

LAS BASES MOLECULARES DE LA INFLAMACIÓN

La respuesta inflamatoria aguda

Es la respuesta coordinada del organismo al **daño o lesión tisular** producida por agentes físicos, químicos o biológicos

- Traumatismo
- Operación quirúrgica
- Quemaduras
- Irritación por tóxicos
- Invasión por parte de un agente infeccioso

Inflamación: Rubor, Calor, dolor y tumor (edema)



La importancia de la reacción inflamatoria en Patología se justifica porque en casi dos tercios de la totalidad de las enfermedades intervienen los mecanismos patogénicos propios de la respuesta inflamatoria

Inflamación (I):

- Se trata de un estado morbosos complejo con fenómenos anormales y complejos frente a una agresión. La agresión puede ser química, física o biológica.
- No es específica. Hay muy poca diferencia entre especies: incluso entre vertebrados e invertebrados. No hay mucha diferencia entre tejidos ni entre las causas. Ocurre fundamentalmente en tejidos vascularizados.
- Celsius en el siglo I a. C. Define *rubor, tumor, calor y dolor* a la inflamación, a los que Galeno añadió la *functio laesa* (el trastorno funcional)
- El fenómeno inflamatorio se ha conservado a lo largo de la evolución porque es importante y útil. Una vez se resuelve, desaparece. Solo se debe actuar cuando no consigue por sí solo resolver el problema, cuando se perpetúa en el tiempo o es una reacción exagerada.

Inflamación (II):

- Gran parte de los fenómenos observados es debida a *mediadores* liberados por las células del entorno.
- El fenómeno comienza en la pared vascular de las células inflamatorias. A través de un cambio en la concentración intracelular de calcio, la calmodulina activa enzimas (hidrolasas, fosfolipasas, oxigenasas) que liberan y oxidan el ácido araquidónico por dos vías: ciclooxigenasa (PG, PCs, TBX) y lipooxigenasas (Leucotrienos).
- Hay ciclooxigenasas en todas las células madres excepto en los eritrocitos. La lipooxigenasa está más restringida.
- Hay otras sustancias mediadoras de la inflamación: bradiquininas, citoquinas, complemento, histamina...

Tejidos implicados en la reacción inflamatoria:

1. La sangre que aporta células que acuden y participan en la respuesta inflamatoria, así como el plasma que aporta las proteínas del sistema de activación del complemento y los anticuerpos
2. El endotelio vascular que aporta moléculas que regulan la reactividad vascular y el intercambio de plasma. Asimismo expresa en su superficie las *moléculas de adhesión* para el reclutamiento de células al intersticio celular.
3. Las células del tejido conectivo: como fibroblastos y macrófagos.

Componentes celulares principales en la inflamación

•Fagocitos mononucleares:

- Monocitos
- Macrófagos

• Granulocitos:

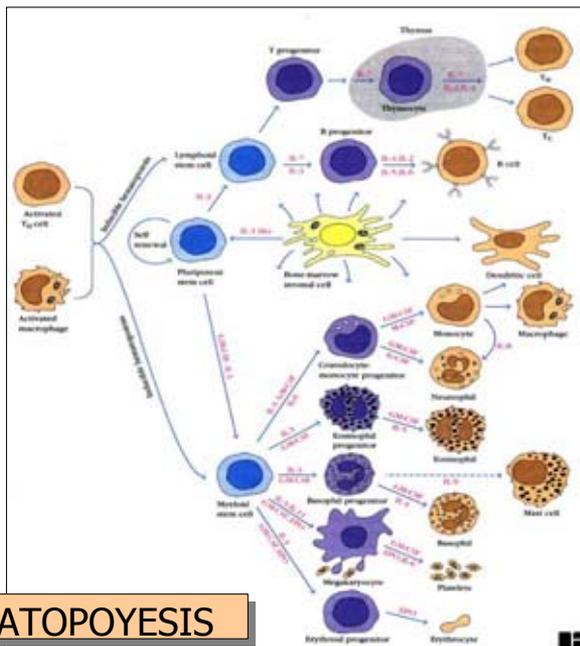
- Neutrófilos (PMN)

- Basófilos
- Mastocitos

• Plaquetas

• Células linfoides:

- Linfocitos B
- Linfocitos T



HEMATOPOYESIS

Mediadores moleculares de la inflamación

"La inflamación está bajo el control de los sistemas enzimáticos plasmáticos y de los mediadores que liberan las células que intervienen en la respuesta inflamatoria"

- 1) Derivados de sistemas enzimáticos plasmáticos
- 2) Mediadores liberados por células:
 - Acción rápida o inmediata (pre-sintetizados)
 - Acción lenta o tardía

Los sistemas enzimáticos plasmáticos de activación en la reacción inflamatoria

Son un conjunto de proteínas, coordinadas en sus funciones, que se encuentran en el plasma y funcionan de acuerdo con unas propiedades funcionales comunes:

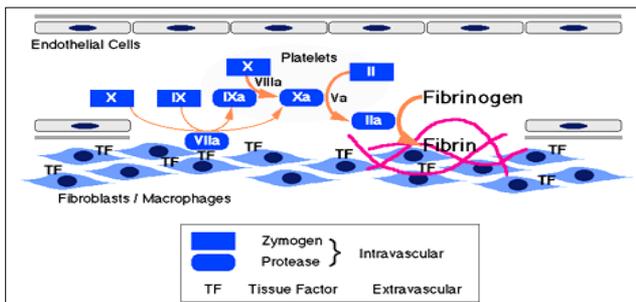
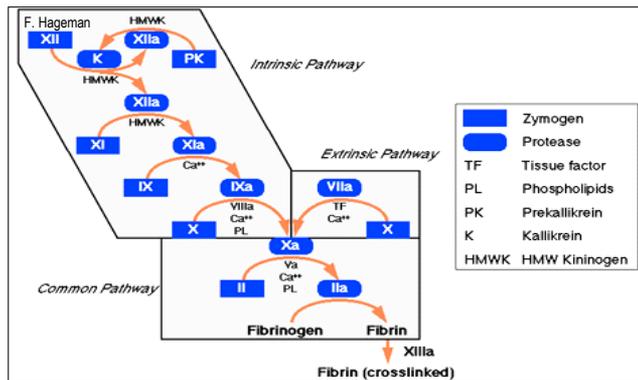
- activación rápida
- activación secuencial definida
- amplificación

- 1.- El sistema de la coagulación
- 2.- El sistema fibrinolítico (plasmina)
- 3.- El sistema de las quininas
- 4.- El sistema del complemento

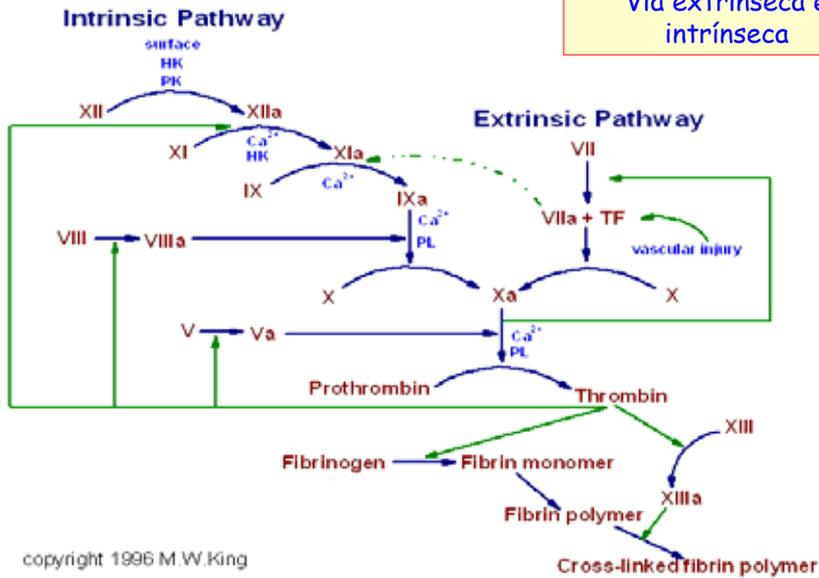
El sistema de la coagulación

- La coagulación es la modificación del estado físico de la sangre, pasando de un estado líquido a otro de gel.
- Esta transformación se debe a que el **fibrinógeno** se transforma en una red de **fibrina**, que refuerza el trombo plaquetario, para interrumpir la hemorragia.
- Necesita una serie de reacciones en cadena para transformar varias proteínas plasmáticas de un estado inactivo (**zimógeno**) a otro activo (**proteasa**)
- Se denominan "**Factores de coagulación**", de los cuales hay 12 que se denominan con números romanos, más otros factores que son los **factores de contacto o tisulares**.

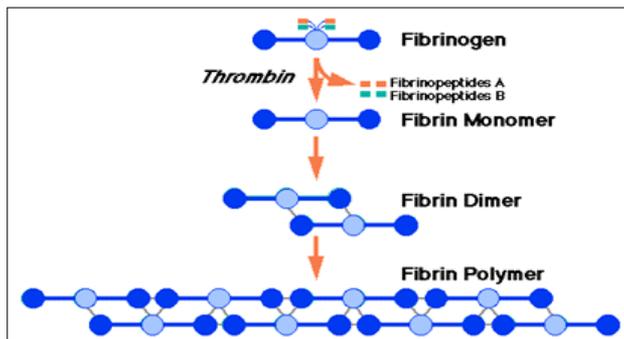
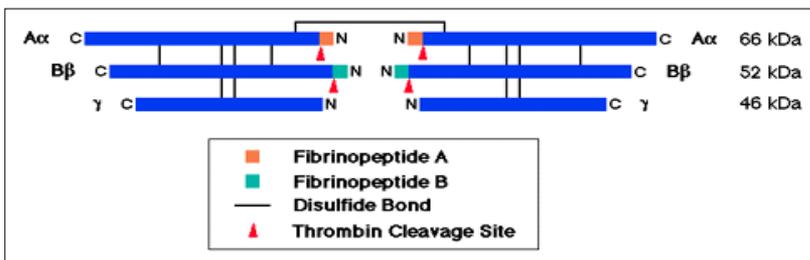
El sistema de la coagulación: Vía extrínseca e intrínseca



El sistema de la coagulación:
Vía extrínseca e intrínseca



El sistema de la coagulación: Fibrinógeno y fibrina



El sistema de las quininas

Se encarga de:

- Aumentar la luz vascular para aumentar el aporte sanguíneo
- Contraer el músculo liso para evitar la difusión del agente pro-inflamatorio.

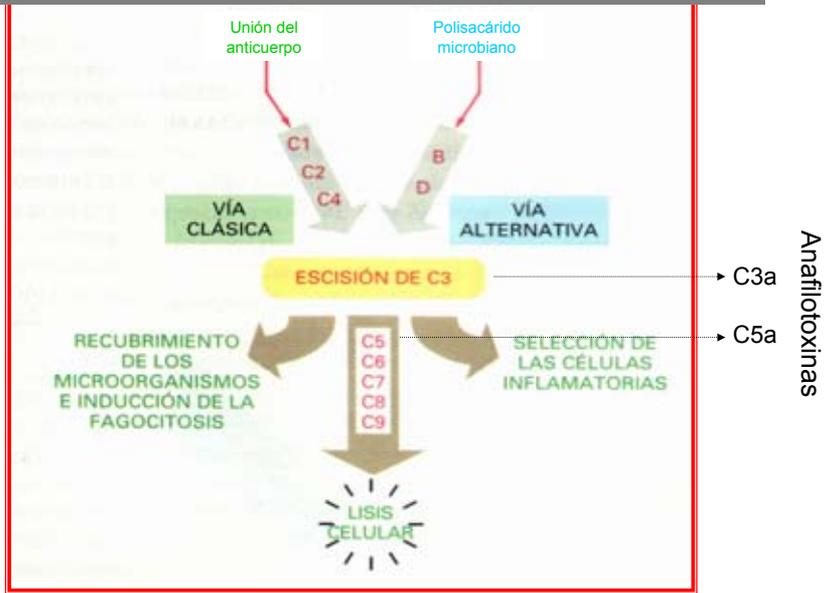
El sistema de las cininas genera los mediadores bradicinina y lisilbradicinina (kalidina).

- **La bradicinina** es un nonapéptido que se produce tras la activación del factor de Hageman (XII) del sistema de coagulación sanguínea
- **La kalidina** es generada tras la activación del sistema de la plasmina o por la acción de las enzimas que liberan los tejidos dañados.

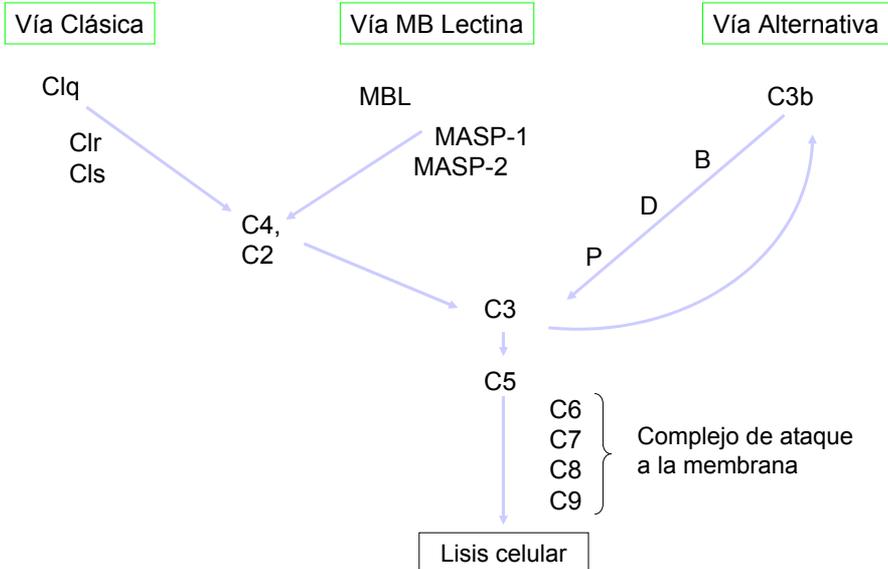
EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO: CARACTERISTICAS GENERALES

- Consta aproximadamente de **20 proteínas solubles**
- Existen varios grupos de componentes tempranos, que pertenecen a las vías *clásica, alternativa y de las lectinas*
- La vía alternativa y la vía de las lectinas pueden activarse directamente sobre la superficie de muchos microorganismos
- Los componentes tempranos de ambas vías actúan localmente activando C3
- La última consecuencia de la activación del complemento es el ensamblaje de los denominados componentes tardíos del complemento
- Forman grandes complejos proteicos, denominados *complejos de ataque de membrana*.
- Resultado de la activación: **lisis directa del patógeno o su opsonización.**
- **Si el complemento no logra eliminar el patógeno:**
 - Su activación sostenida genera anafilotoxinas (C3a y C5a).
 - Se induce inflamación.
 - Aumenta el flujo de células y moléculas a la zona de infección

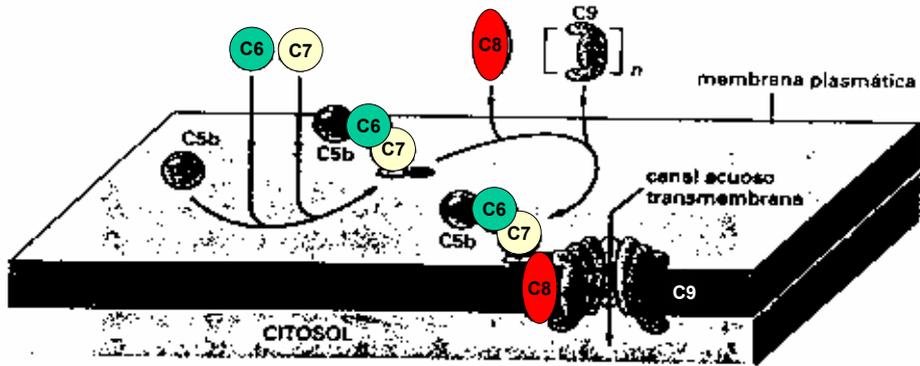
Fases principales de la activación del complemento por la vía clásica y alternativa



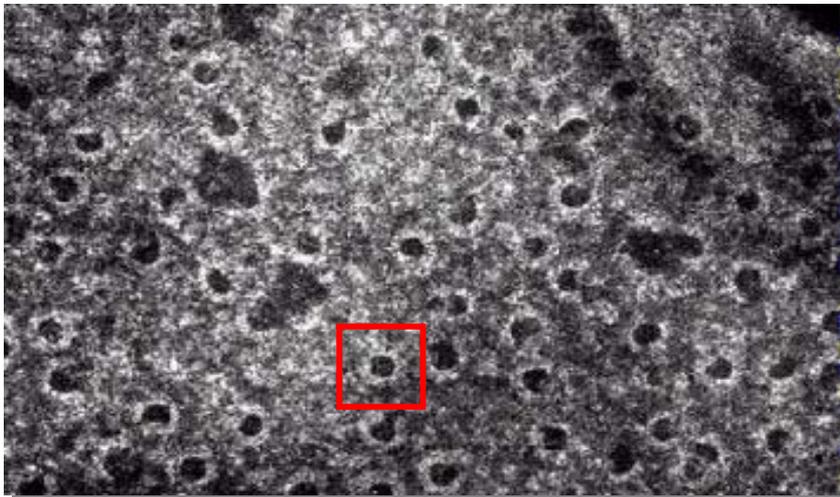
Fases principales de la activación del complemento por la vía clásica y alternativa



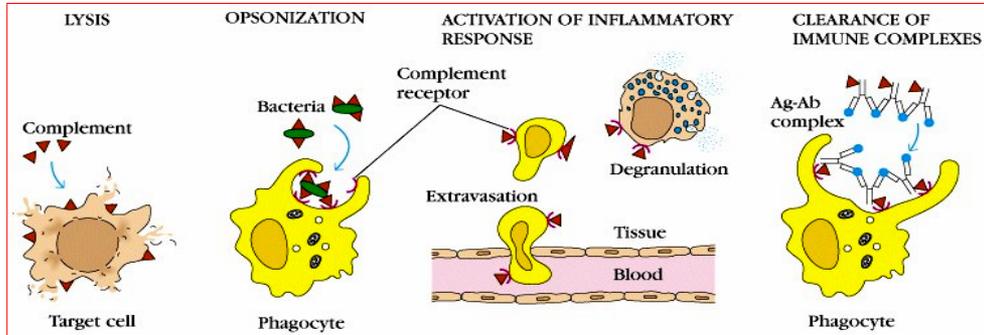
Ensamblaje de los componentes tardíos del complemento.
Formación del complejo de ataque de membrana



SISTEMA DEL COMPLEMENTO: FORMACION DEL CANAL TRANSMEMBRANA

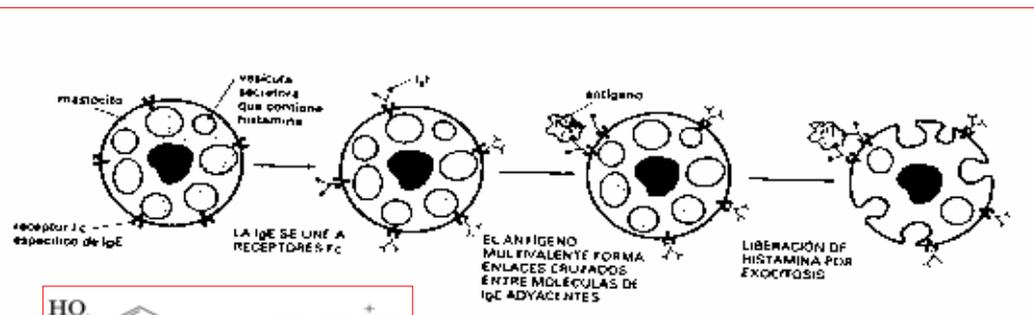


Actividades biológicas mediadas o inducidas por componentes del complemento

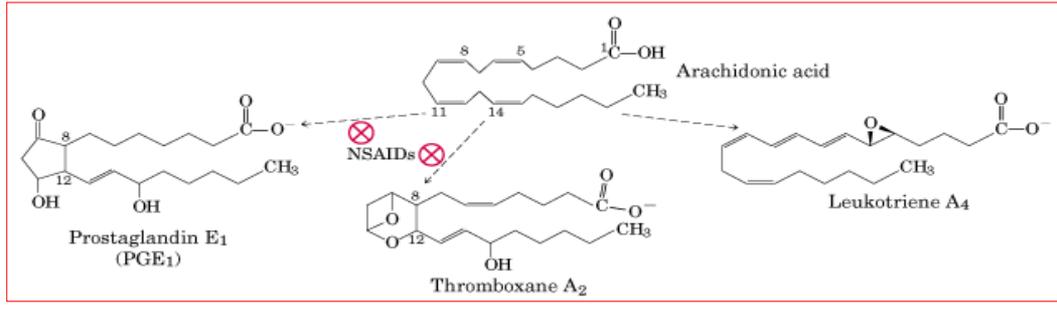
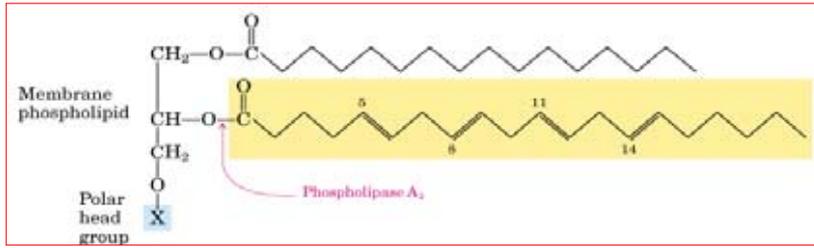


Mediadores de acción rápida preformados en células auxiliares

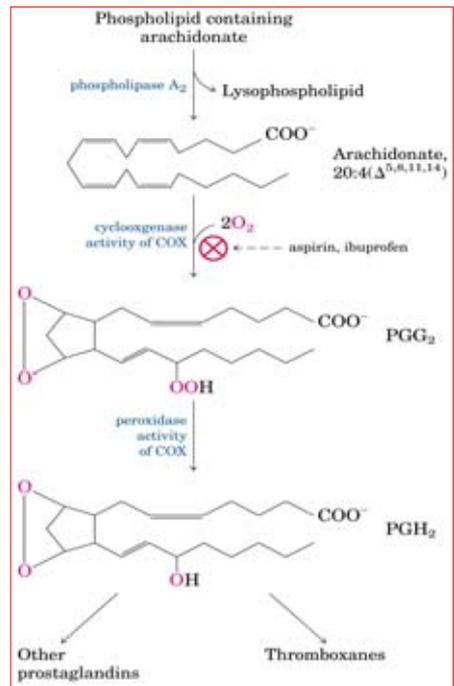
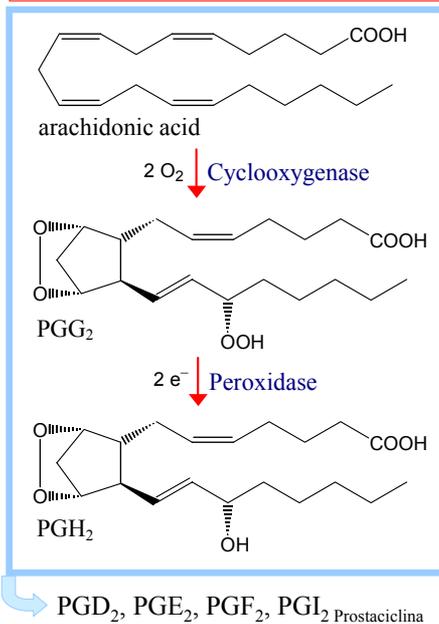
Los mastocitos, los basófilos y las plaquetas, son importantes fuentes de los mediadores vasoactivos **histamina** y 5-hidroxitriptamina (**serotonina**), que producen vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular.



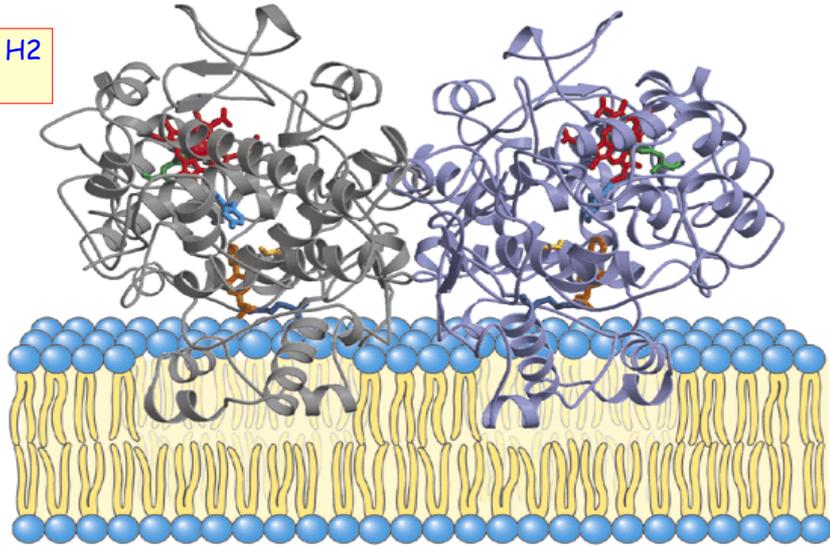
Prostaglandinas y leucotrienos



Prostaglandina sintasa (PGS / COX)

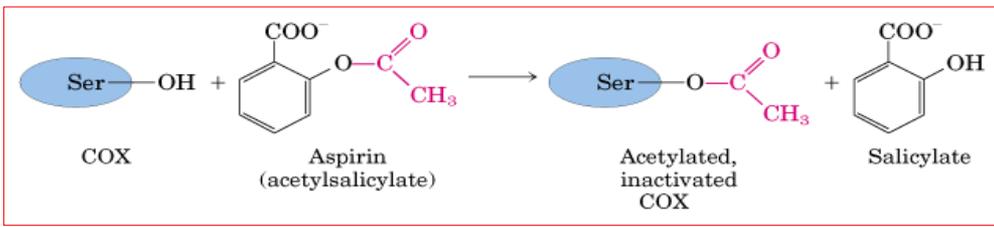
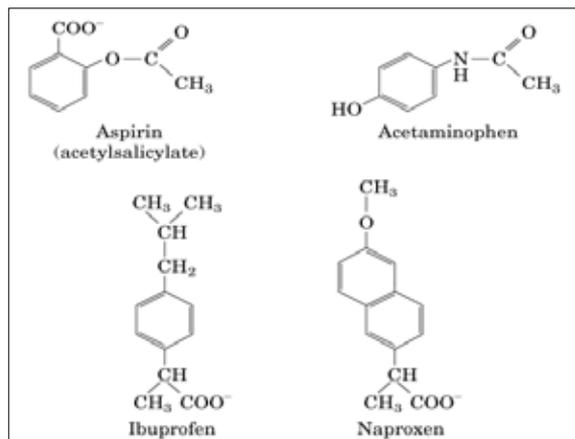


Prostaglandina H2 sintasa

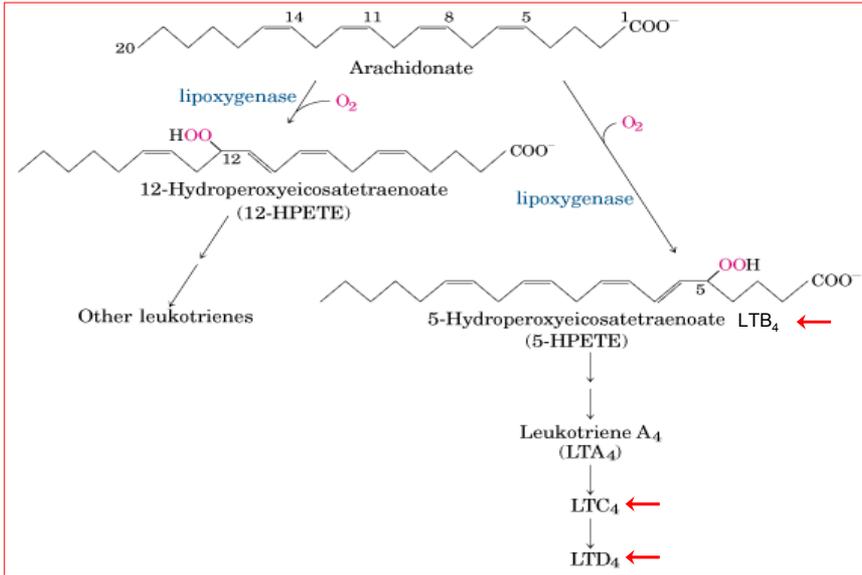


The membrane-binding domain is 4 short amphipathic α -helices that insert into the membrane bilayer, facing the ER lumen. Arachidonate, derived from membrane lipids, approaches the heme via a hydrophobic channel extending from the membrane-binding domain.

La producción de prostaglandinas es inhibida por agentes antiinflamatorios esteroides y no esteroides



Vía de la Lipooxigenasa. Síntesis de leucotrienos



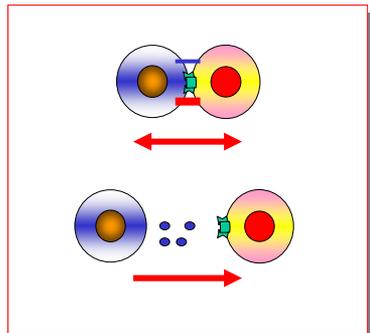
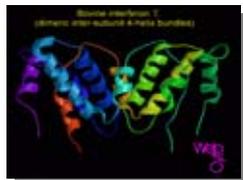
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS CITOQUINAS

DEFINICION:

Proteínas de bajo peso molecular, a menudo glicosiladas, sintetizadas por células del sistema inmunitario o relacionadas, en respuesta a patógenos, sus productos u otras señales asociadas.

Controlan:

- La respuesta inflamatoria local y sistémica
- La reparación tisular
- La defensa frente a la infección viral
- Las respuestas inmunes innatas y específicas
- Proliferación y regulación de linfocitos T y B

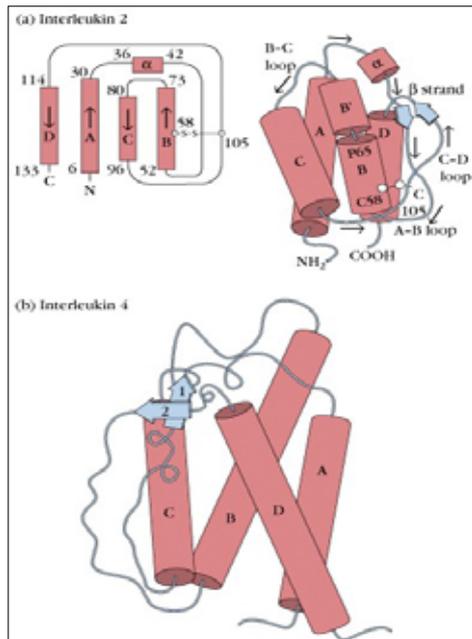
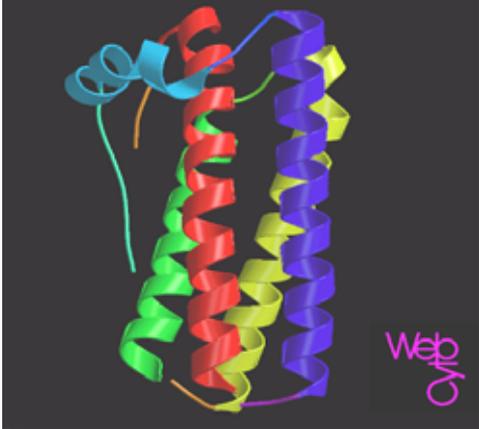


CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS CITOQUINAS

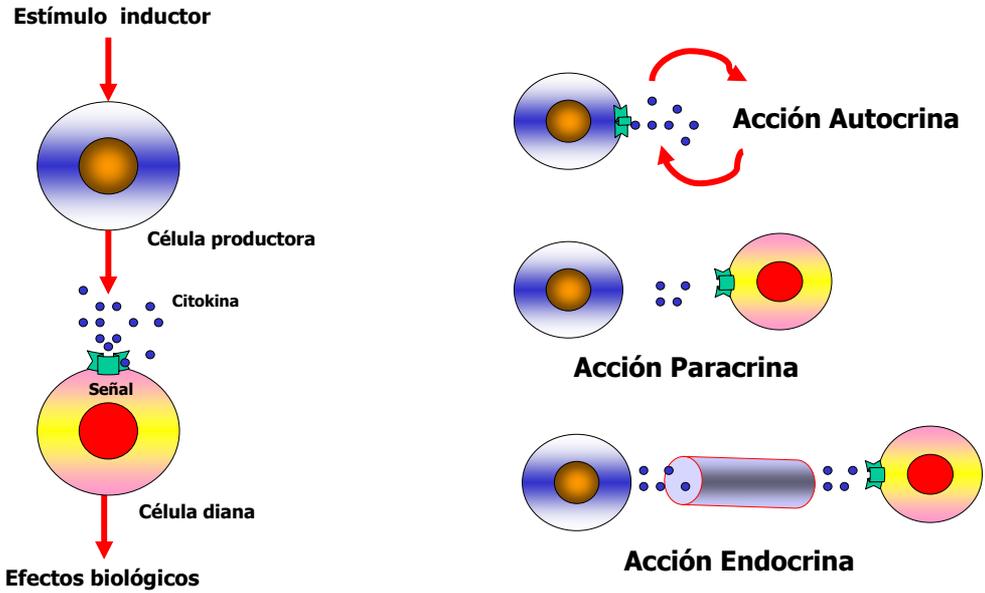
- Suelen ser **monoméricas**
- Tienen **vida media corta**:
 - Síntesis y liberación de forma breve y autolimitada
 - No se almacenan como moléculas preformadas
- Síntesis iniciada mediante **transcripción génica de novo**
- En algunos casos su activación requiere **modificación post-traducciona**l
- La misma citokina puede sintetizarse por **tipos celulares diferentes**
- Sólo estimulan a células con **receptores específicos** en la membrana
- Acción extremadamente **potente**: $K_d \sim 10^{10}$ - 10^{12} M
- Pueden modular la síntesis de otras citokinas: **Mensajeros secundarios**

La mayoría de citoquinas (grupo 1) se caracterizan por una estructura característica con 4 hélices α .

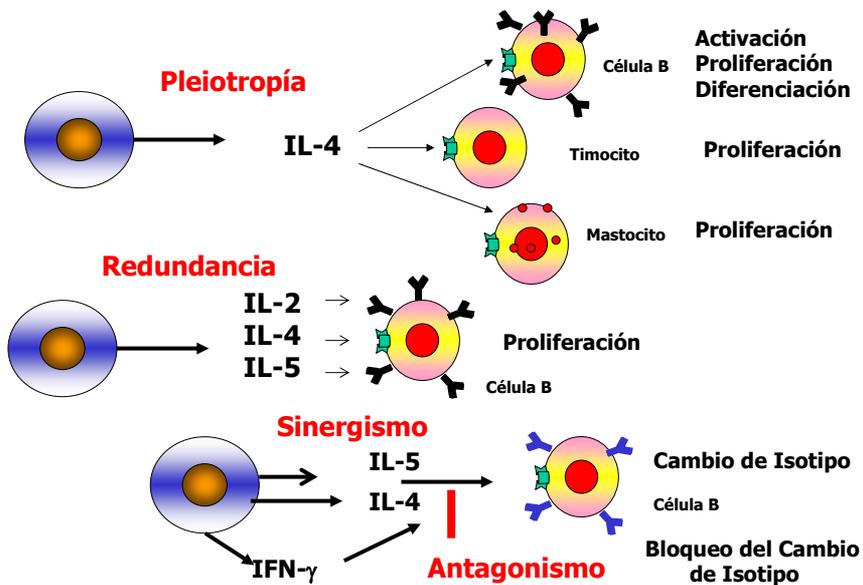
Human G-CSF (long-chain 4-helix bundle)



TIPOS DE ACCIONES DE LAS CITOQUINAS



MODOS DE ACCION DE LAS CITOQUINAS



NOMENCLATURA DE LAS CITOKINAS

Interleucinas	IL	IL-1, IL-2, etc.
Interferones	IFN	IFN α , IFN β , IFN γ
Factores de necrosis tumoral	TNF	TNF α , TNF β
Factores de crecimiento	GF	EGF, HGF
Factores estimuladores de colonias	CSF	M-CSF, G-CSF, GM-CSF
Quimiocinas	RANTES	MCP-1, MIP-1 α



CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

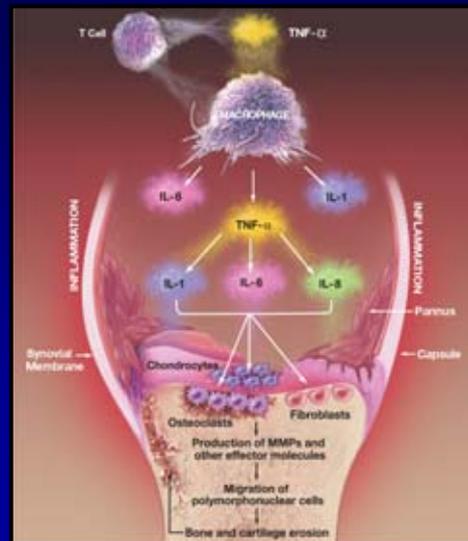
- **Interleuquina-1 (IL-1)**
 - Aumenta flujo sanguíneo local, fiebre, producción de otros mediadores solubles, aumenta expresión moléculas de adhesión.
- **Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α)**
 - Aumenta expresión de moléculas de adhesión, expresión de otros mediadores solubles (quemokinas, IL-1), fiebre, alteraciones metabólicas de caquexia, shock séptico.
- **Interleuquina-6 (IL-6)**
 - Promueve diferenciación de monocitos, aumenta número de plaquetas circulantes y proteínas reactantes de fase aguda.

CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

- **Interleuquina-4 (IL-4)**
 - Relacionada a inflamación alérgica
 - Propiedades antiinflamatorias
- **Interleuquina-8 (IL-8)**
 - Quimiotáctico de neutrófilos
- **Interferon Gamma (IFN- γ)**
 - Función en inmunidad celular contra microbios intracelulares
- **Interleuquina 12 (IL-12)**

CITOQUINAS EN ARTRITIS REUMATOIDEA

- Activación de células T, amplificación cascada de citoquinas inflamatorias
- TNF α es la citoquina principal en la patología de la AR.
- Inhibición del TNF α produce beneficio clínico, estructural y funcional en los pacientes con AR

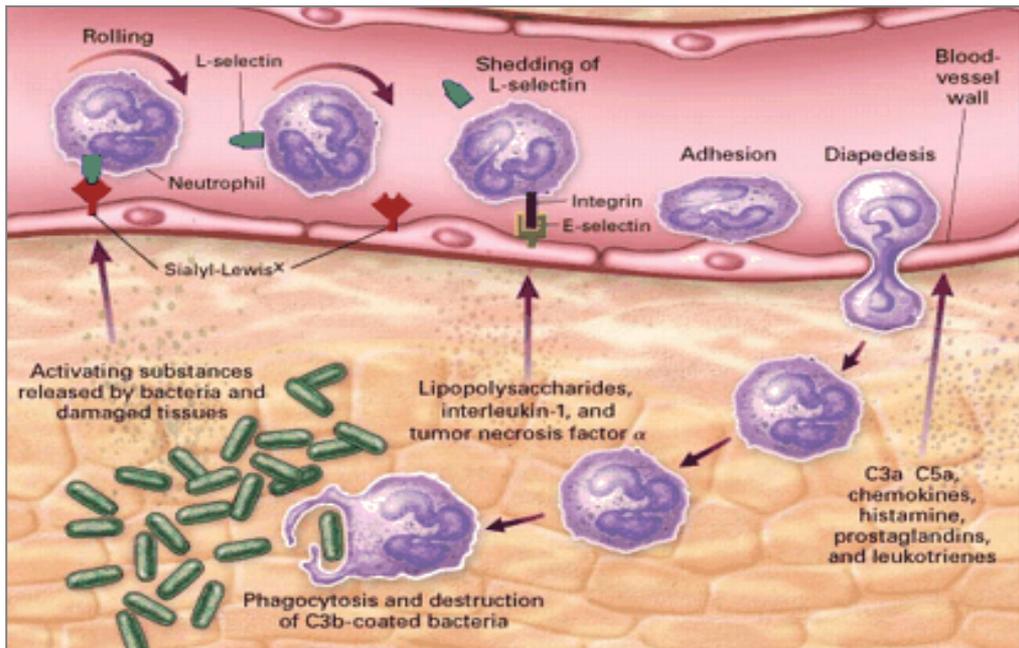


ENDOTELIO E INFLAMACIÓN

- El endotelio es mucho más que una simple barrera física que separa la sangre de los tejidos subyacentes
- La célula endotelial participa en todas las fases de la inflamación: produce mediadores de la vasodilatación (óxido nítrico y prostaciclina), expresa moléculas de adhesión que facilitan la adherencia y trans migración de los leucocitos.
- En reposo, la célula endotelial es muy adherente a la lámina basal subyacente del tejido conectivo como colágeno, laminina y proteoglicanos; esta adherencia es dependiente de las integrinas
- Como consecuencia de una lesión próxima se liberan citoquinas proinflamatorias (IL-1 y $TNF\alpha$) y aminas vasoactivas que incrementan el flujo sanguíneo tisular y modifican la permeabilidad endotelial. Las citoquinas modifican las propiedades adhesivas de la célula endotelial, lo que permite la migración de los leucocitos hacia el sitio de la lesión.

CÉLULAS ENDOTELIALES

- Interactúan con neutrófilos en la migración (adherencia).
- Sintetizan y liberan numerosos mediadores inflamatorios.



Moléculas de adhesión

- Las moléculas de adhesión son proteínas de superficie celular que participan en la interacción entre células, usualmente leucocitos (unos con otros), unión a células endoteliales o a matriz extracelular.
- Existen dos tipos de interacciones. *Homotípica*: ocurre entre moléculas de superficie de dos células idénticas (caderinas) como sucede en el reclutamiento de las plaquetas en la formación del coágulo; *Heterotípica*: ocurre entre dos células diferentes o durante la adhesión celular a componentes de la matriz extracelular (integrinas) como acontece en la interacción entre leucocitos y la célula endotelial
- Los principales grupos de moléculas son: las selectinas, la familia de las integrinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas y las caderinas

Selectinas

- Tres tipos de selectinas diferentes: L (leucocito), E (endotelio) y P (plaquetas) selectinas, las cuales participan en los sistemas vascular y hematopoyético. La P selectina se une a su ligando glicoproteína P selectina (PSGL-1); la L selectina interactúa con el GLYCAM-1 y el CD34 y la E selectina posiblemente con el ESL-1.
- Las selectinas median la primera etapa de la adhesión de los leucocitos facilitando una unión tenue al endotelio. Esta adherencia leve y transitoria permite que las células rueden a lo largo de la pared vascular endotelial. En consecuencia, los leucocitos circulantes se unen a las selectinas expresadas en las vénulas del endotelio activado enlenteciendo su movimiento, rodando sobre la célula endotelial.

Integrinas

- Moléculas de más amplia distribución; se expresan en casi todas las células nucleadas (linfocitos T no activados y monocitos)
- Son glicoproteínas de membrana con dos subunidades alfa y beta, asociadas no covalentemente; median interacciones fuertes entre células y la matriz extracelular. Según la cadena B se subdividen en 8 familias (B1–B8).
- Las integrinas B1 son moléculas de activación tardía, expresadas en la célula T, dos a cuatro semanas después de su estimulación. Poseen receptores que se unen a componentes de la matriz extracelular (fibronectina, laminina y colágeno). Es el ligando del receptor VCAM-1, molécula de expresión endotelial.
- Las B2 se expresan exclusivamente en los leucocitos y son críticas en la migración de los leucocitos a los sitios de inflamación; son importantes en la adhesión de leucocitos a otras células y al endotelio vascular. La B2 se conoce también como CD11/CD18

Superfamilia de las inmunoglobulinas

- Estructura similar a la de las inmunoglobulinas; comprende moléculas importantes en la respuesta inmune e inflamatoria; otras son las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.
- Son cruciales en la adherencia celular entre la célula endotelial y los leucocitos: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1 y el PECAM-1. Los niveles de expresión de estas moléculas se pueden aumentar y regular por varias citoquinas.
- ICAM-1 e ICAM-2 facilitan el paso de leucocitos del espacio vascular a través de los tejidos mediante su unión con la integrina B2 (CD11a/CD18). Su expresión endotelial comienza a las 4 horas y es máxima a las 24 horas. ICAM-2 se expresa constitutivamente y su expresión no se incrementa por citoquinas.
- La molécula VCAM-1 se expresa en las células endoteliales activadas por mediadores de la inflamación y su interacción con la integrina VLA-4 constituye un segundo mecanismo de adhesión de los linfocitos con el endotelio.

Cadherinas

- Moléculas de adherencia celular dependientes de Ca^{2+} . Además de mantener la integridad de la capa epitelial, son fundamentales en la organización de su arquitectura.
- Median interacciones celulares homotípicas por unión a sus homólogas en células adyacentes, y a miembros de otras familias
- Entre las identificadas inicialmente (N, P, R, B y E), las más conocidas son la cadherina E que se encuentra en las células epiteliales.
- Un defecto de interacción entre las moléculas de adhesión es importante en cáncer; la falta de expresión de las cadherinas en algunas células tumorales facilita su desprendimiento dando origen a metástasis.

La respuesta inflamatoria de fase aguda

- ❖ Cambios significativos en los niveles plasmáticos de ciertas proteínas que ocurren en las etapas primeras de la respuesta inflamatoria
- ❖ Consecuencia de la acción de citoquinas pro inflamatorias sobre los hepatocitos
- ❖ IL6, IL1 β y TNF α las citoquinas más importantes
- ❖ Cambios en las propiedades fisicoquímicas del plasma (descenso de la viscosidad y aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria)

Indicadores analíticos de la inflamación

- Aumento velocidad de sedimentación (>10 mm/h)
- Proteínas (reactantes) de Fase Aguda (proteína C reactiva, amiloide sérico A, fibrinógeno)
- Complemento, factor C5b (9)
- Citoquinas: IL-6, TNF α
- ICAM-1 sérica
- Activador tisular del plasminógeno (tPA)