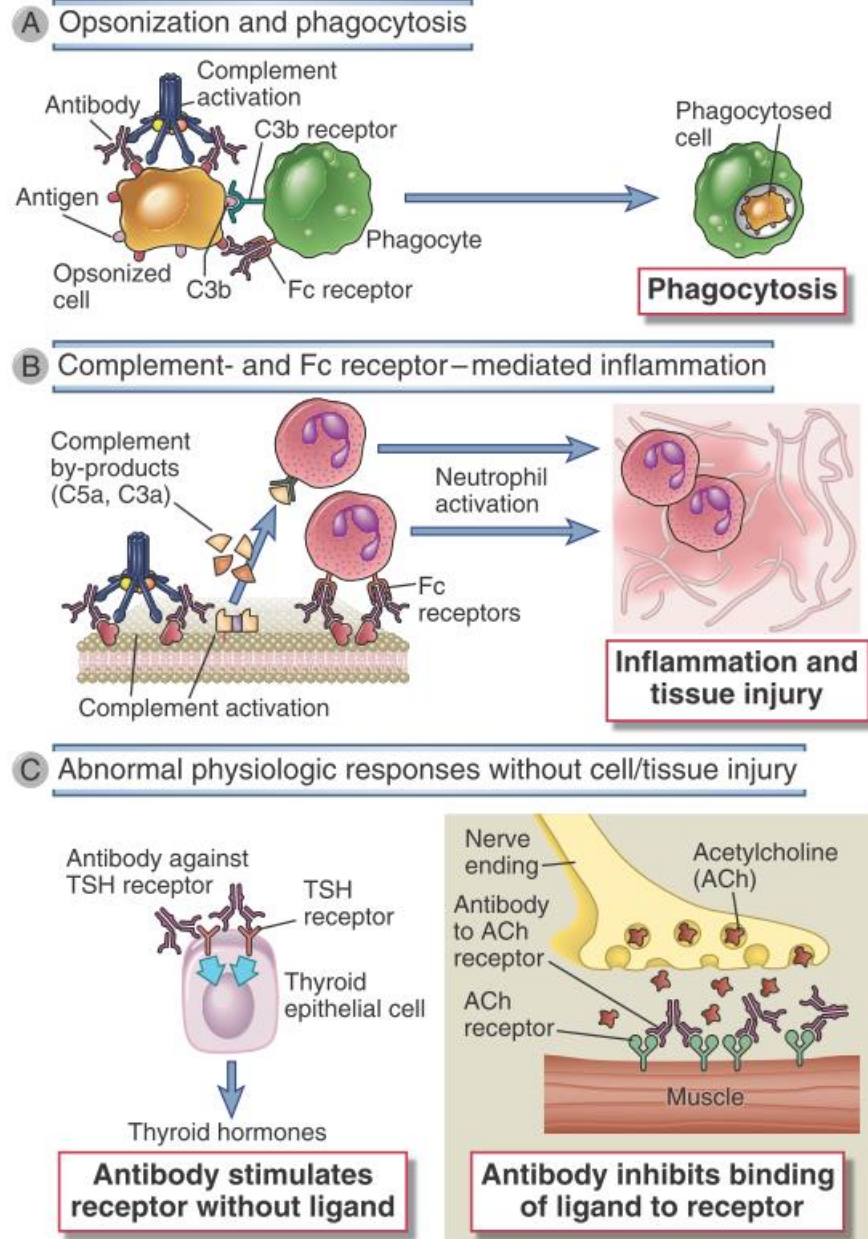
ADCC: Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity



ADCC is a major mechanism for killing tumor cells by therapeutic antibodies.

Mecanismos efectores de las enfermedades mediadas por anticuerpos

- Anticuerpos que opsonizan células y activan el complemento, fagocitosis
- Reclutamiento de leucocitos como respuesta de amplificación: mediado por Fc o por complemento
- Anticuerpos específicos contra receptores en la membrana: activadores (receptor para hormona tiroidea: hipertiroidismo) o inhibidores (receptor para acetilcolina: miastenia gravis)



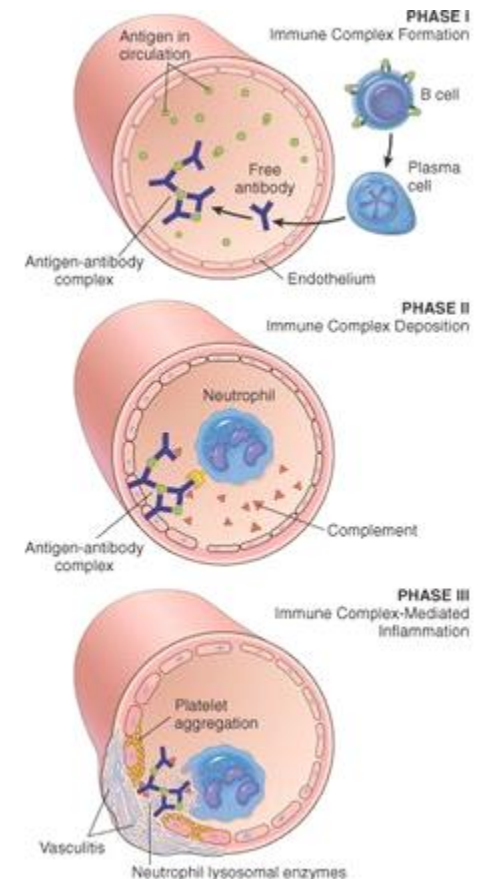
Enfermedades mediadas por anticuerpos citotóxicos

- Anemia hemolítica autoinmune
 - Proteínas de la membrana del eritrocito
- Púrpura trombocitopénica
 - Proteínas de membrana plaquetaria
- Fiebre reumática aguda
 - Reactividad cruzada entre pared celular de streptococo y miocardio
- Miastenia gravis
 - Receptor de acetilcolina
- Enfermedad de Graves
 - Receptor de TSH
- Diabetes insulinoresistente
 - Receptor de insulina

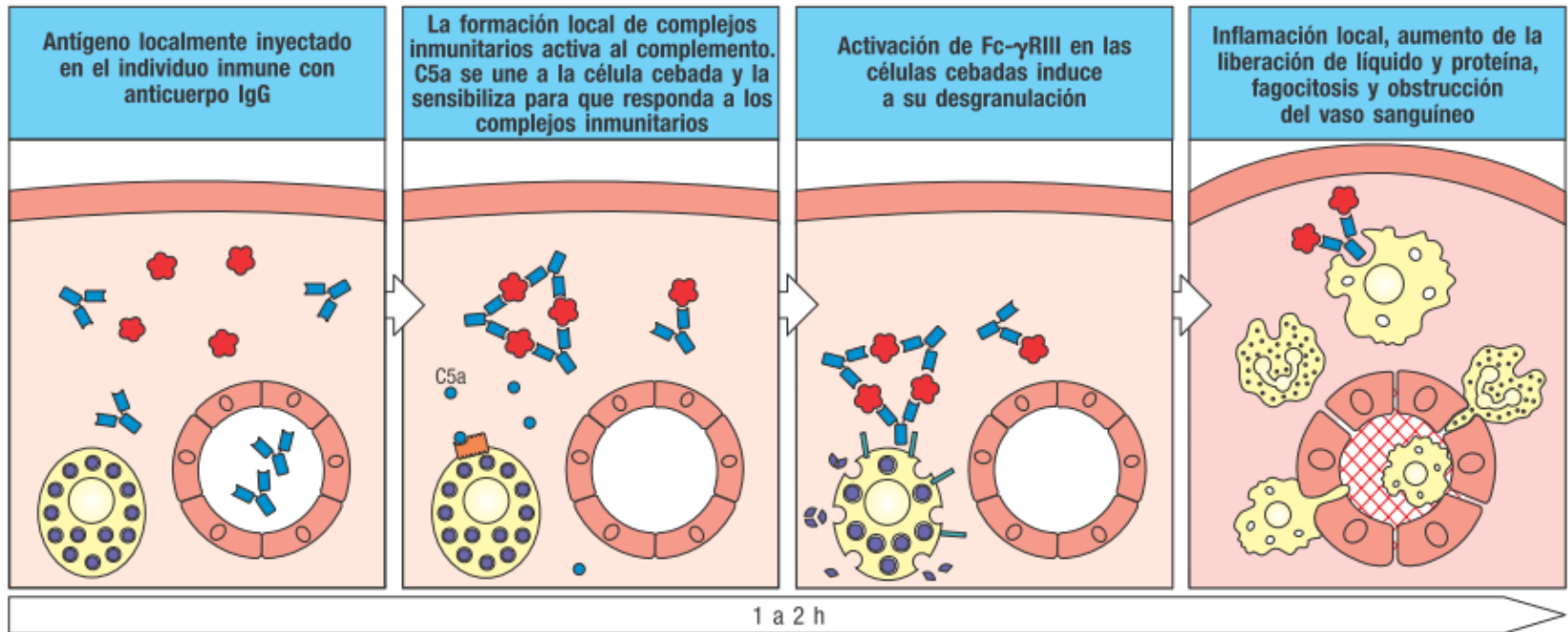


Reacciones de hipersensibilidad tipo III

- Pueden originarse con antígenos solubles
- Anatomía patológica. Causada por el depósito de:
 - Complejos inmunitarios, en tejidos y sitios específicos.
 - Enfermedades sistémicas, con escasa especificidad por tejidos u órganos



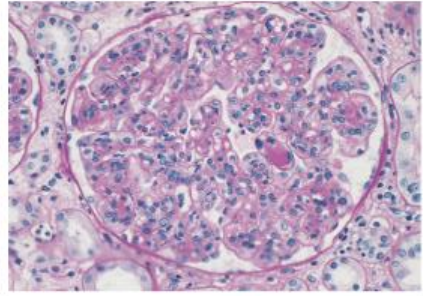
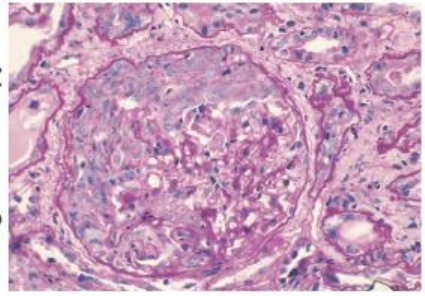
Mecanismos de las enfermedades mediadas por inmunocomplejos: Reacción de Arthus



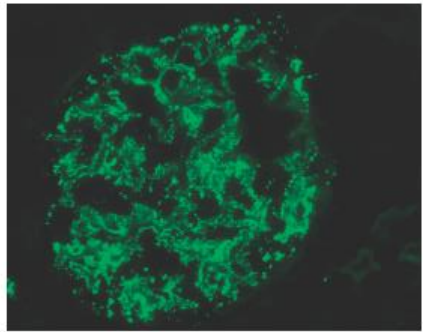
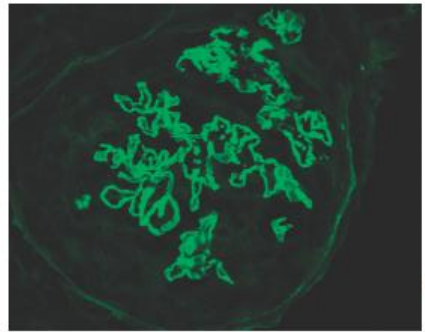
A Anti-basement membrane
antibody-mediated
glomerulonephritis

B Immune complex
mediated
glomerulonephritis

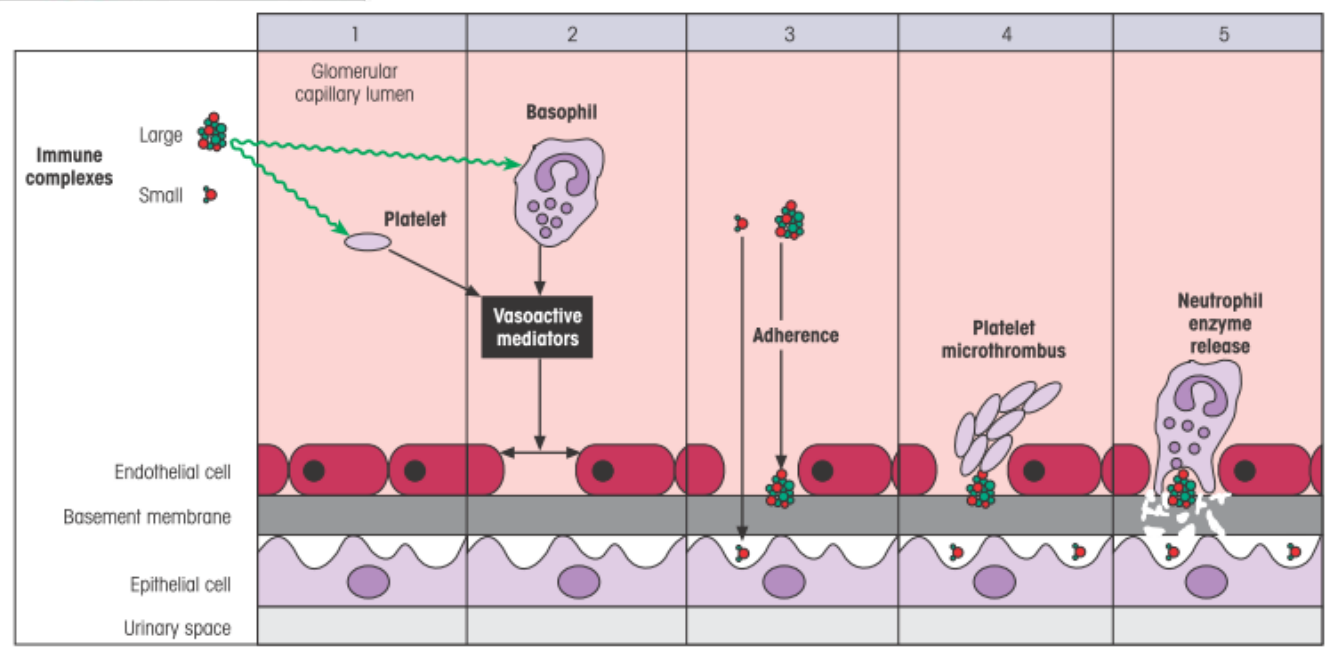
Light microscopy



Immunofluorescence

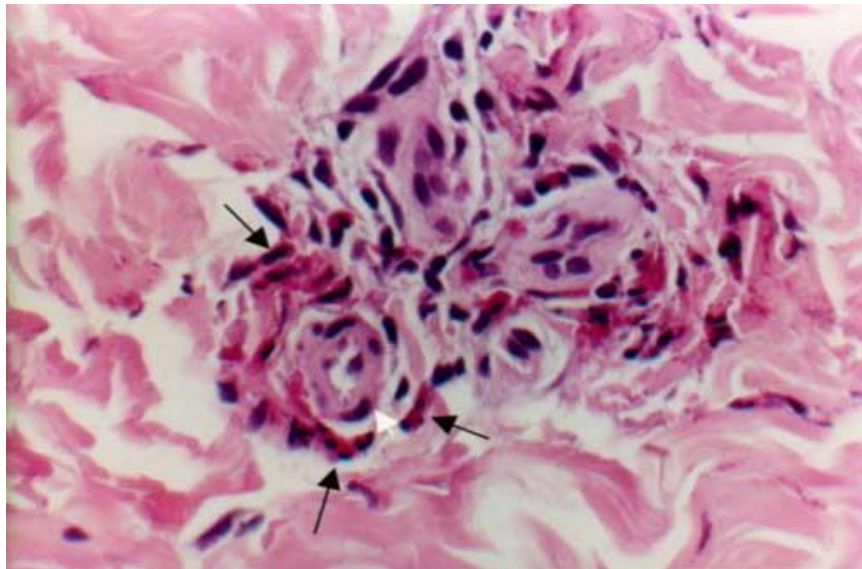


Vasculitis secundaria a depósito de CI



Enfermedades mediadas por inmunocomplejos

- Lupus eritematoso sistémico:
 - Inflamación mediada por complemento y Fc: Nefritis, artritis, vasculitis
- Poliarteritis nodosa: vasculitis
- Glomerulonefritis postestreptocócica: Nefritis

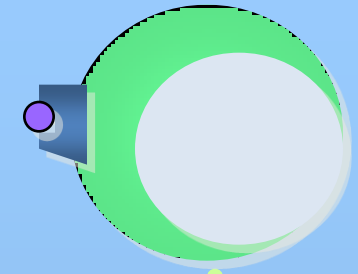
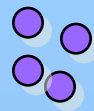


PPD



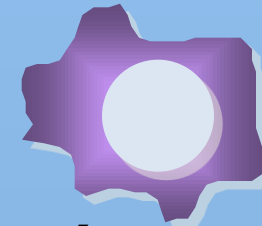
Hipersensibilidad tipo IV

Antígeno

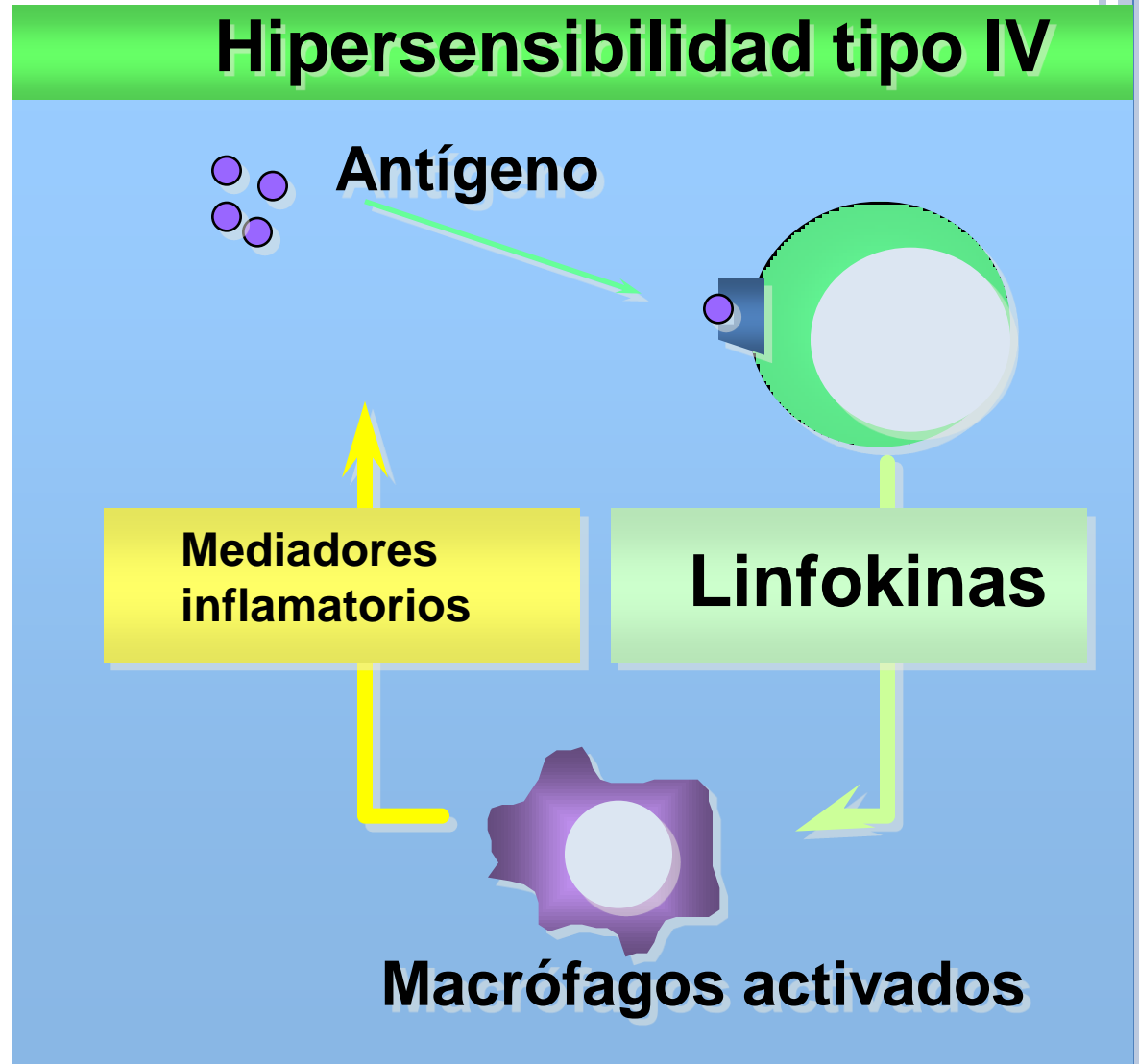


Mediadores
inflamatorios

Linfokinas

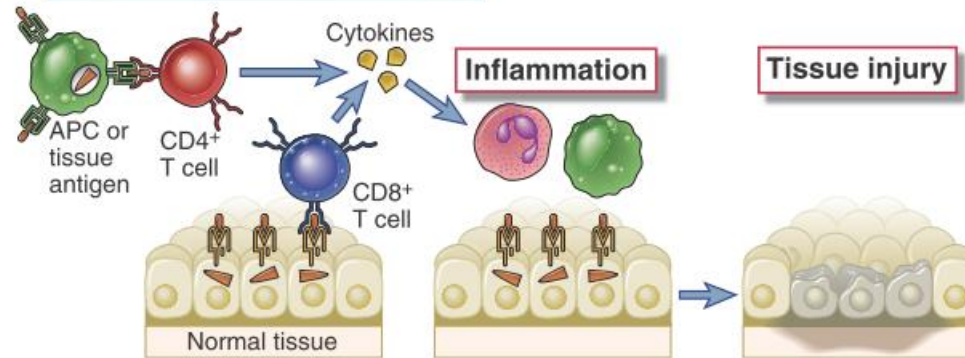


Macrófagos activados



Mecanismos de las enfermedades mediadas por linfocitos T

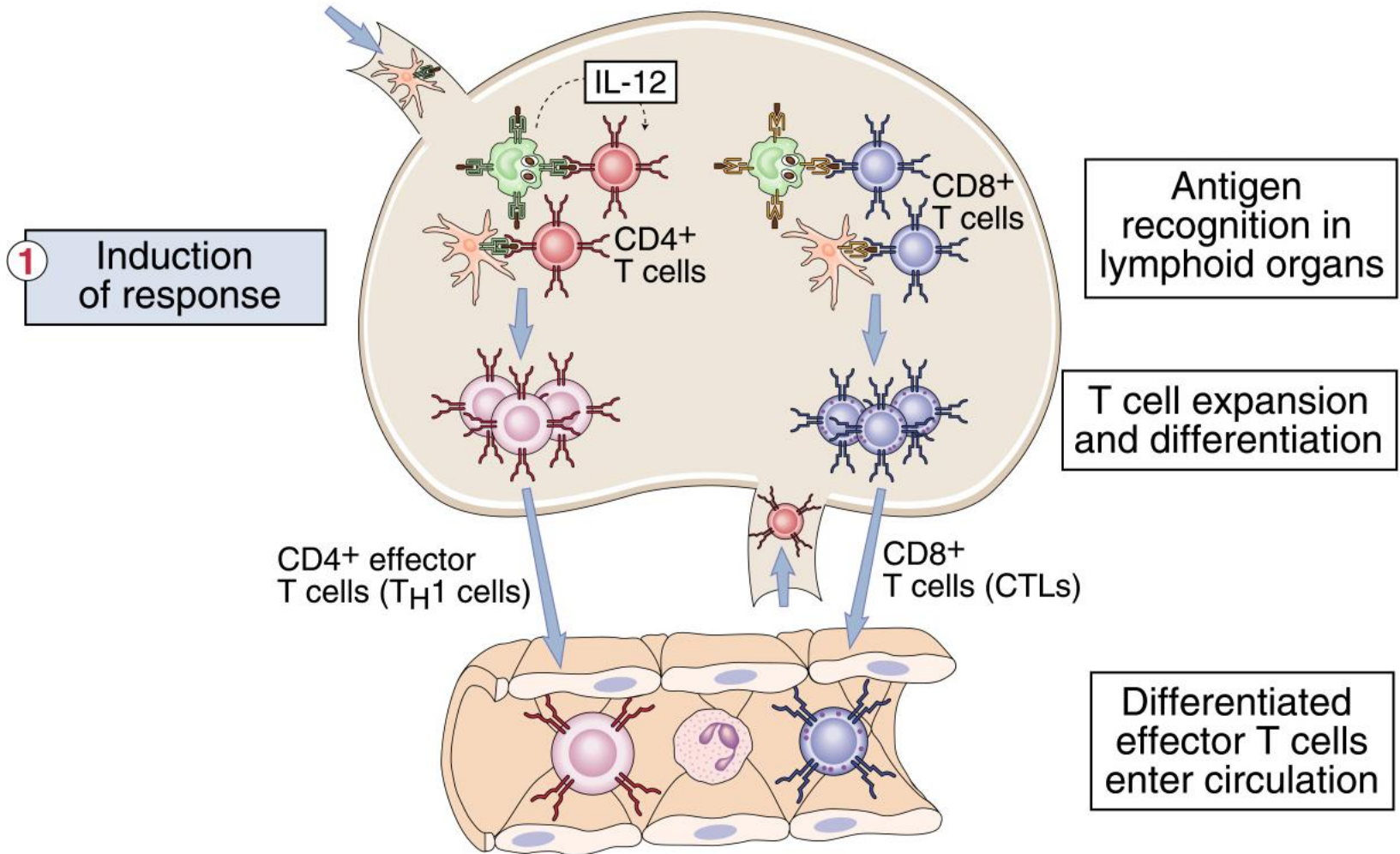
A Cytokine-mediated inflammation



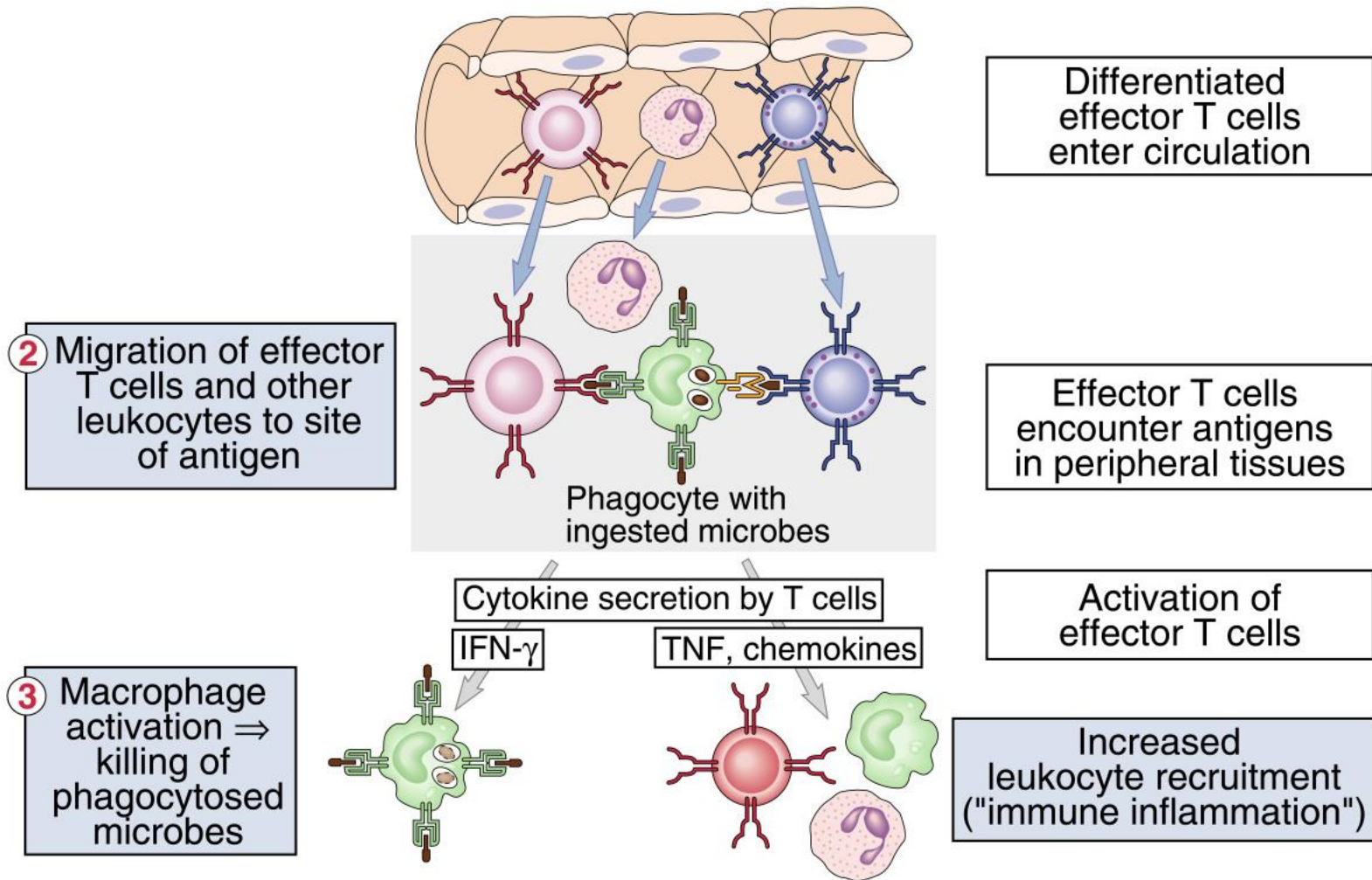
B T cell-mediated cytotoxicity



Hipersensibilidad tipo IV



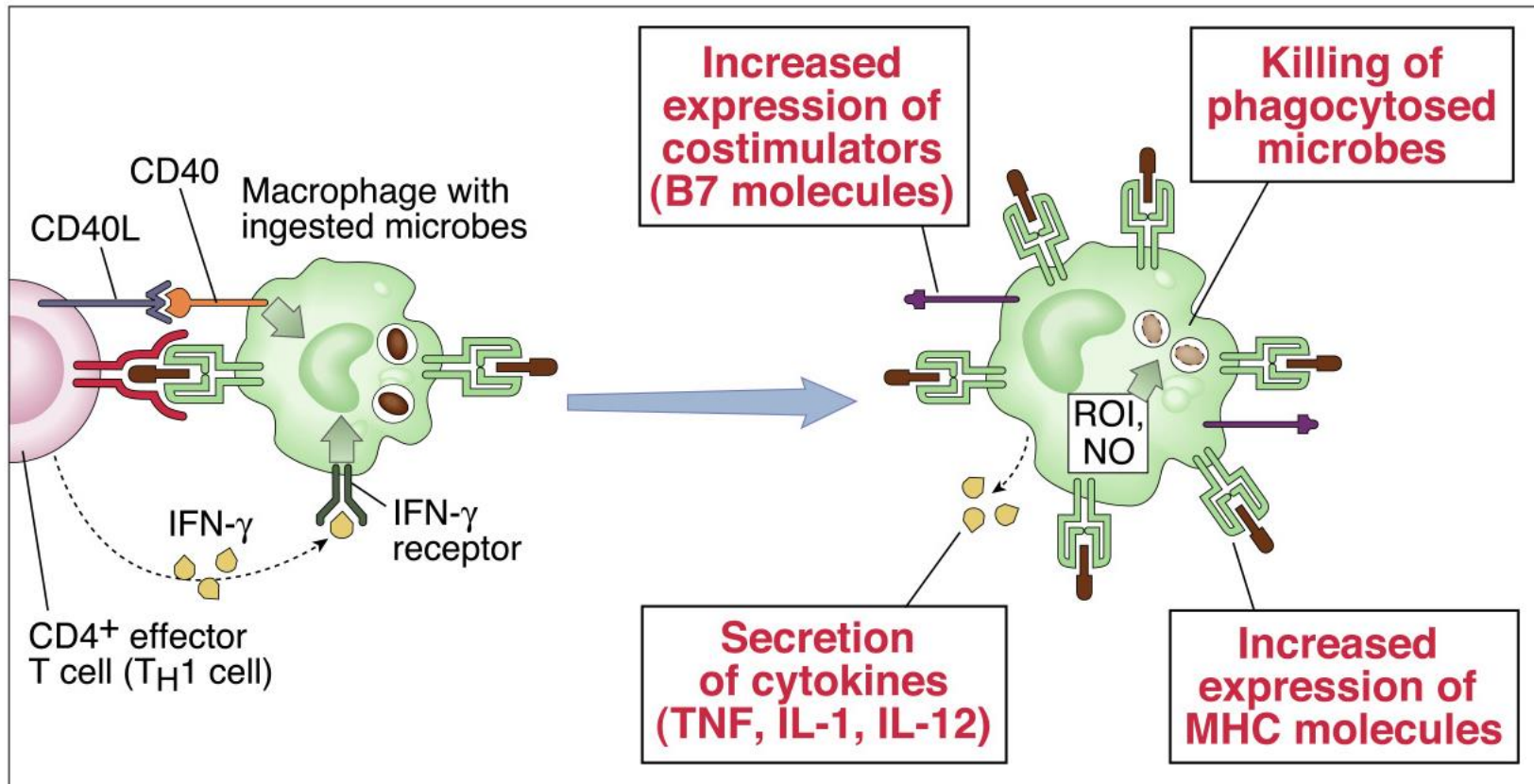
Hipersensibilidad tipo IV



Activación de macrófagos

Activation of macrophages

Responses of activated macrophages



Hipersensibilidad tipo IV

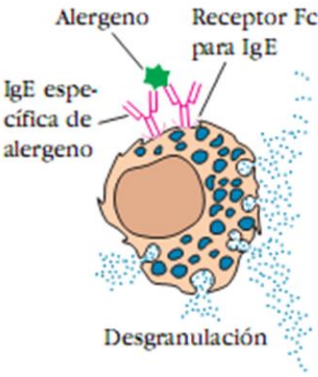
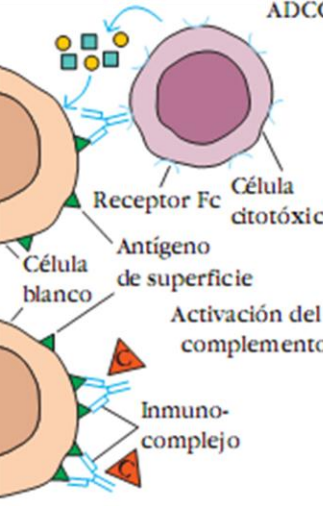
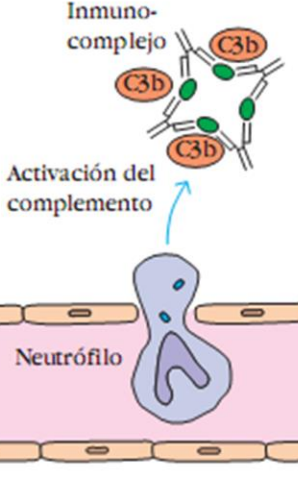
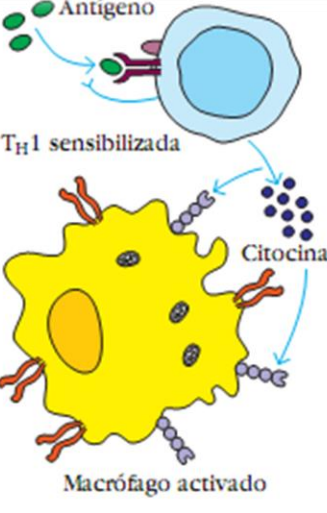
TABLE 18–4 T Cell–Mediated Diseases

Disease	Specificity of Pathogenic T Cells	Principal Mechanisms of Tissue Injury
Rheumatoid arthritis	Collagen? Citruinated self proteins?	Inflammation mediated by T _H 17 (and T _H 1?) cytokines Role of antibodies and immune complexes?
Multiple sclerosis	Protein antigens in myelin (e.g., myelin basic protein)	Inflammation mediated by T _H 1 and T _H 17 cytokines Myelin destruction by activated macrophages
Type 1 diabetes mellitus	Antigens of pancreatic islet β cells (insulin, glutamic acid decarboxylase, others)	T cell–mediated inflammation Destruction of islet cells by CTLs
Inflammatory bowel disease	Enteric bacteria Self antigens?	Inflammation mediated by T _H 17 and T _H 1 cytokines
Autoimmune myocarditis	Myosin heavy chain protein	CTL-mediated killing of myocardial cells Inflammation mediated by T _H 1 cytokines

Examples of human T cell–mediated diseases are listed. In many cases, the specificity of the T cells and the mechanisms of tissue injury are inferred on the basis of the similarity with experimental animal models of the diseases.



Reacciones de hipersensibilidad

 <p>Tipo I</p>	 <p>Tipo II</p>	 <p>Tipo III</p>	 <p>Tipo IV</p>
<p>Hipersensibilidad mediada por IgE</p>	<p>Hipersensibilidad citotóxica mediada por IgG o IgM</p>	<p>Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos</p>	<p>Hipersensibilidad mediada por células</p>
<p>El Ag induce el enlace cruzado de la IgE fija en mastocitos y basófilos con liberación de mediadores vasoactivos</p>	<p>El Ab dirigido contra antígenos de superficie celular media la destrucción celular por activación del complemento o ADCC</p>	<p>Los complejos Ag-Ab que se depositan en diversos tejidos inducen activación del complemento y reacción inflamatoria subsecuente mediada por infiltración masiva de neutrófilos</p>	<p>Las células TH1 sensibilizadas que se muestran arriba liberan citocinas que activan macrófagos o células TC que median la lesión celular directa. Las células TH2 y los CTL median reacciones similares</p>
<p>Las manifestaciones típicas incluyen anafilaxis sistémica y anafilaxis localizada como fiebre del heno, asma, ronchas, alergias alimentarias y eccema</p>	<p>Las manifestaciones típicas comprenden reacciones transfusionales, eritroblastosis fetal y anemia hemolítica autoinmunitaria</p>	<p>Las manifestaciones típicas abarcan reacción localizada de Arthus y reacciones generalizadas como enfermedad del suero, vasculitis necrosante, glomerulonefritis, artritis reumatoide y lupus eritematoso diseminado</p>	<p>Las manifestaciones típicas incluyen dermatitis por contacto, reacciones tuberculares y rechazo de injerto</p>