

REGULACIÓN DEL PROCESO INFLAMATORIO

Bases
fisiopatológicas y
aspectos clínicos
de los síndromes
II Kinesiología
2010



Prof. Inés Pepper

CONTEXTOS INFLAMATORIOS

Respuesta adaptativa tendiente a restaurar la homeostasis luego de una alteración de origen externo al organismo, ya sea infecciosa o bien aséptica.

Respuesta adaptativa frente a cambios celulares y tisulares, de origen endógeno ya sea metabólico, por hipoxia y por acción de radicales libres entre otros

Respuesta originada a raíz de una respuesta inmune ante antígenos no dañinos (hipersensibilidad) o ante antígenos propios (enfermedades auto inmunitarias)

ESCENARIOS

- ✗ Inflamaciones por infecciones, por ejemplo la artritis séptica



- ✗ Inflamaciones en enfermedades autoinmunes, por ejemplo la Artritis reumatoide

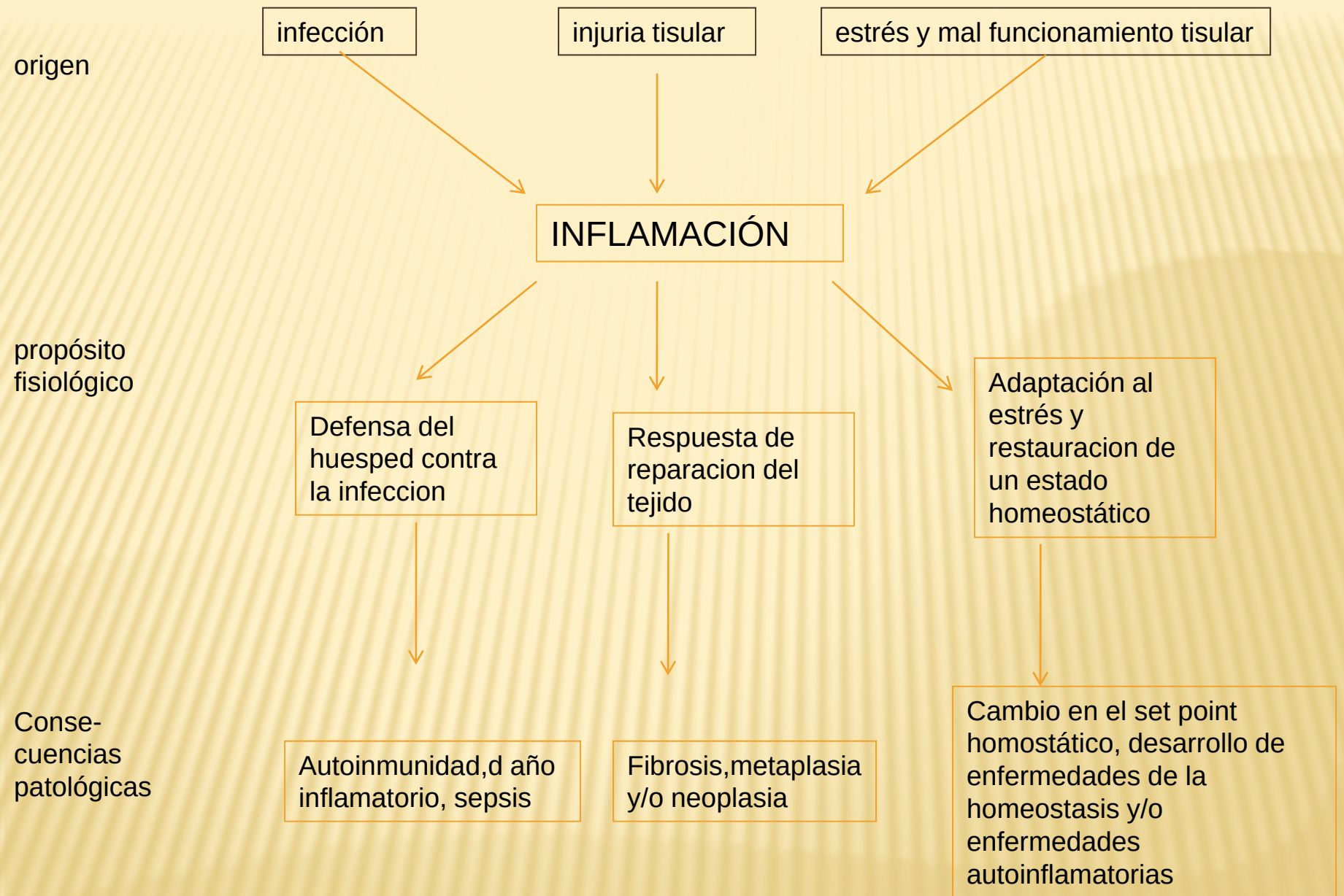


Inflamaciones por traumatismo o daño mecánico, por ejemplo el esguince de tobillo

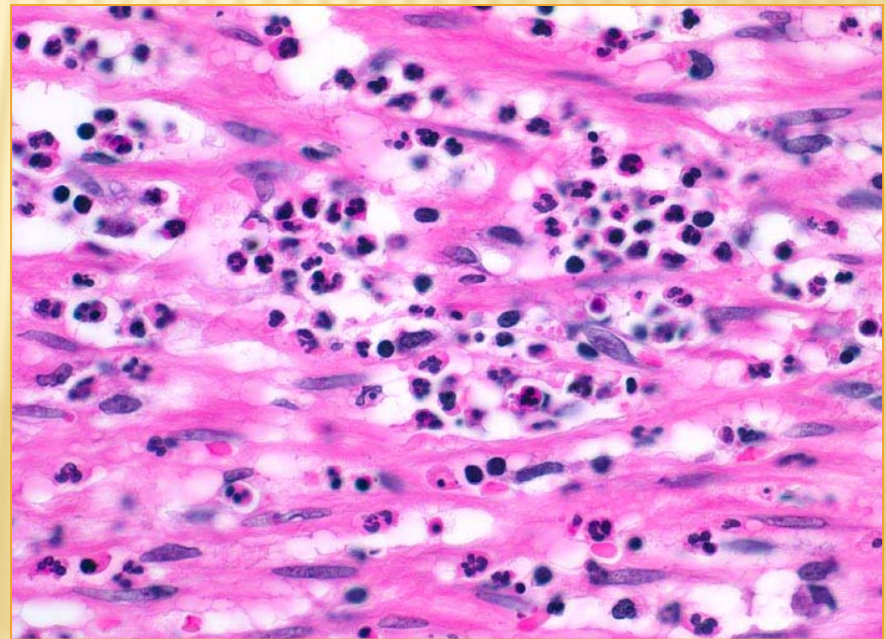
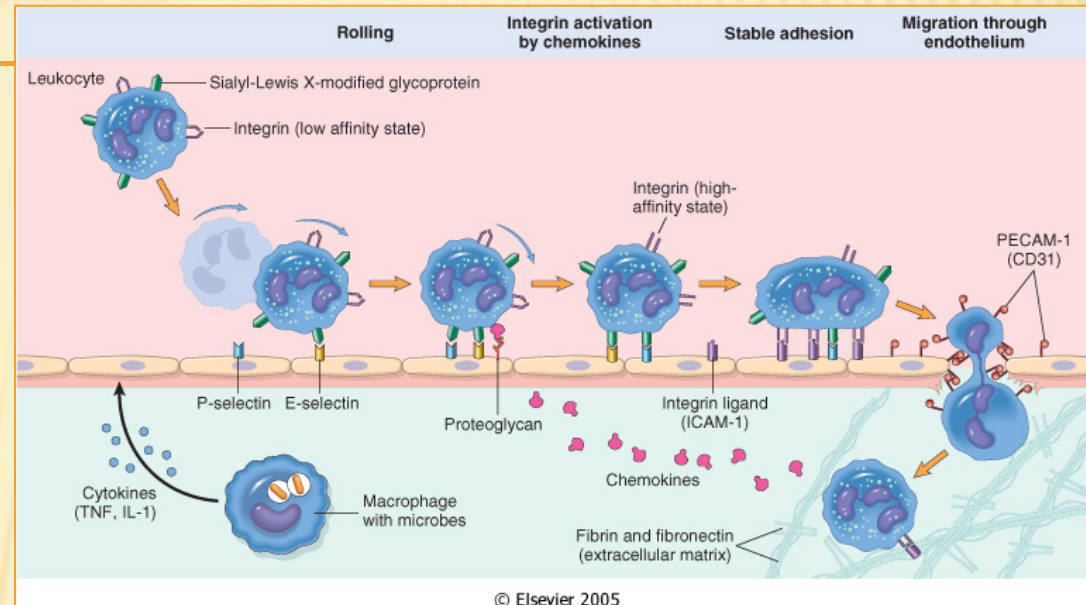
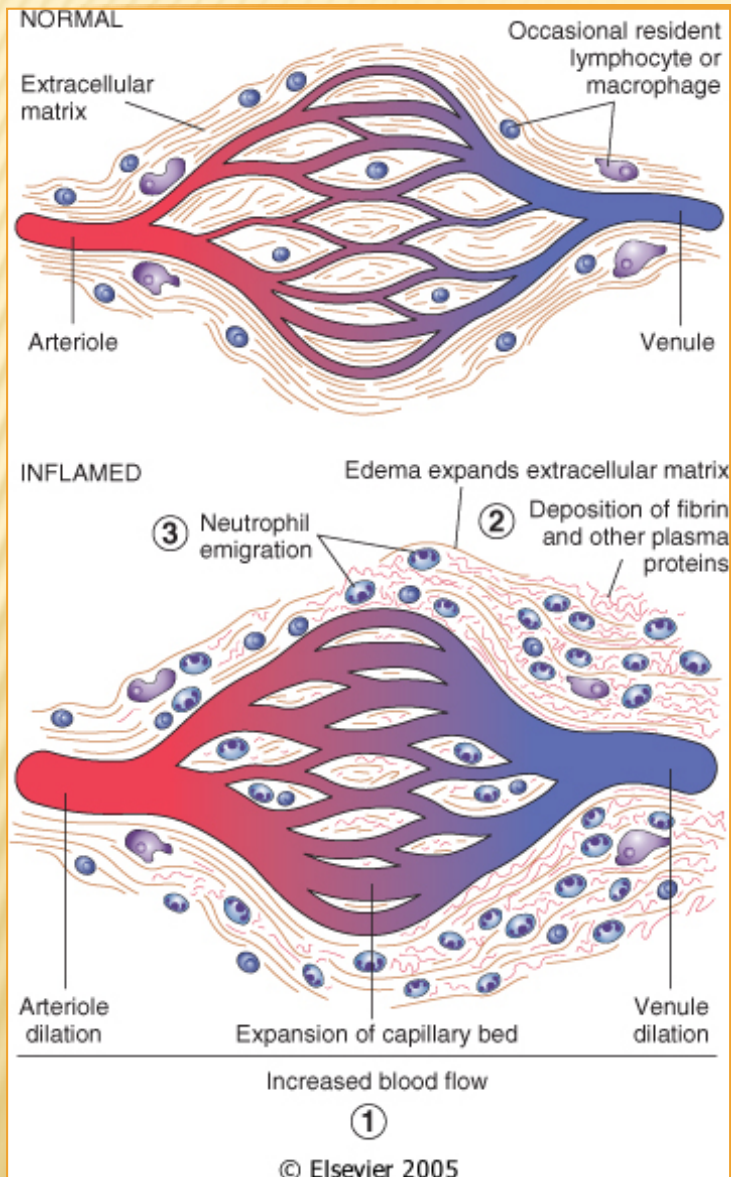


Inflamaciones por deposito de sustancias por ejemplo, artritis gotosa.





PRINCIPALES CAMBIOS



Inflamación frente a la presencia de microorganismos :

Entrega coordinada de los componentes de la sangre (leucocitos y plasma) al sitio de la infección en la siguiente secuencia.

Estimulación de receptores tipo Toll y tipo NOD en células cebadas y macrófagos.



Activación y liberación de mediadores incluyendo quimioquinas, citoquinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas.



Cambios en el calibre y permeabilidad de arteriolas, capilares y vénulas



Extravasación de leucocitos y plasma al intersticio



Migración direccionada, reconocimiento y fagocitosis de los microorganismos



Muerte y eliminación de los microorganismos y tejido dañado



Si el proceso es exitoso, procede la reparación, si el microorganismo persiste, la inflamación será crónica.

CAMBIOS TISULARES

- Cambios en el calibre de los vasos
- Aumento de la permeabilidad de los vasos
- Formación del exudado inflamatorio
 - Presencia de células fagocíticas
 - Digestión y fluidificación de la MEC
 - Obstrucción de vasos linfáticos por presencia de fibrina
 - En algunos casos organización del exudado
- Daño tisular

CAMBIOS CELULARES Y MOLECULARES

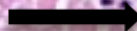
- Activación de las células endoteliales, leucocitarias y del tejido conjuntivo y extravasación selectiva de PMNn y monocitos
 - Activación de mediadores químicos plasmáticos y liberación de mediadores de origen tisular.
 - Expresión de integrinas y selectinas.
 - Modificaciones en el cito esqueleto
 - Expresión de receptores para quimioquinas.
 - Aumento de la expresión de moléculas de reconocimiento del patógeno
 - Generación de especies reactivas derivadas del oxígeno y del nitrógeno.
 - Liberación de proteinasas, catepsina y elastasa
 - Fagocitosis

Regular es ajustar el funcionamiento de un sistema a determinados fines. La respuesta debe ser proporcional al estímulo que la provocó y debe tener una duración adecuada a la persistencia del agente injuriante y del daño tisular.

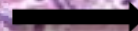
Interacciones moleculares de las células participantes entre si o con moléculas solubles que interactúan con receptores situados en la membrana, en el citoplasma o en el núcleo.

Formación de complejos circuitos reguladores

inductores



sensores



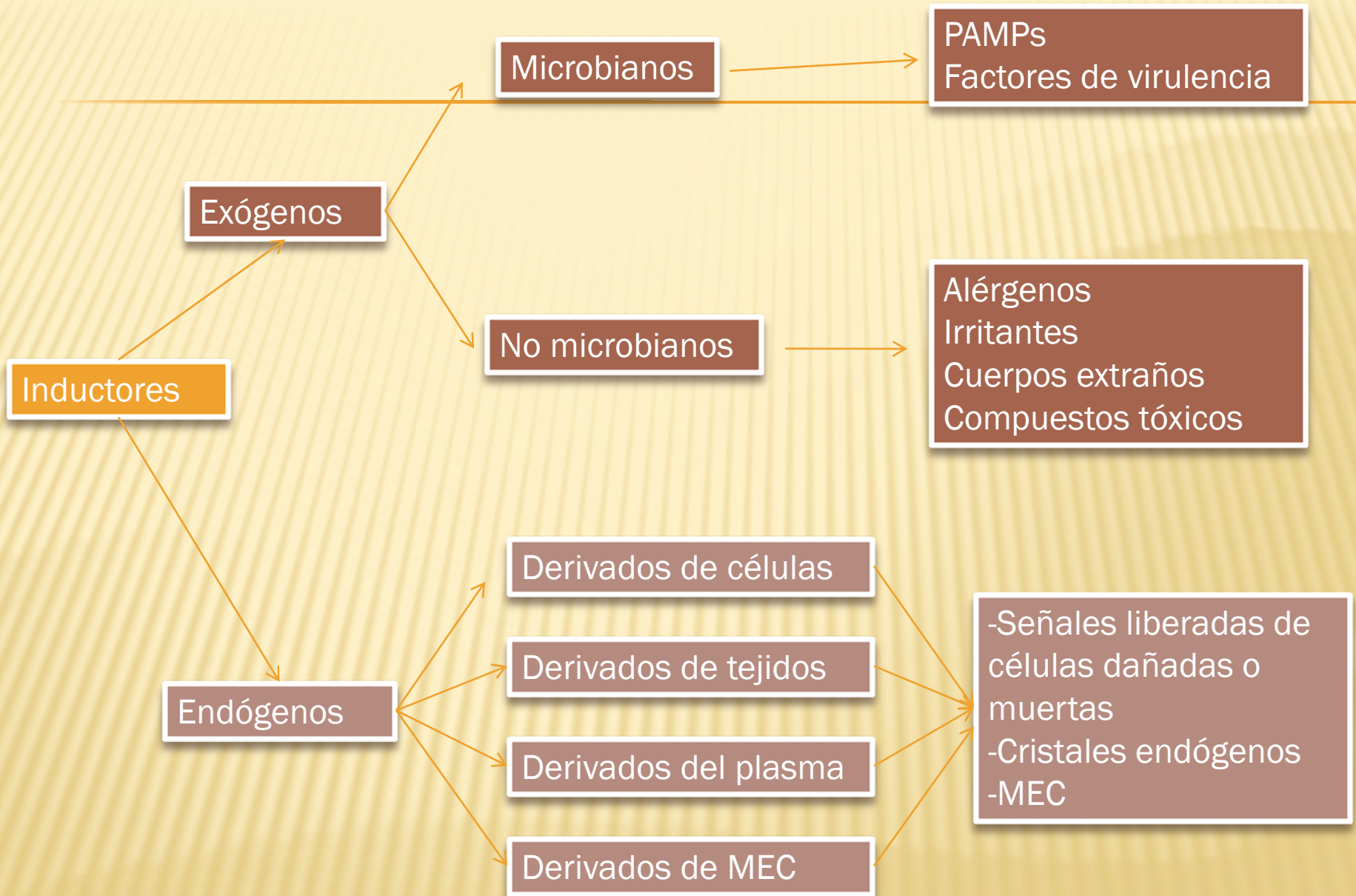
mediadores



efectores

Ejemplos de vías regulatorias en la inflamación

Inductor	Sensor	Mediador	Efector
Lipopolisacáridos bacterianos	Receptor tipo Toll TLR4	TNF- α , IL-6 y PGE ₂	Células endoteliales, hepatocitos, leucocitos, células del hipotálamo
Alérgenos	IgE	Aminas vasoactivas	Células endoteliales y células musculares lisas
Cristales de urato monosódico y pirofosfato de calcio	Receptor tipo NOD NALP3	IL-1 β	Células endoteliales, hepatocitos, leucocitos, células del hipotálamo
Colágeno	Factor de Hageman	Bradicinina	Células endoteliales y células musculares lisas



INDUCTORES Y SENSORES EXÓGENOS EN LA INFLAMACIÓN

Inductores

MICROBIANOS

PAMPS(patrones moleculares asociados a patógenos) en patógenos y comensales

Factores de virulencia en patógenos

PRR: receptores de reconocimiento de patrones

Diversos sensores: ej.: inflammasoma NALP3

NO- MICROBIANOS

Alérgenos, irritantes compuestos tóxicos

cuerpos extraños : sílice, asbesto.

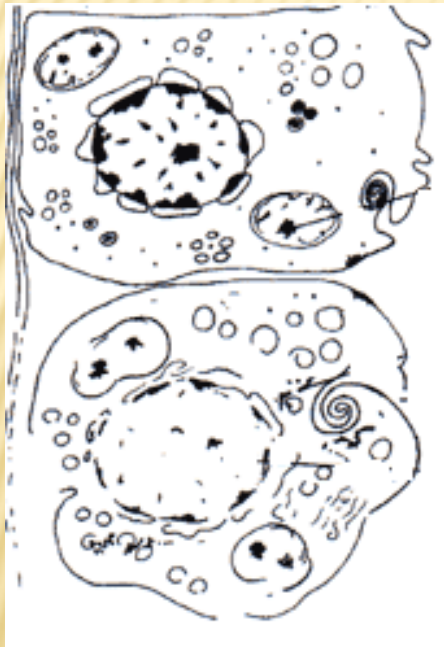
Sensores desconocidos

ausencia de CD47 un marcador de lo propio en cuerpos inorgánicos o extraños

Sensores

INDUCTORES Y SENSORES ENDÓGENOS EN LA INFLAMACIÓN AGUDA

Señales producidas por tejidos sometidos a estrés, tejidos dañados o con alteraciones funcionales.



Daño endotelial

ATP

K⁺

ácido úrico

proteínas que ligan
Ca⁺⁺

Factor XII de Hageman

Inflamasoma
NALP3

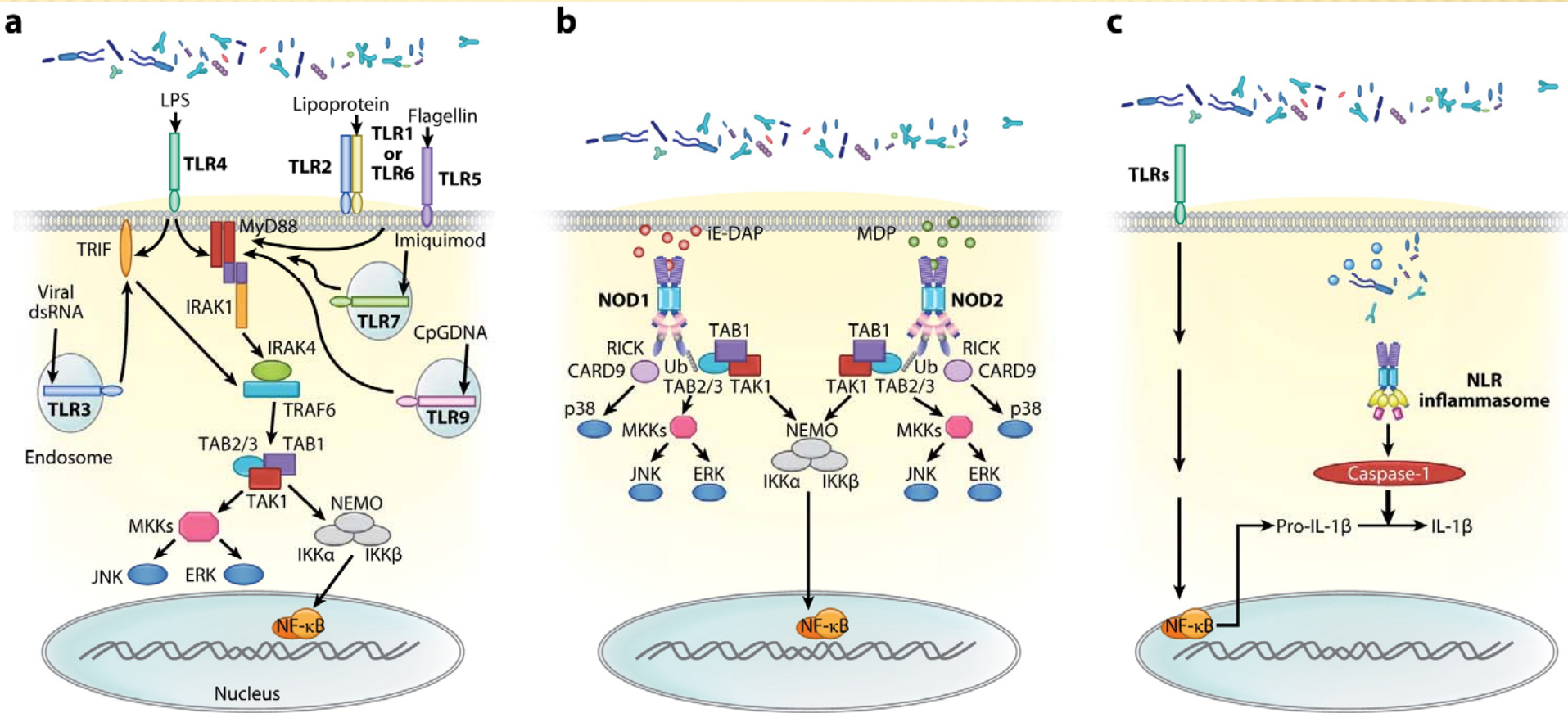
Receptor tipo
Toll TLR4

Mediadores de
origen plasmático

RESUMEN SENSORES: PRR

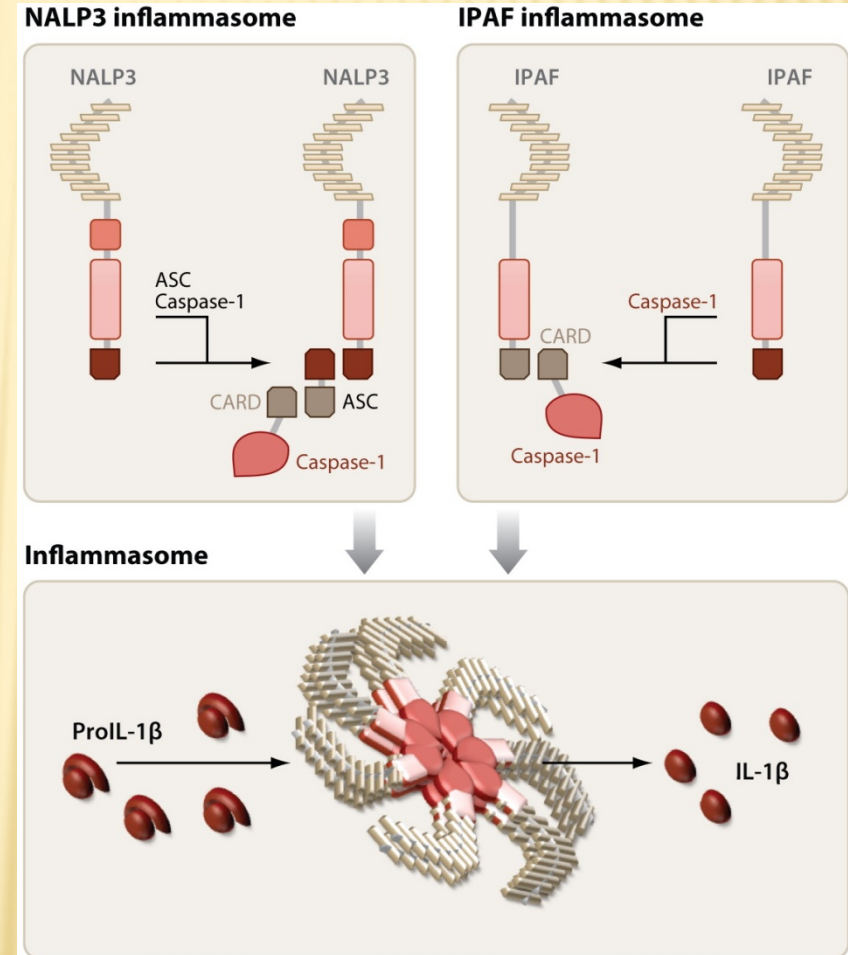
- *En la membrana*
- TLR-2 – reconoce paptidoglicanos , lipoproteinas bacterianas, acido lipoteicoico y porinas
- TLR-4 – reconoce lipopolisacaridos (LPS) de bacterias gram-negativas, mananos de hongos, proteinas de envoltura viral, fosfolipidos de parasitos, proteinas de shock térmico
- TLR-5 – reconoce flagelina bacteriana
- *en endosomas:*
- TLR-3 – reconoce DNA viral de doble hebra
- TLR-8 - reconoce RNA viral de una hebra
- TLR-9 – reconoce secuncias CpG no metiladas en bacterias y virus
- *En el citoplasma:*
- NOD-2 – reconoce muramil-dipéptidos de peptidoglicanos bacterianos
- RIG-1 – reconoce RNA viral

Receptores toll y nod



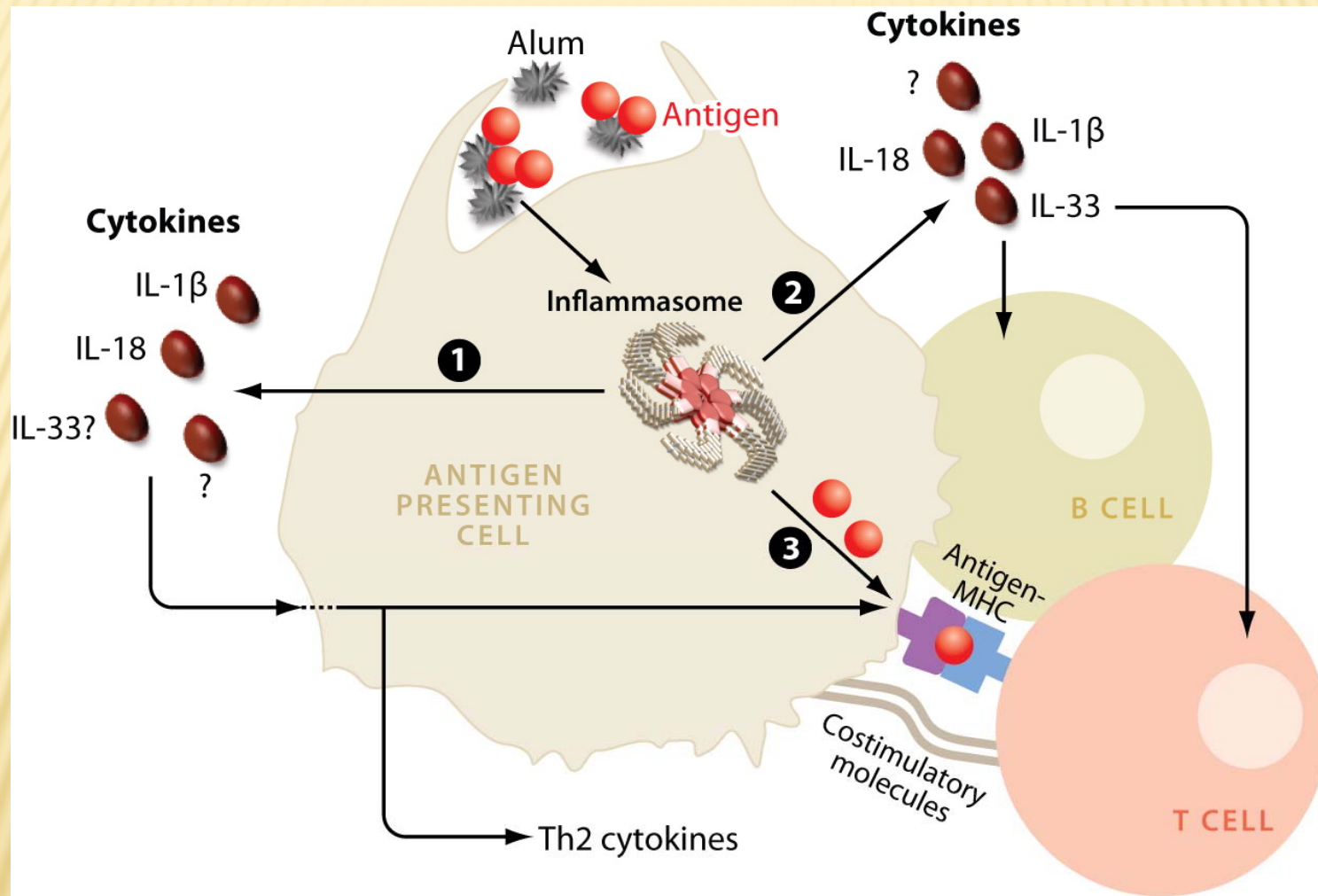
SENSORES :INFLAMASOMAS

Es una plataforma multiprotéica intra-citoplasmática que permite la activación de precursores de caspasas pro-inflamatorias que luego rompen el precursor de la IL-1 β (proIL-1 β) a su forma activa. La secreción de esta citoquina y de la IL-18 lleva a una potente respuesta inflamatoria.



AR Martinon F, et al. 2009.
Annu. Rev. Immunol. 27:229–65

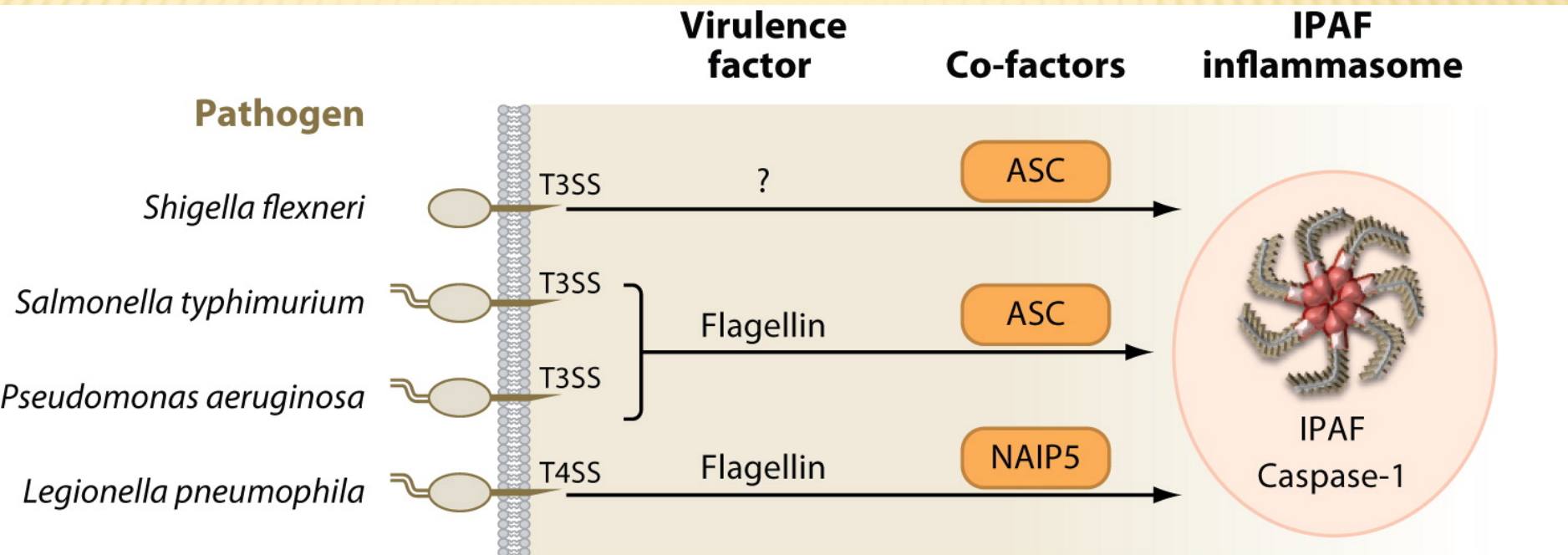
Relación de inflammasomas con ría



Martinon F, et al. 2009.

Annu. Rev. Immunol. 27:229–65

PATOGENOS E INFLAMASOMAS



AR Martinon F, et al. 2009.
Annu. Rev. Immunol. 27:229–65

Mediadores

Funcion	Mediador
Aumento permeabilidad	Histamina,bradisinina, C3a,C5a, PGE2,LTC4,LTD4,protaciclina, factor XII activado, cininogeno de alto peso molecular,fibrinopeptidos
Vasocontricción	TXA2,LTB4,LTC4 LTD4,C5a,N- formilpeptidos
Contracción del musculo liso	C3a,C5a,histamina,LTB4,LTC4, TXA2,serotonina,PAF, bradisinina
Aumento adhesión en células endoteliales	IL- 1,TNF α ,MCP,endotoxina,LTB4
Degranulación de células cubecadas	C5a,C3a

Funcion relacionada con fagocitosis	Mediador
Proliferacion de celulas troncales	IL-4,G-CSF,GM-CSF,,M-CSF
Reclutamiento desde M.O.	IL-1, CSFs
Adherencia y agregación	iC3b,IgG,fibronectina,lectinas
Quimiotaxis	C5a,LTB4,IL-8, y otras quimoquinas, PAF, histamina, laminina, N-formilpeptidos, fragmentos de colágeno, fibrinopeptidos
Liberación de gránulos lisosomicos	C5a, IL-8,P PAF,fagocitosis
Producción de radicales libres derivados del oxigeno ROS	C5a,TNF- α ,PAF,IL-8,IFN- γ
Fagocitosis	C3b,IgG,fibronectina,IFN γ aumenta receptores para Fc
Formación de granulomas	IFN γ ,TNF α ,IL-1
Pirógenos	IL-1, ,TNF α ,PGE2 IL-6
Dolor	PGE2, bradicinina

Conclusión: los mediadores de la inflamación son pleiotrópicos y redundantes.

Los mediadores pueden ser de origen plasmático o tisular.

de acuerdo a sus características bioquímicas se describen siete grupos :

Aminas vaso activas

Péptidos vaso activos

Componentes del sistema complemento

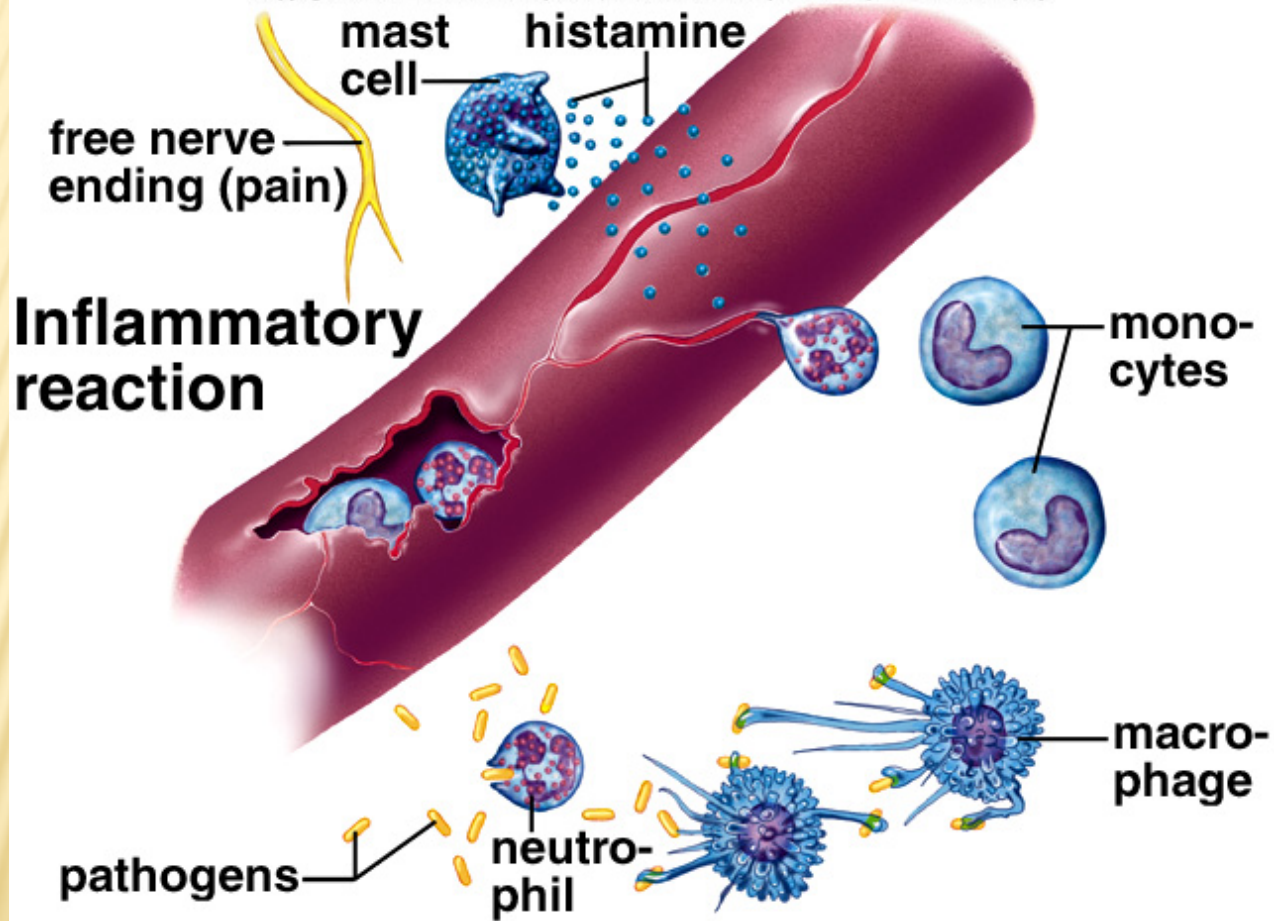
Mediadores lipídicos

Citoquinas

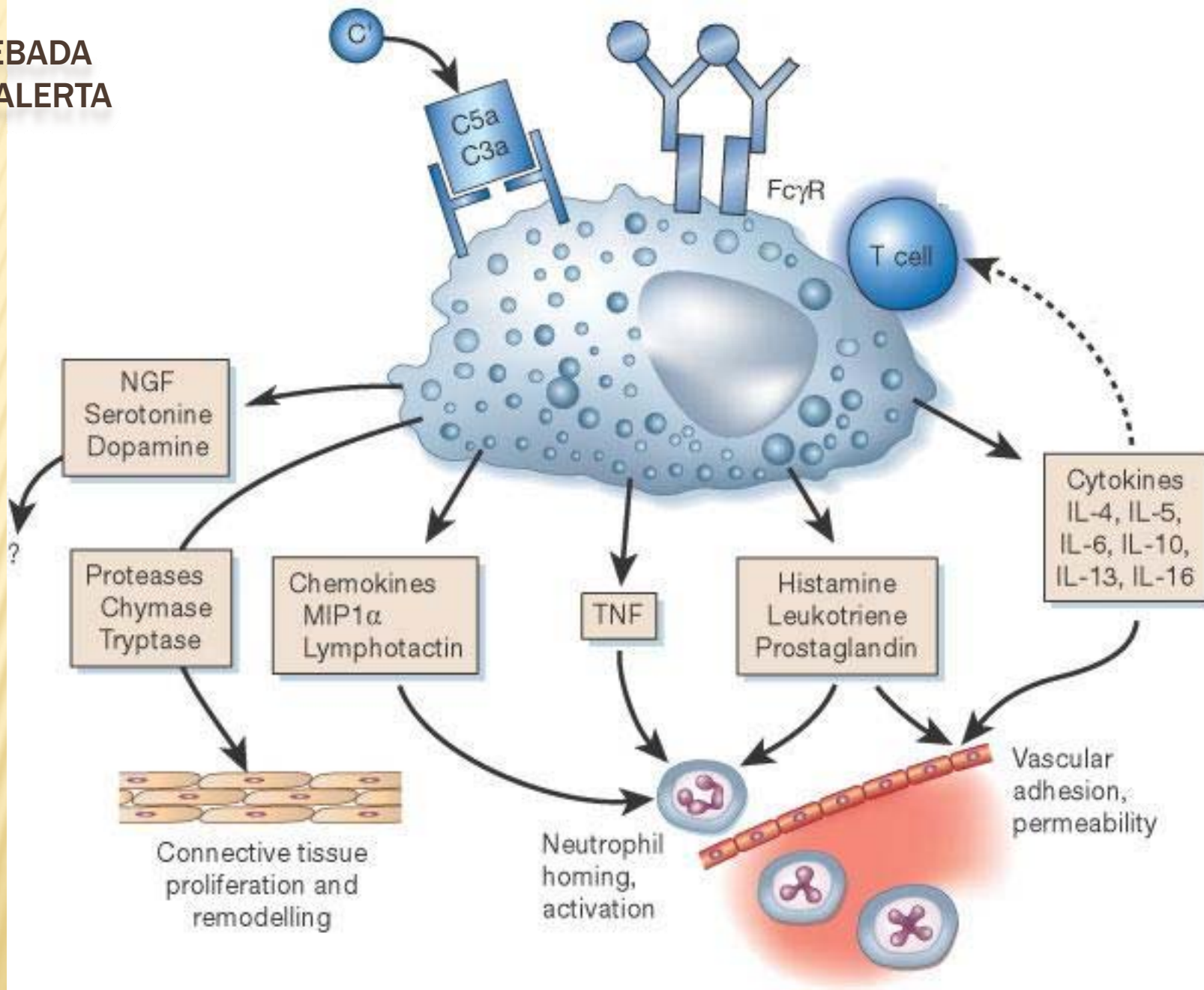
Quimioquinas

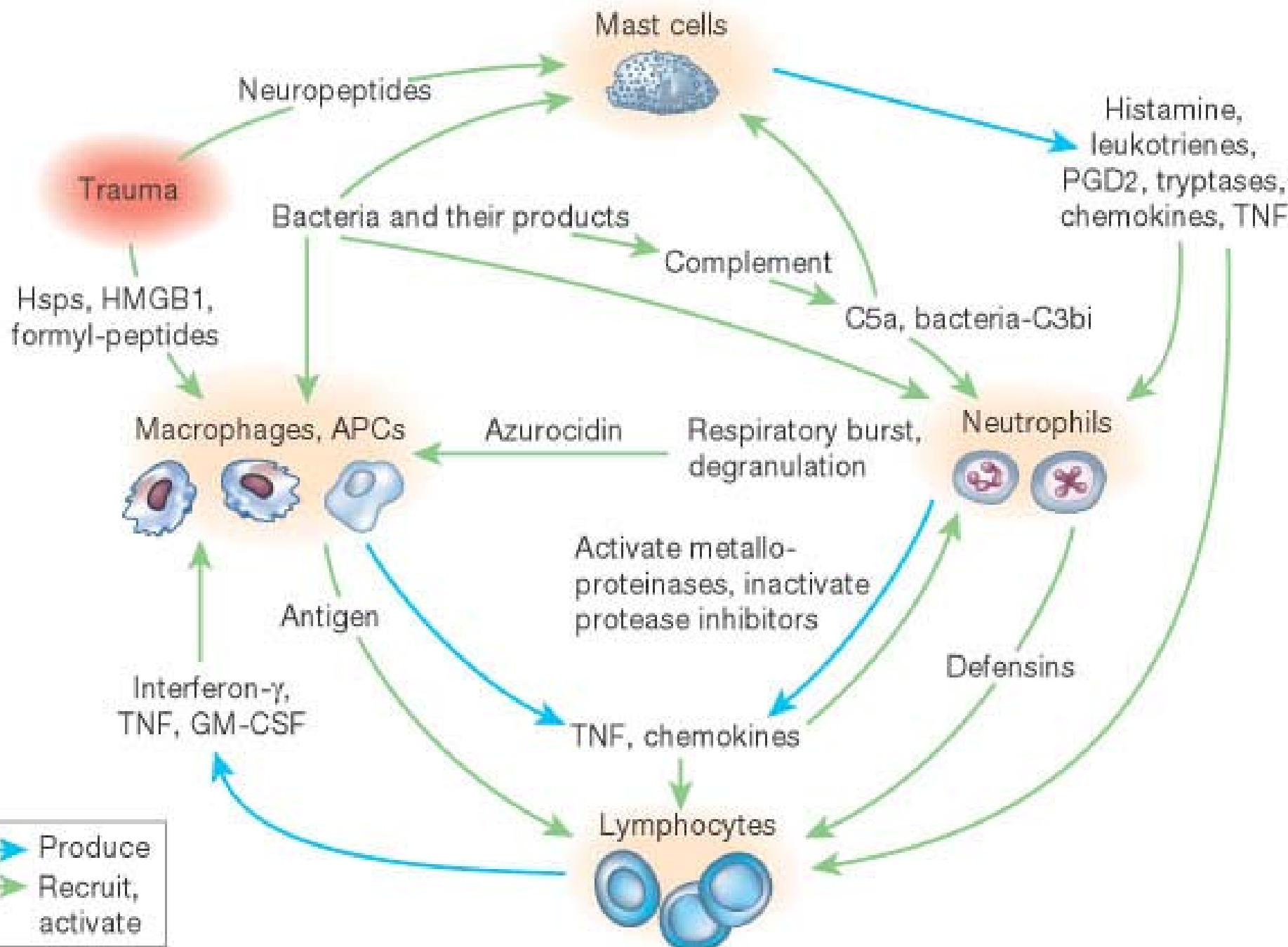
Enzimas proteolíticas

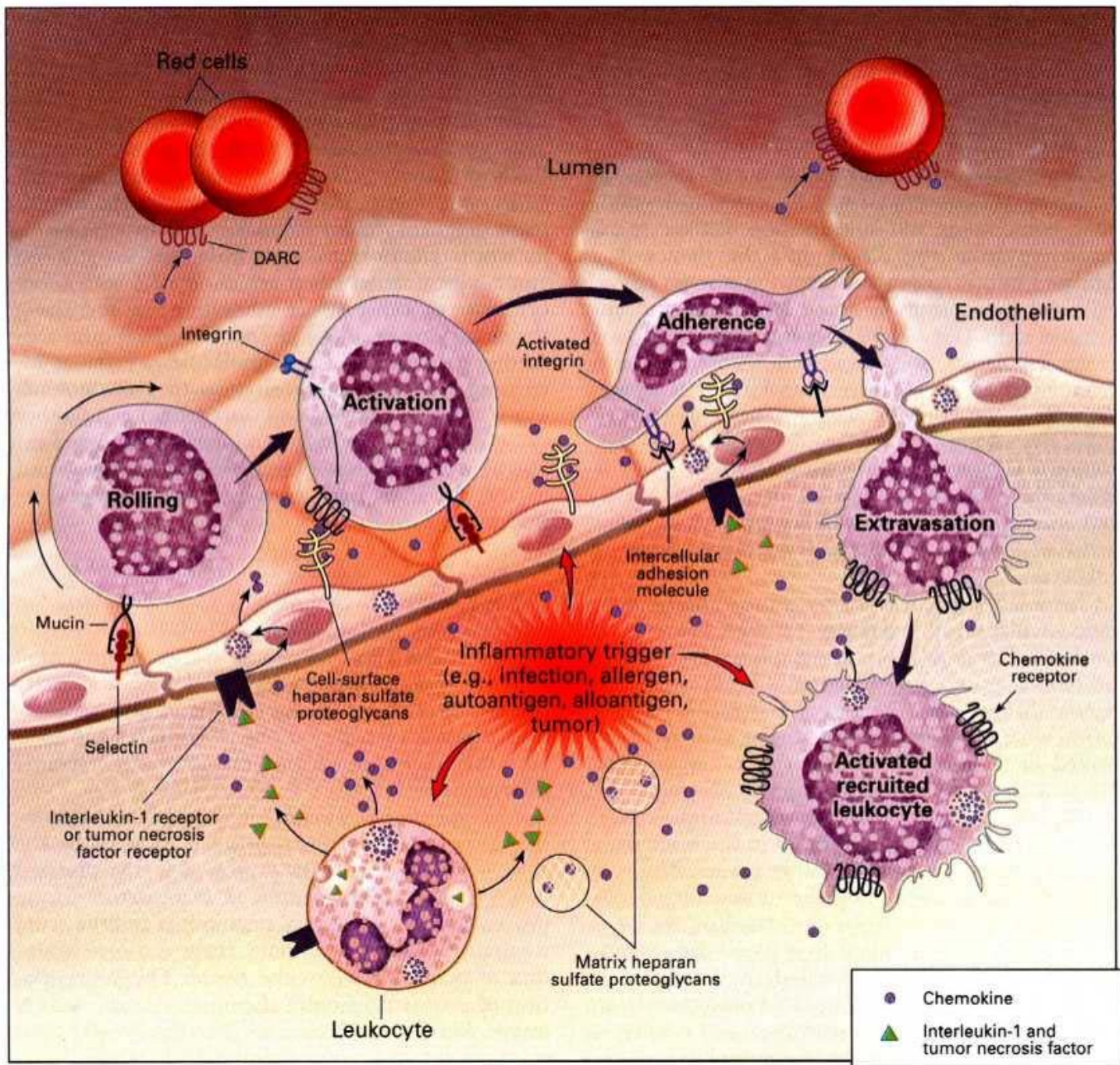
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



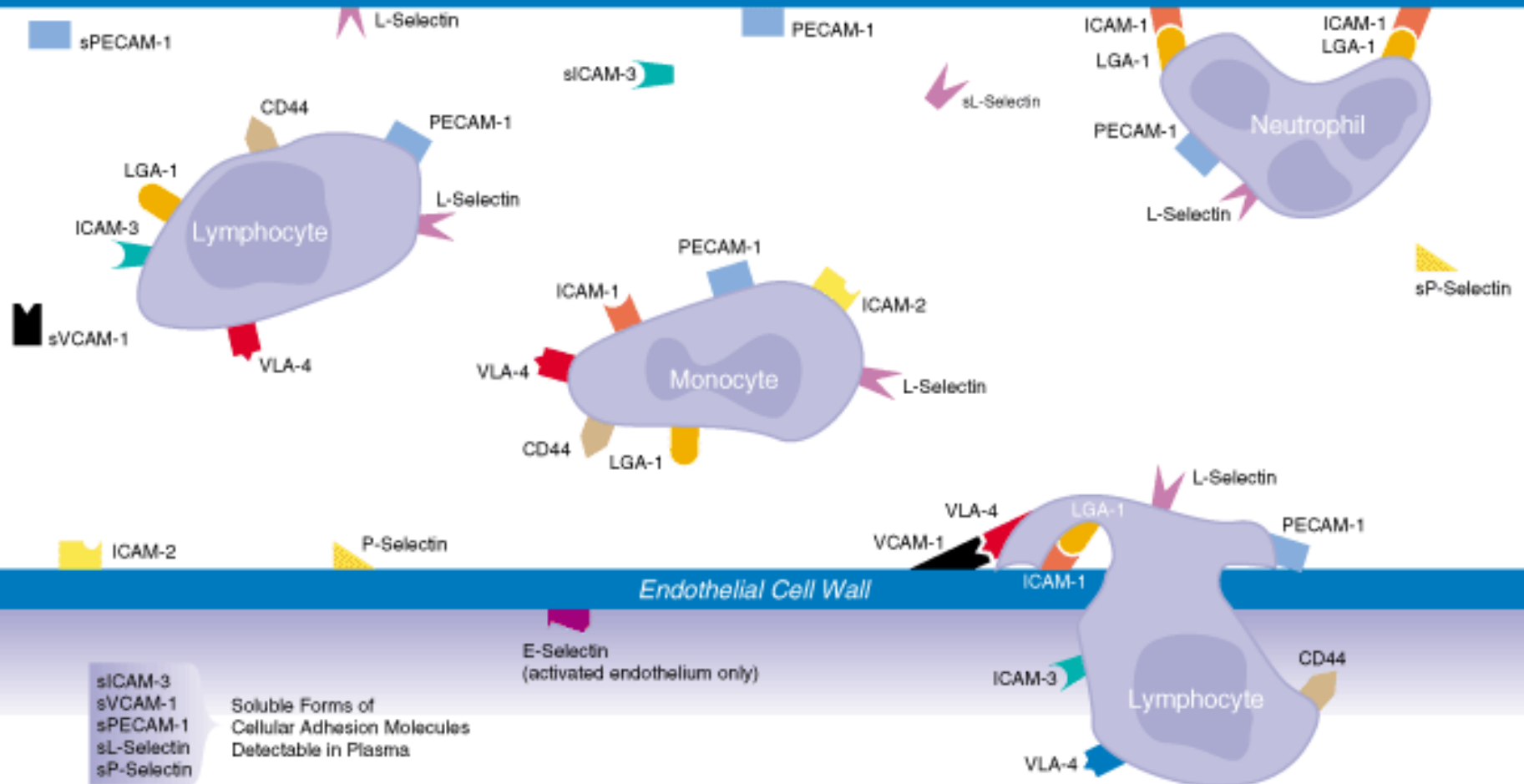
CELULA CEBADA PRIMERA ALERTA



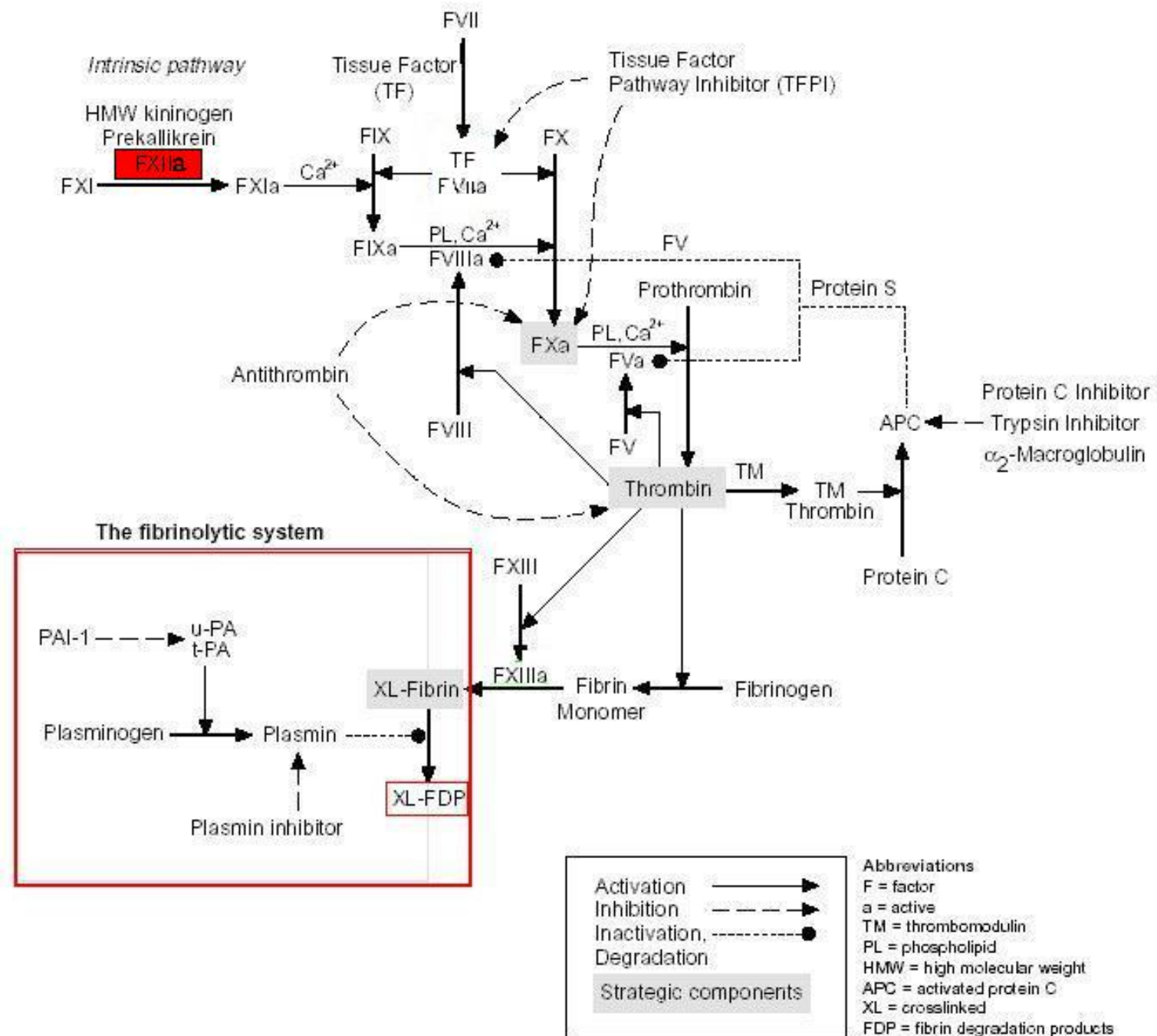


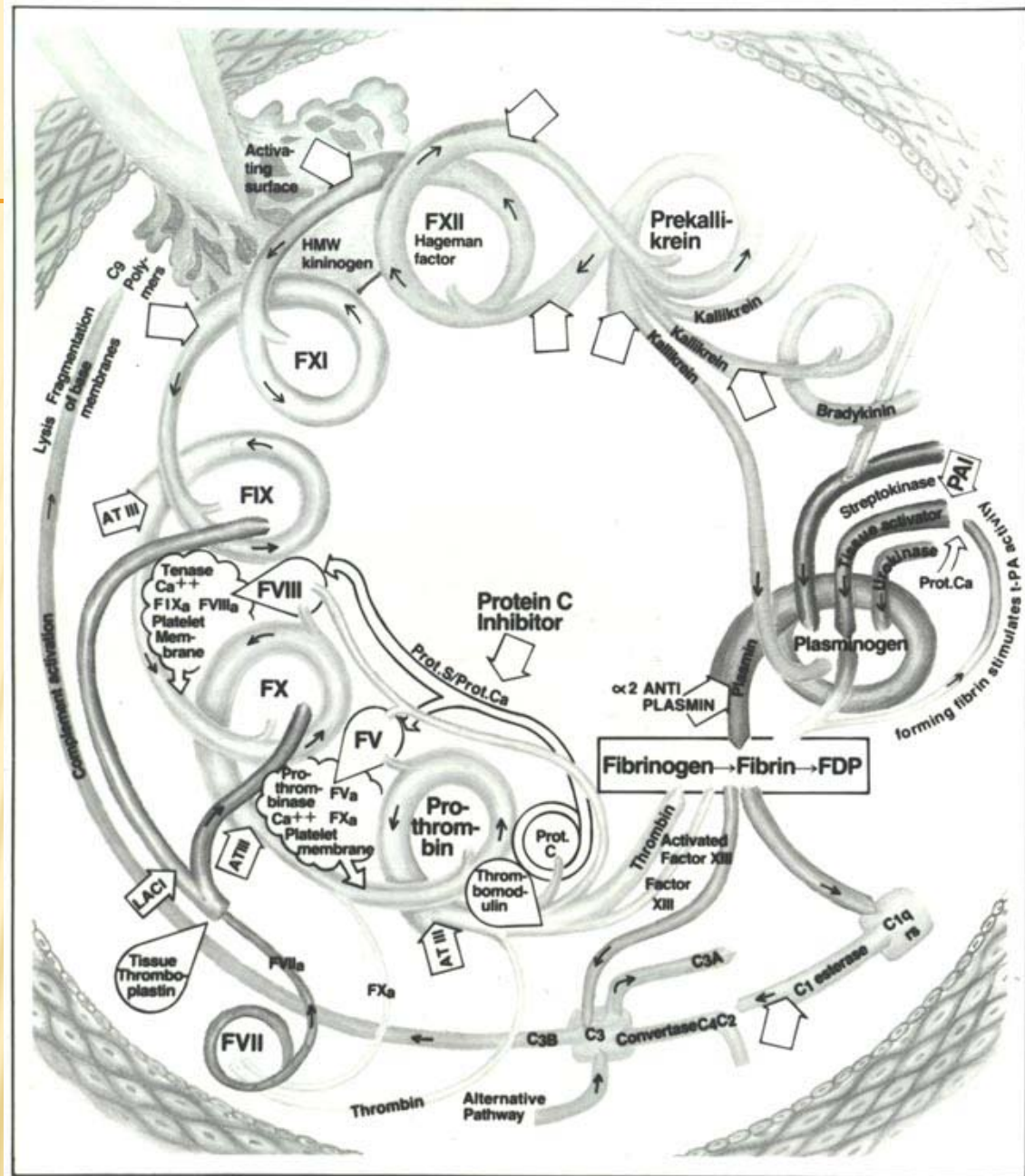


Endothelial Cell Wall



Extrinsic pathway



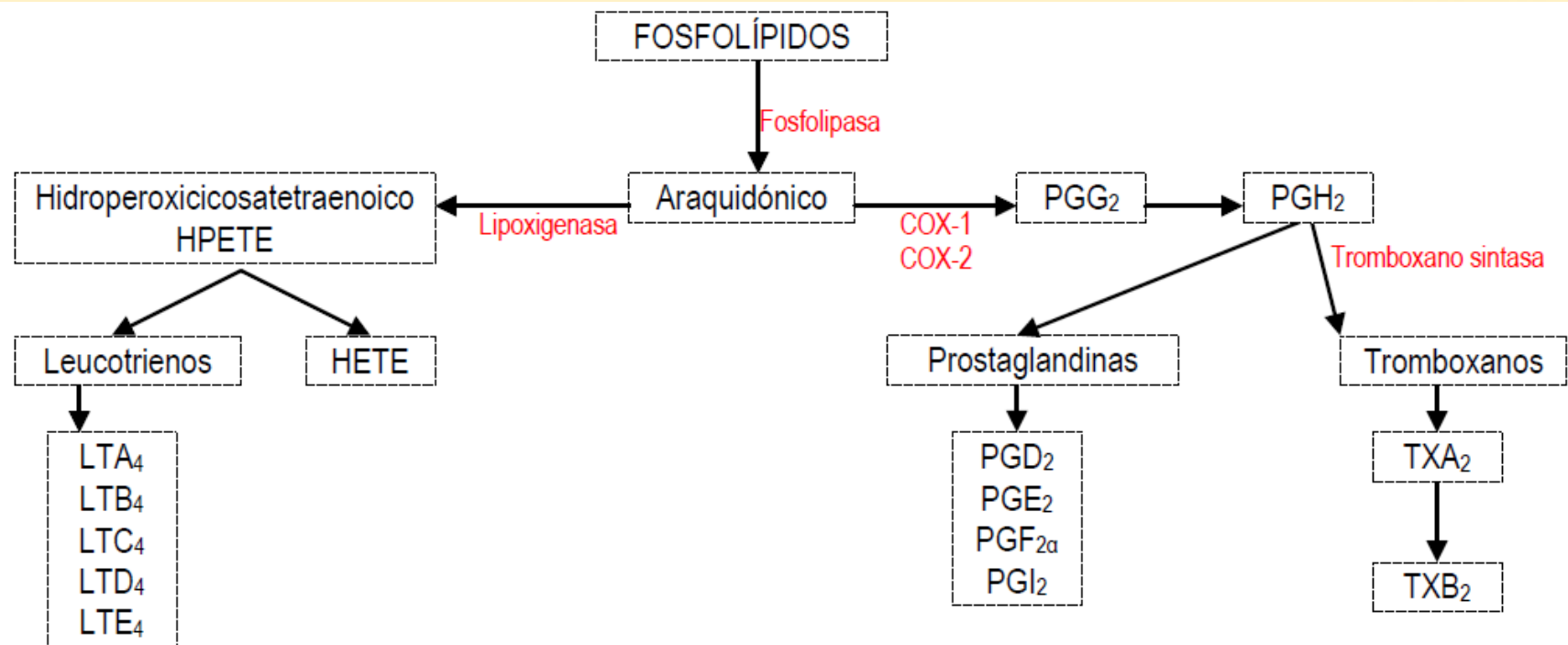


KEY		Fibrinolysis		Kallikrein Kinin	Complement activation
Extrinsic	Intrinsic	Extrinsic	Intrinsic		

- Inhibition
 - Complex

LACI - Lipoprotein Associated Coagulation Inhibitor

EPI - Extrinsic Pathway Inhibitor



- ⇒ Las prostaglandinas se forman a partir del ácido araquidónico liberado de las membranas cuando las células se activan por:
- ⇒ Trauma mecánico
 - ⇒ Citoquinas
 - ⇒ Factores de crecimiento
 - ⇒ Colágeno y ADP en las plaquetas
 - ⇒ Bradikinina (inflamación y coagulación) y trombina en las células endoteliales

⇒ En cada tejido se produce un tipo diferente de prostaglandinas:

⇒ **Tejido endotelial:**

⇒ PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGI_2 (prostaciclina) → relajación de la musculatura lisa vascular (efecto paracrino).

⇒ **Plaquetas:**

⇒ TxA_2 : favorece la agregación plaquetaria (tromboxano)

⇒ PGI_2 : inhibe la agregación plaquetaria (prostaciclina).

⇒ **Pulmones:**

⇒ PGE_2 y PGI_2 relajación de la musculatura lisa bronquial.

⇒ $\text{PGF}_{2\alpha}$: contracción (ataques asmáticos junto con leucotrienos).

⇒ **Riñón:**

⇒ PGE_2 y PGI_2 incrementan el flujo renal

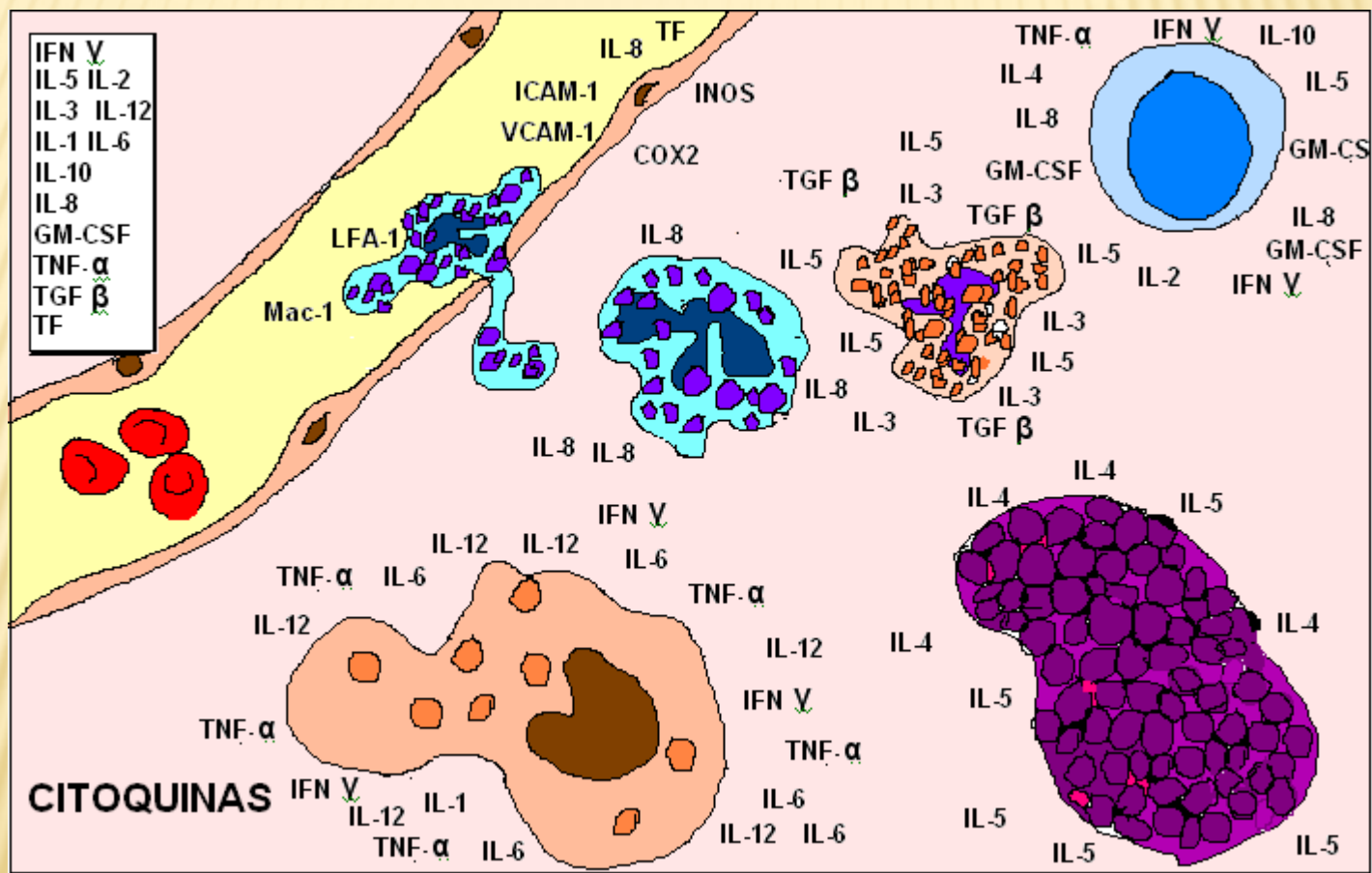
⇒ **Estómago:**

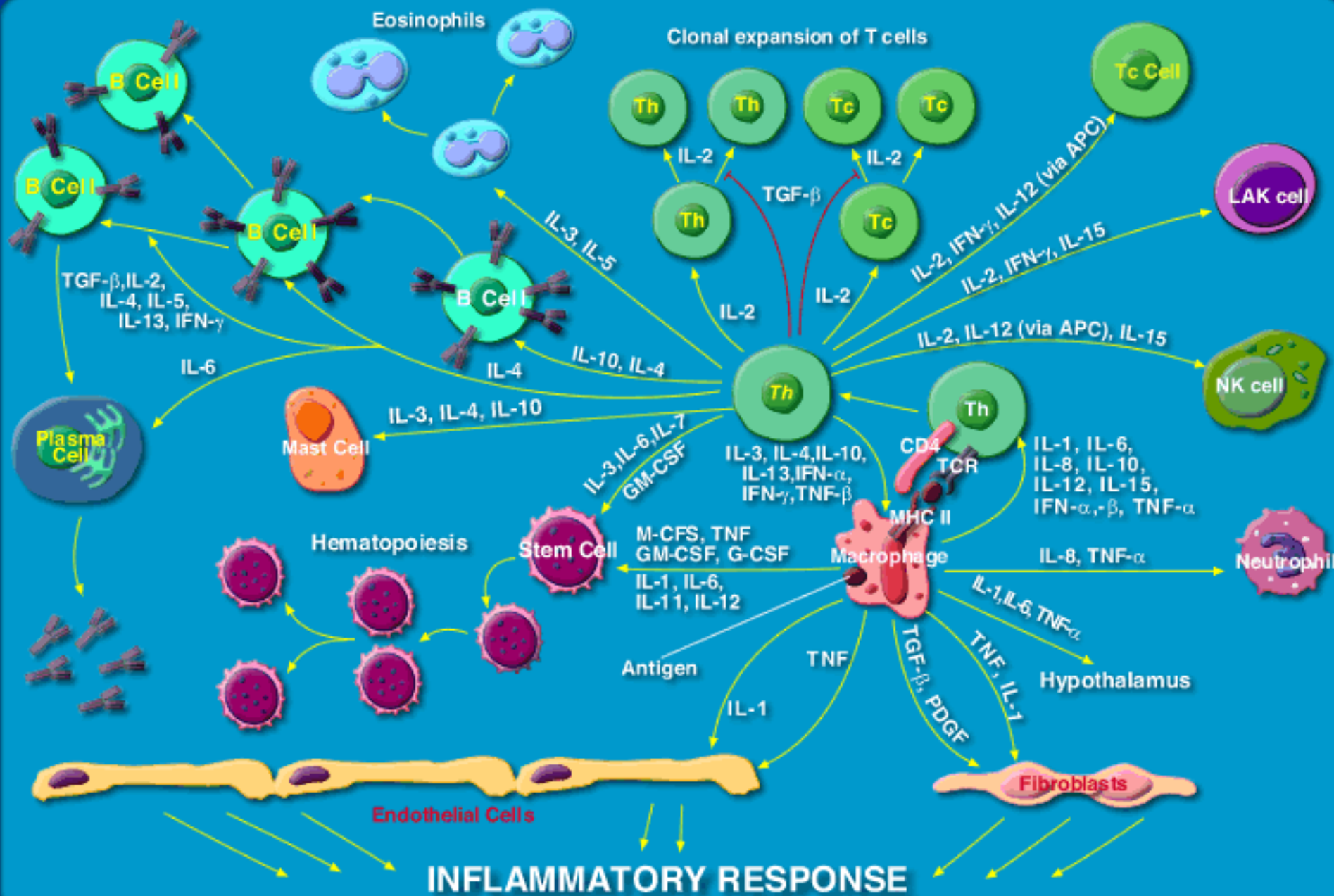
⇒ PGE_2 y PGI_2 protegen la musculatura gástrica. Se evitan las úlceras. Si se inhibe la COX-1 no se produce PGE_2 ni PGI_2 y puede provocar hemorragias. Se desarrollaron moléculas que inhibían la COX-2, pero aumentaban el riesgo cardiovascular.

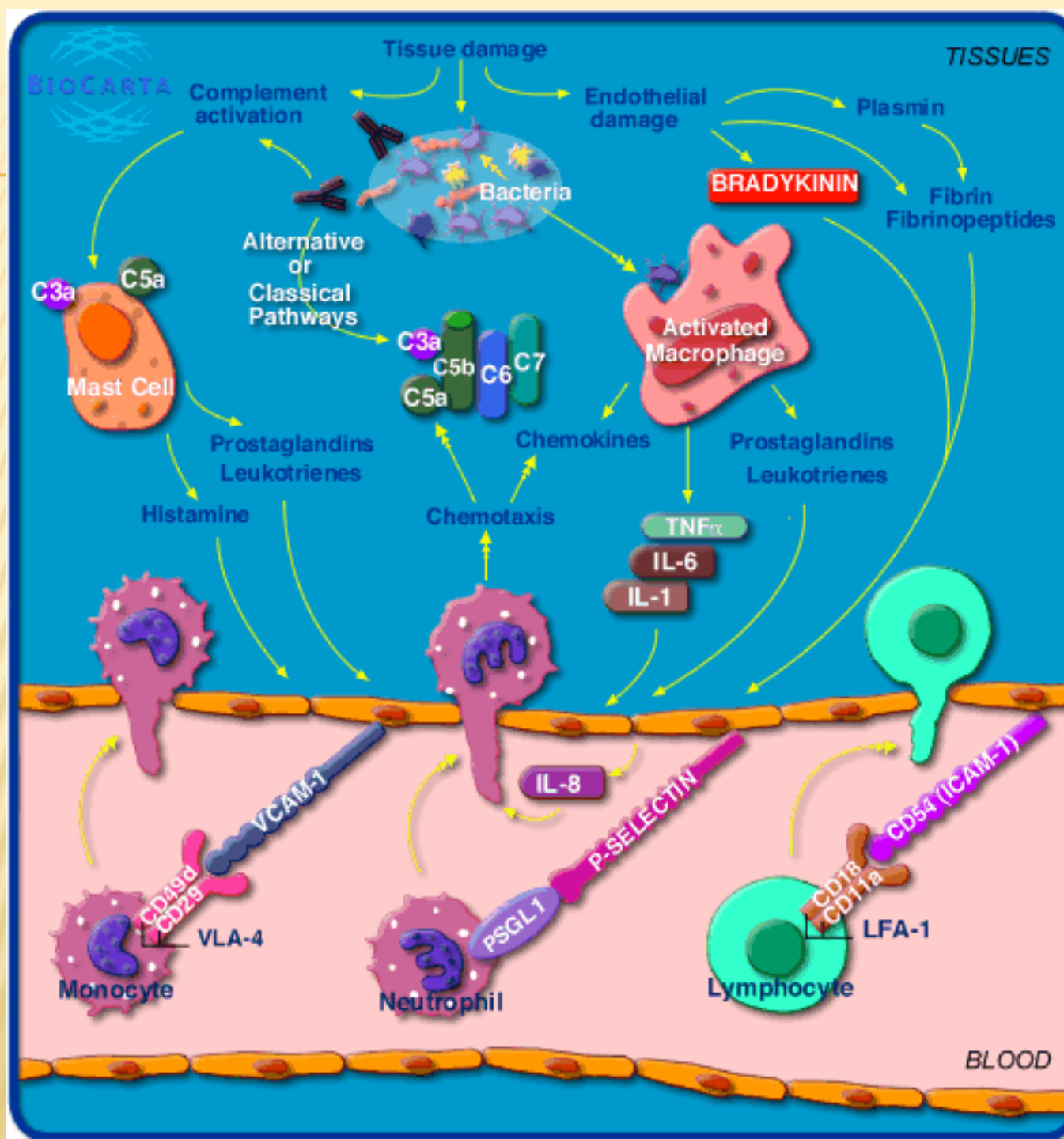
⇒ **Útero:**

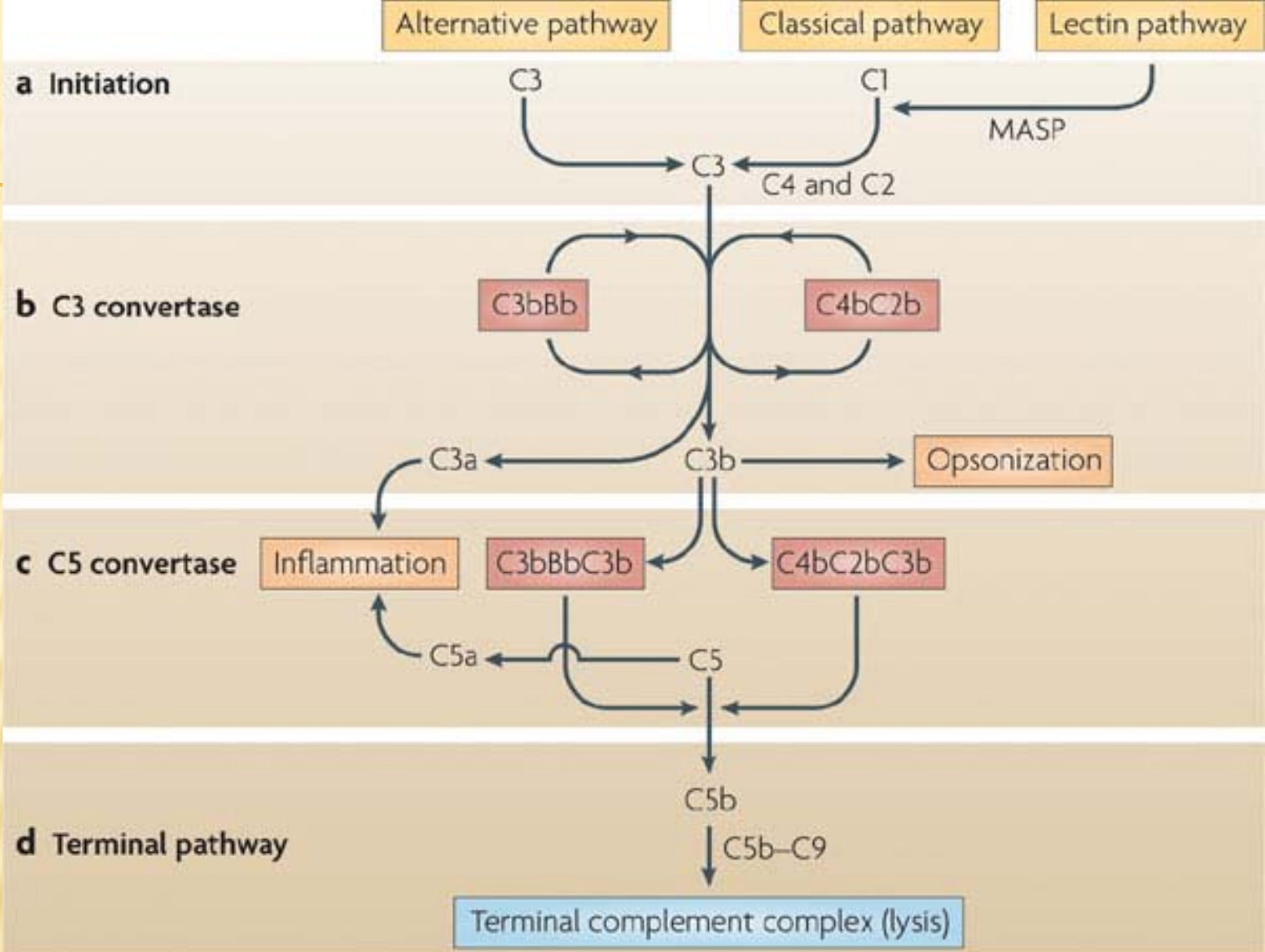
⇒ PGE_2 y $\text{PGF}_{2\alpha}$ contracción de la musculatura lisa del útero (en el parto y durante el acto sexual).

⇒ PGI_2 relaja la musculatura (tras acto sexual y parto).

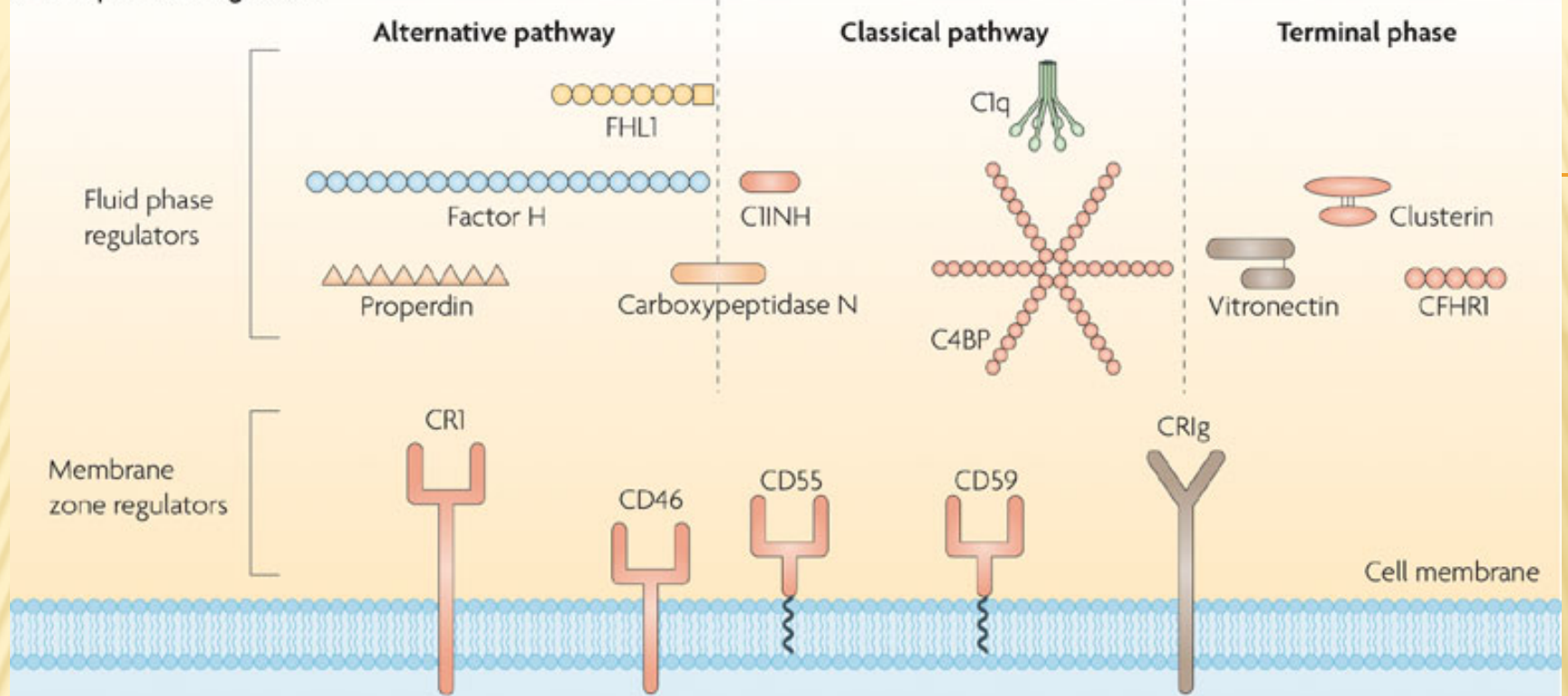




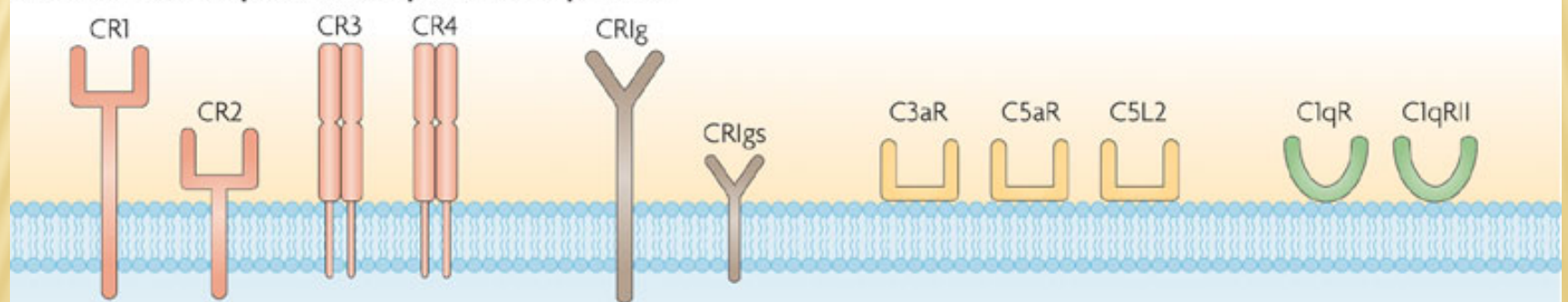




a Complement regulators

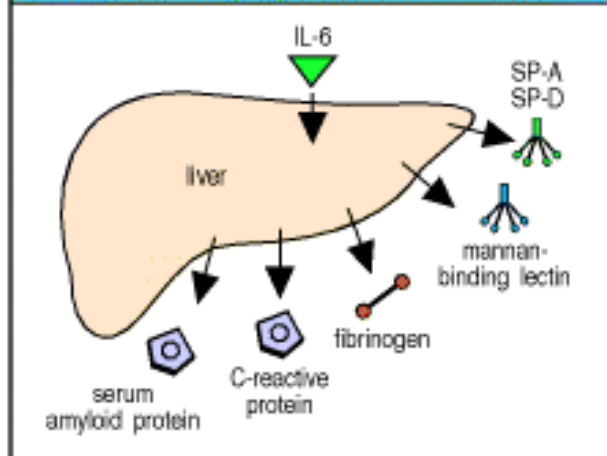


b Cell surface receptors for complement components

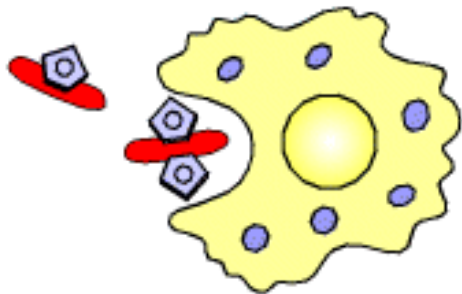


EFFECTOS SISTEMICOS

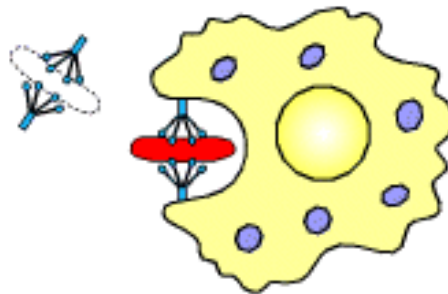
Bacteria induce macrophages to produce IL-6, which acts on hepatocytes to induce synthesis of acute-phase proteins



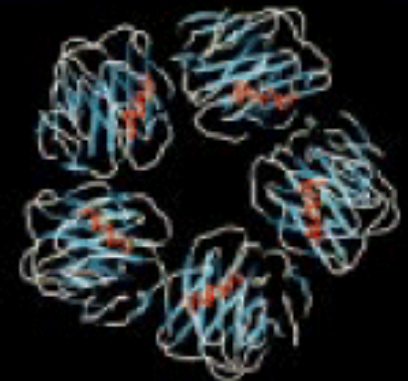
C-reactive protein binds phosphorylcholine on bacterial surfaces, acting as an opsonin, and also activating complement



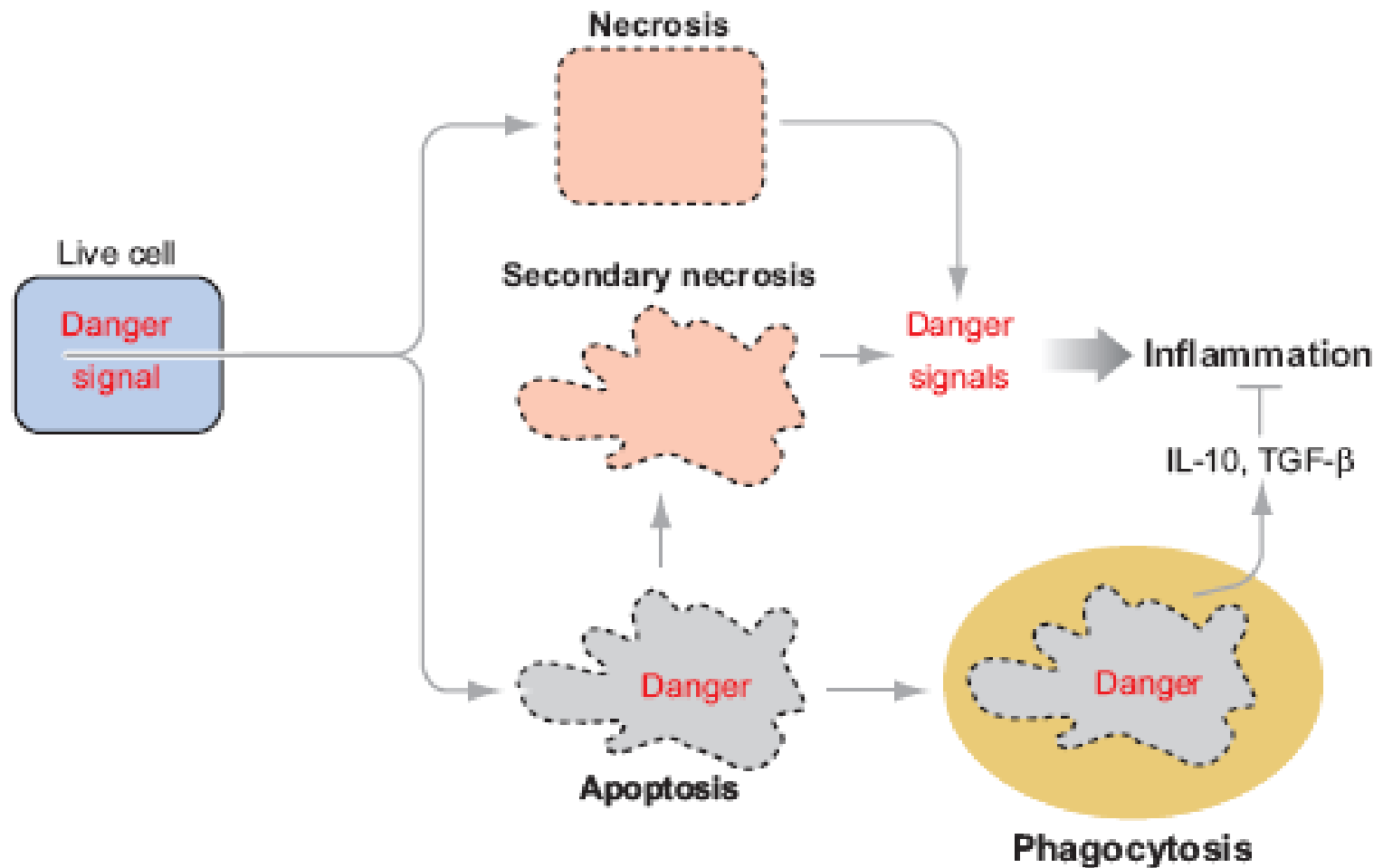
Mannan-binding lectin binds mannose residues on bacterial surfaces, acting as an opsonin, and also activating complement



Serum amyloid protein

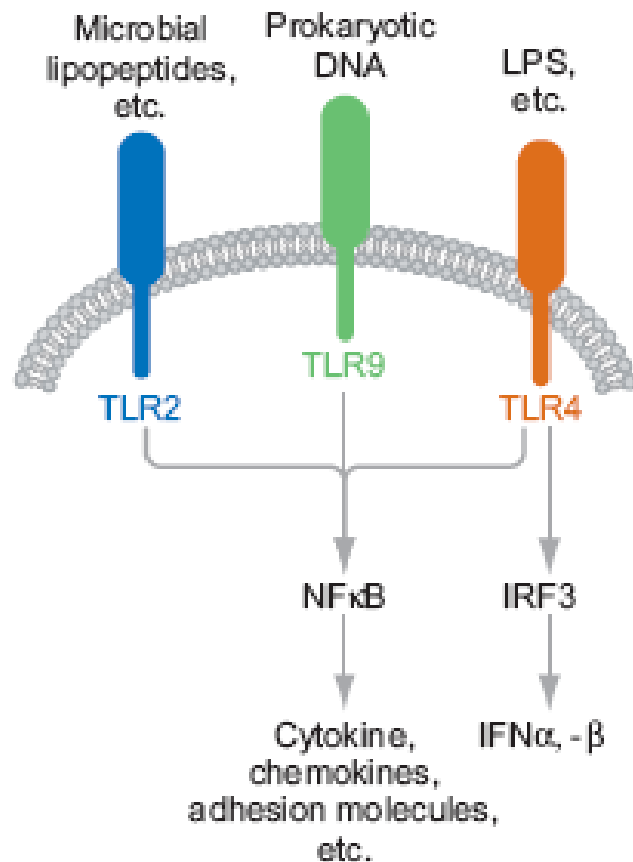


INFLAMACIÓN POST-NECRÓTICA

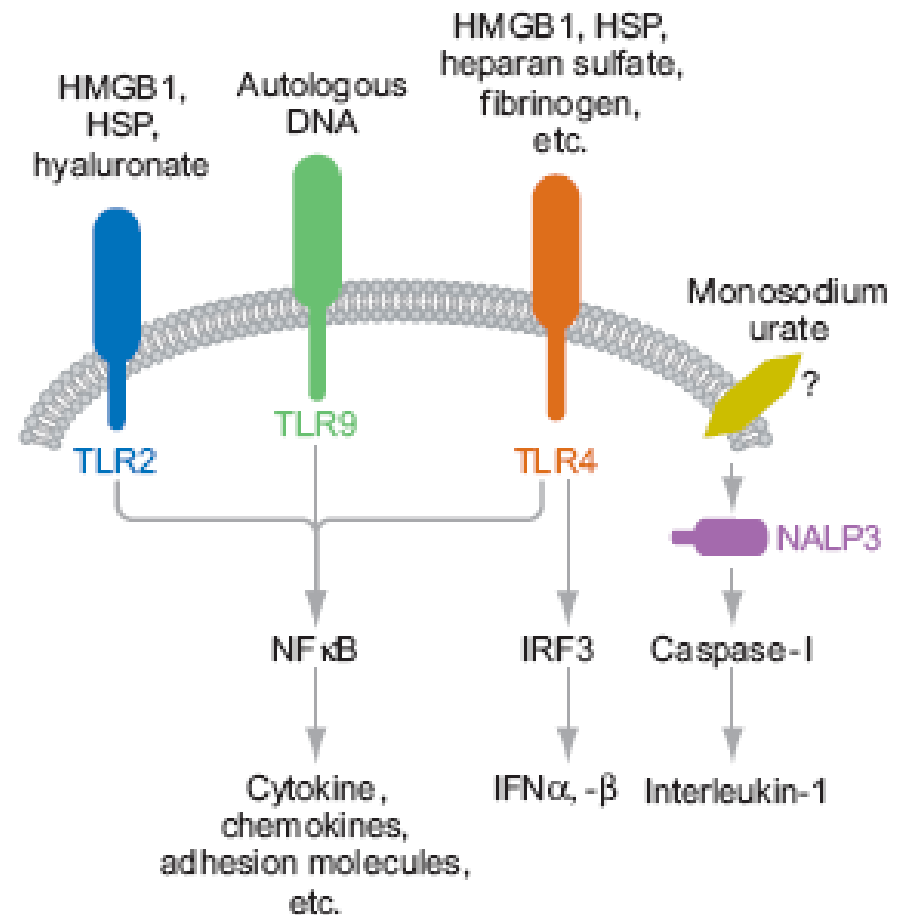


INFLAMACIÓN POST-NECRÓTICA

Nonself recognition



Hidden-self recognition



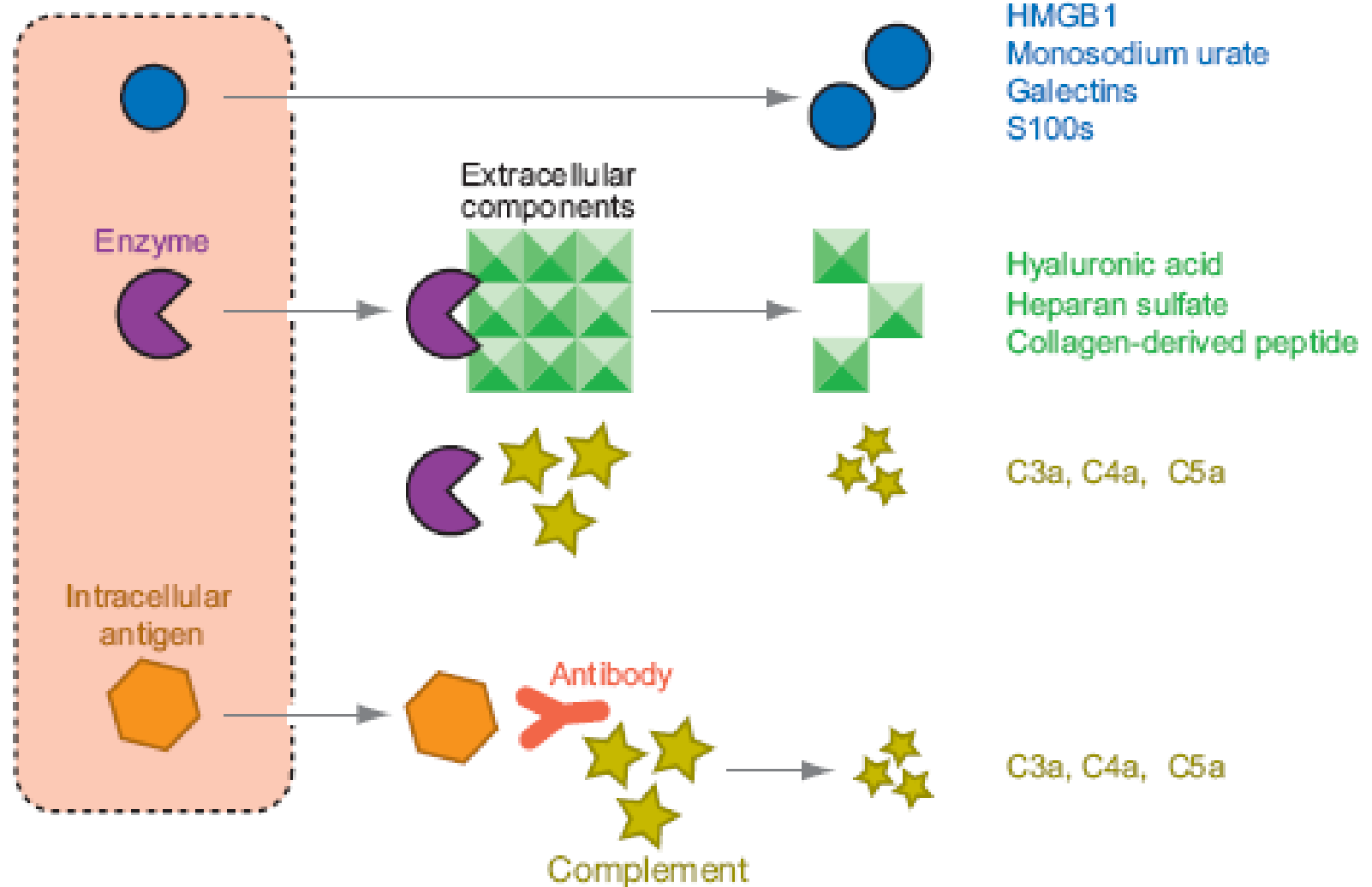


Table 2 Extracellular matrix molecules with proinflammatory activity

Factor	Proinflammatory in vitro	Proinflammatory in vivo	Putative receptor
Fibrinogen	Neutrophil adherence to vascular blood clots (144) Cytokine (145) and chemokine (86) expression in mononuclear cells DC maturation (159)	ND	CD11b/CD18 (144, 145) TLR4 (86)
Collagen-derived peptide	Chemotaxis for fibroblasts, neutrophils, and monocytes (72–74)	Synthetic N-acetyl-PGP induces neutrophil infiltration in cornea (146) or lung (73)	CXCR2 (for PGP) (73)
Elastin-derived peptide	Chemotaxis for neutrophil and monocyte (79, 147) DC maturation (160)	mAb to elastin fragments eliminates cigarette smoke-induced emphysema (147)	Integrins
Fibronectin	Chemotaxis for fibroblasts, endothelial cells, neutrophils, and monocytes (75–78) DC maturation	ND	Integrins (148)
Hyaluronic acid	Cytokine and chemokine release (68, 90, 149, 150, 151) DC maturation (87, 90, 150)	Administration induces expression of chemokines (68) Adjuvant activity (90) Hyaluronan blocking peptide reduces bleomycin-induced lung inflammation (151) or Langerhans cell maturation	CD44 (149) Not CD44 (150) TLR4 (68, 87) TLR2 but not TLR4 (90) TLR2, -4 (151)
Heparan sulfate	Cytokine production (69) and macrophage activation (70) DC maturation (71, 88)	ND	TLR4 (88)
Laminin-derived peptide	Induction of MMP-9 production and release in leukocytes and chemotaxis for inflammatory cells (152)	Administration induces neutrophil and macrophage recruitment in lung (152)	Integrins

TLR, Toll-like receptor; CXCR2, chemokine (C-X-C) receptor 2; MMP-9, matrix metalloproteinase 9.

- ✘ Para estudiar este tema:
- ✘ 1. revise las clases entregadas en la asignatura Lesión, reparación y biomecánica tisular de primer año
- ✘ 2. Utilice el libro Patología estructural y funcional de Robbins Cotran que está en la biblioteca.
- ✘ 3. Puede reforzar con la lectura de los paper en aula digital (optativo)