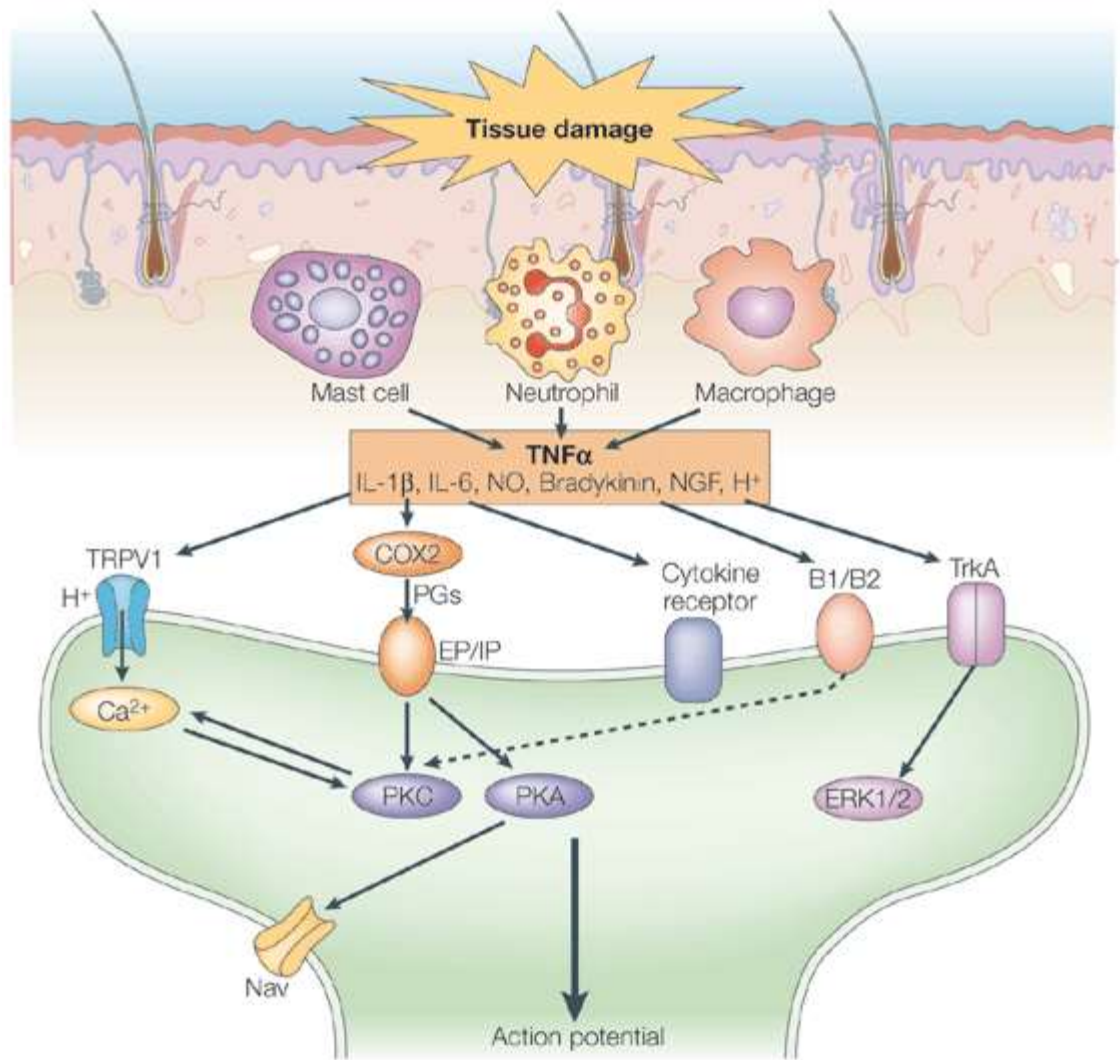


Mecanismos de lesión tisular mediados por la respuesta inmune



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

Luisa Barboza
IDIC-ULA

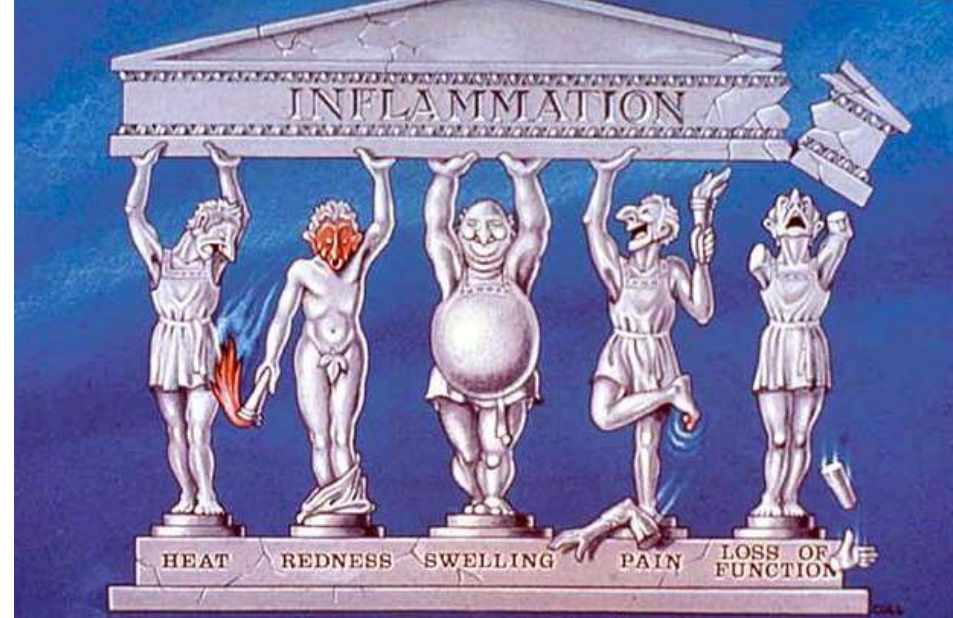
Inflamación

- 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

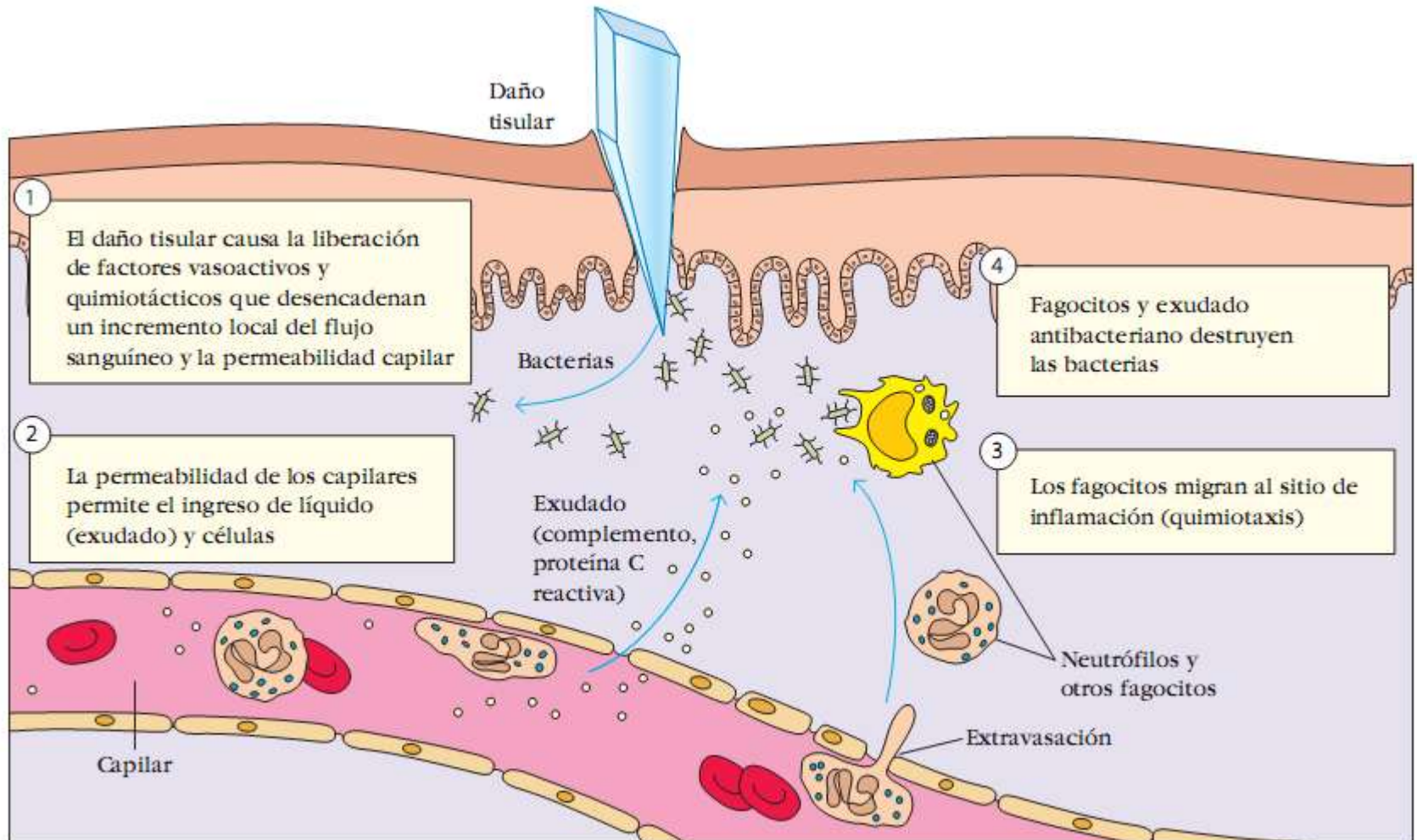


Inflamación

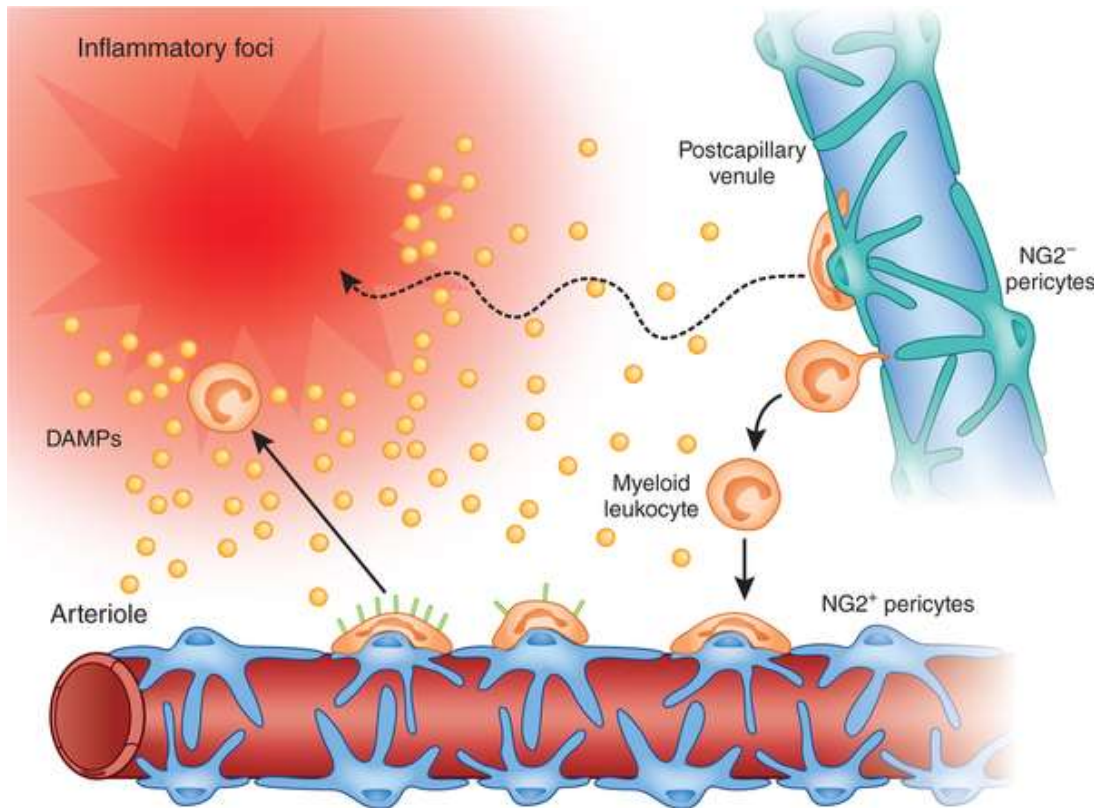
- Inflamación aguda:
 - Respuesta al daño tisular
- Crónica, con consecuencias patológicas como
 - Artritis, cancer...
- Descritas por primera vez hace casi 2 000 años:
 - Tumefacción (del latín tumor).
 - Enrojecimiento (rubor).
 - Calor.
 - Dolor.
- En el siglo II dc (Galeno)
 - Pérdida de la función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



Inflamación. Eventos



Elementos celulares



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



Me

○ M

de

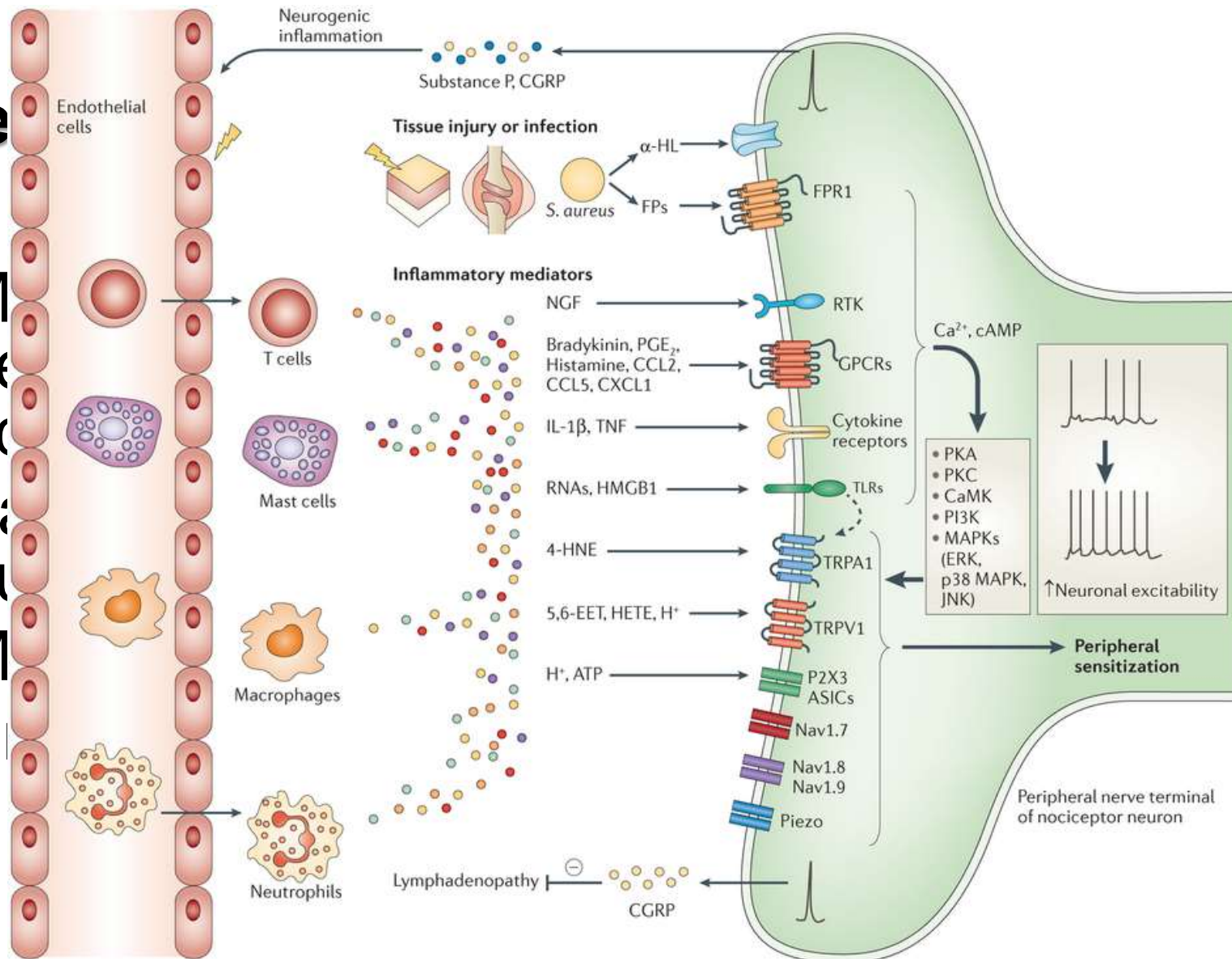
ac

○ F

qu

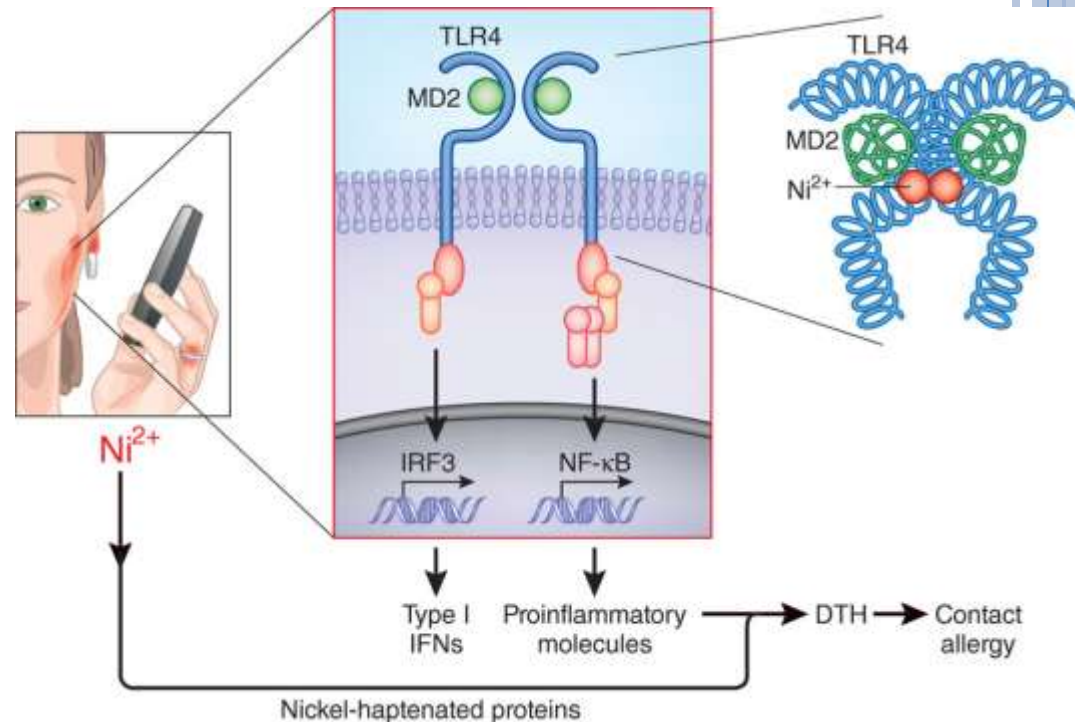
○ M

P



Hipersensibilidad

- Transtornos mediados por la respuesta inmunitaria
- Requieren sensibilización previa



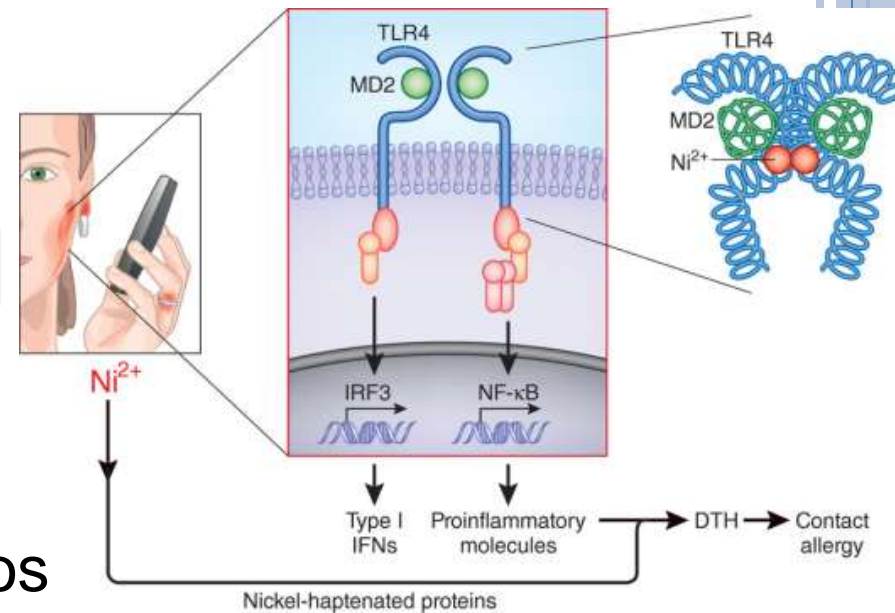
Hipersensibilidad

○ Causas:

- Autoinmunidad
- Reacciones a microorganismos
- Reacciones a antígenos ambientales

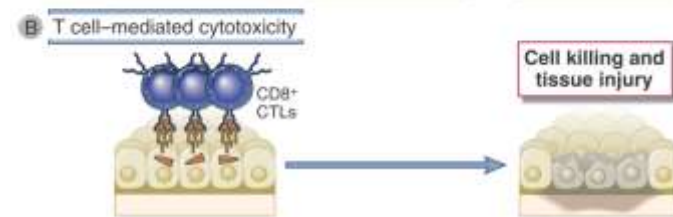
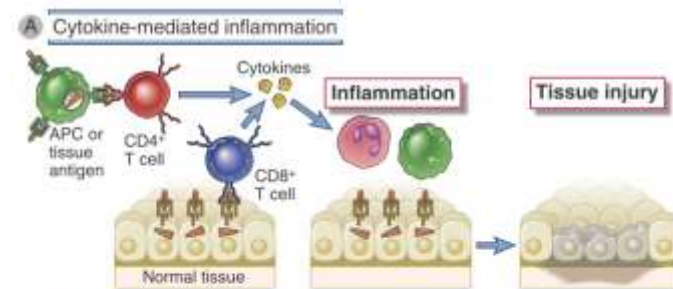
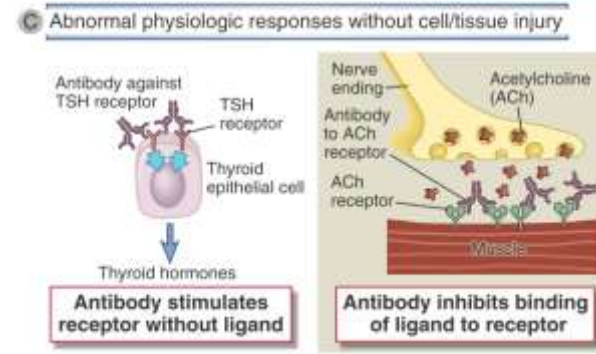
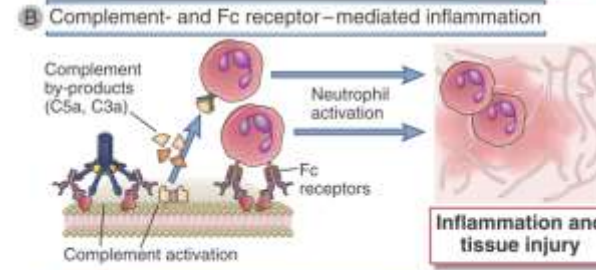
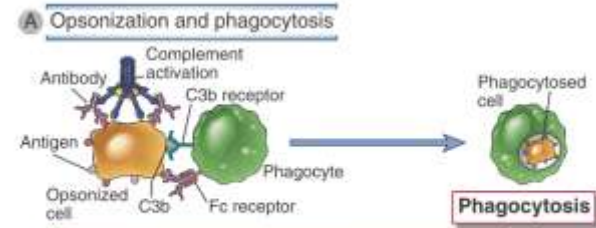
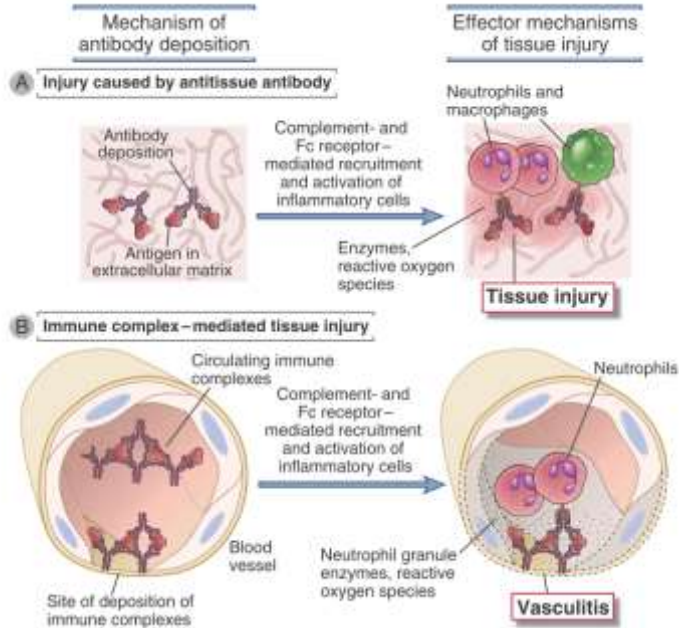
○ Enfermedades muy heterogéneas desde el punto de vista clínico:

- 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

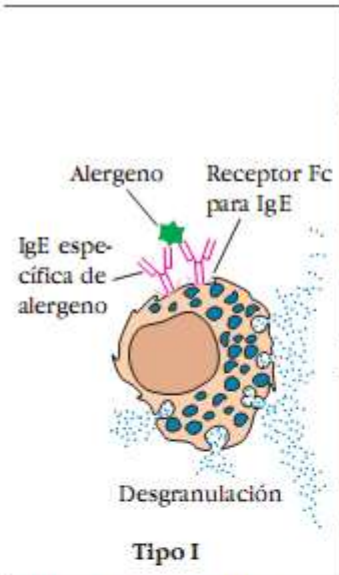
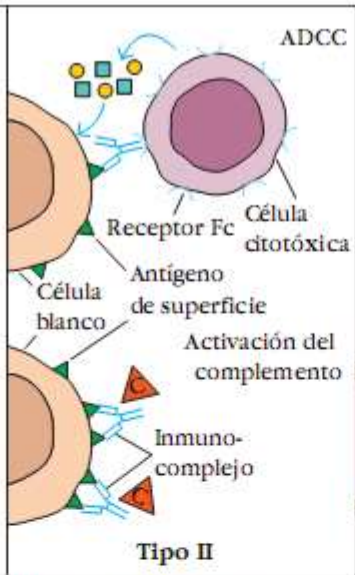
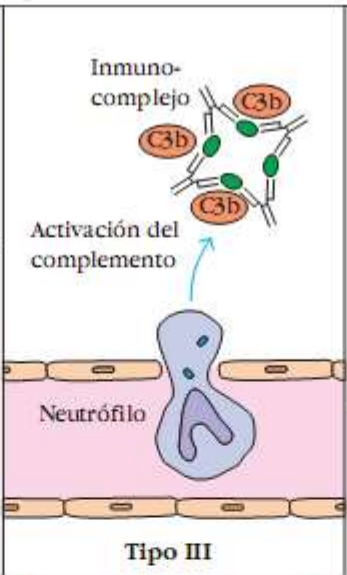
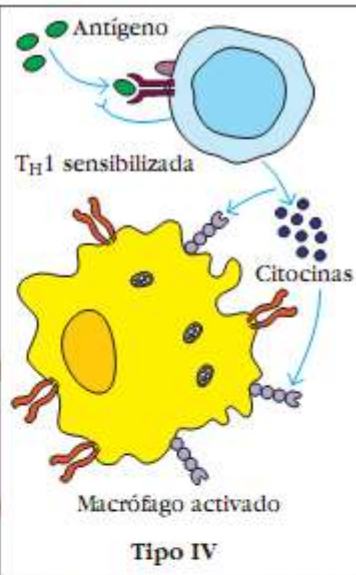
TABLE 18–1 Classification of Immunologic Diseases

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



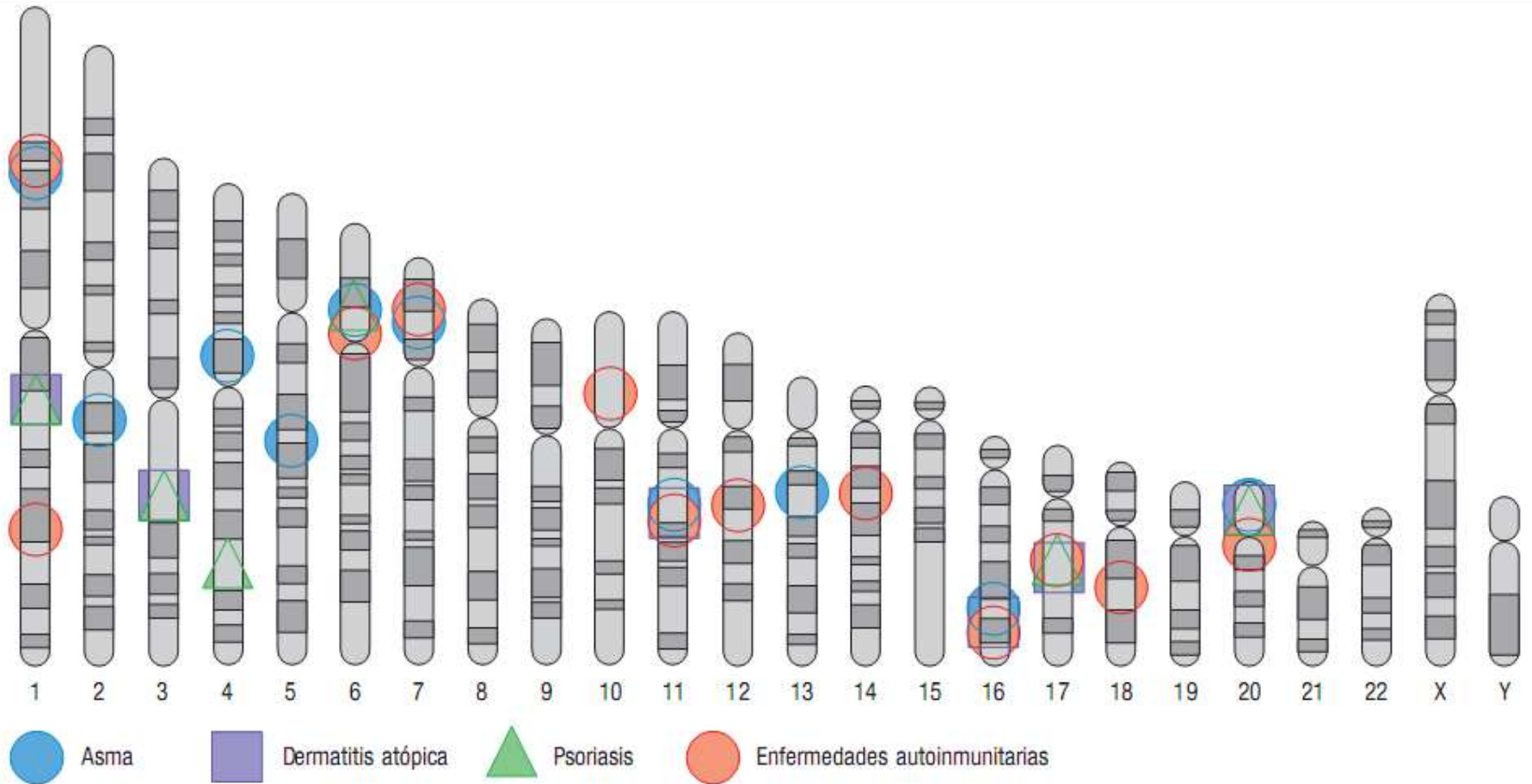
ALERGIA-ATOPÍA: Predisposición genética para responder ante el antígeno o alérgeno con la producción de IgE

Table 15.2. Some examples of allergens.

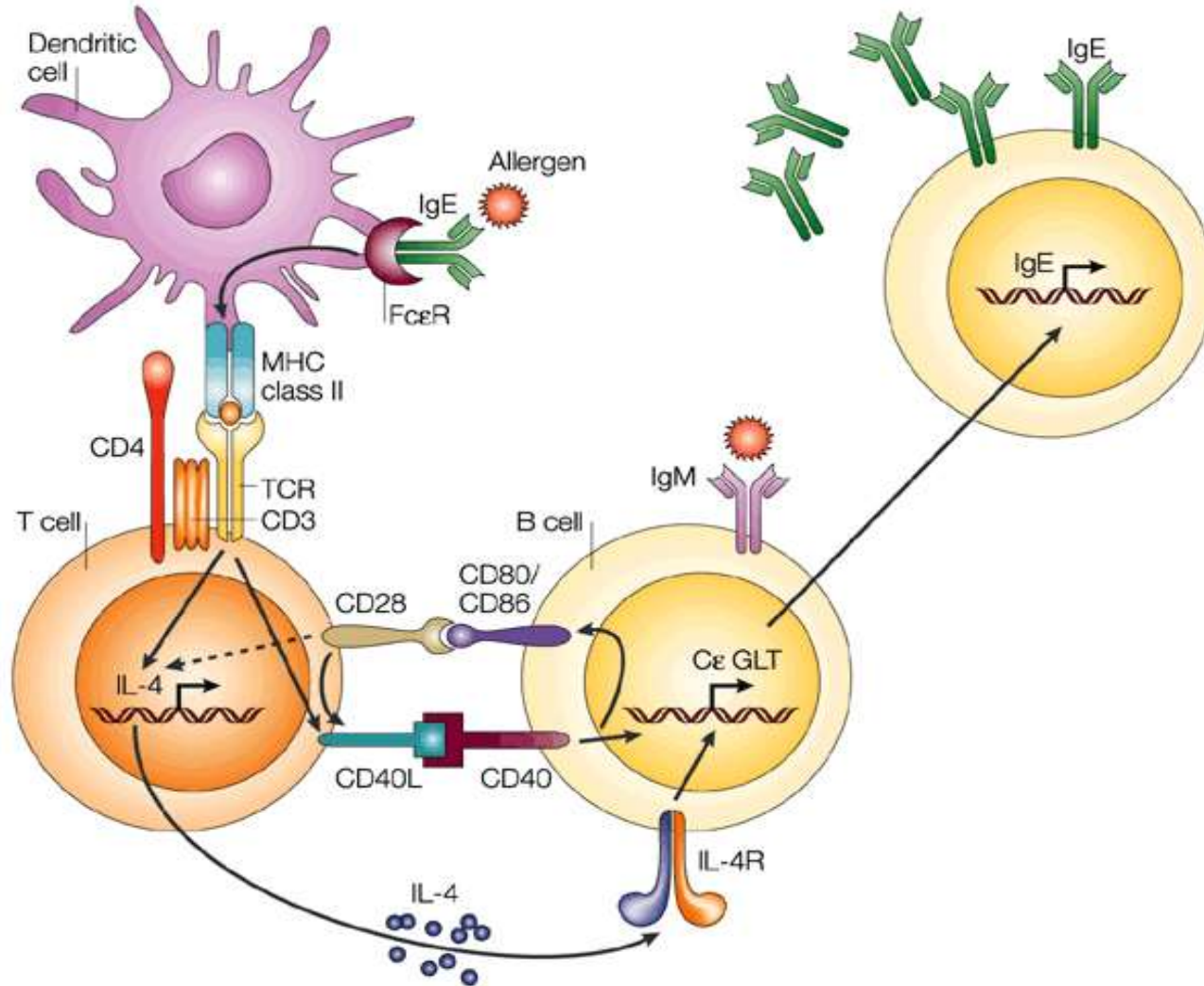
Category	Origin	Allergens	Example
Insect	House dust mite (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>) feces	Der p 1–Der p 14	Der p 1: cysteine protease
	Honeybee (<i>Apis mellifera</i>) venom	Api m 1–7	Api m 1: phospholipase A ₂
	German cockroach (<i>Blattella germanica</i>)	Bla g 1–6	Bla g 2: aspartic protease
Companion animals	Cat (<i>Felis domesticus</i>)	Fel d 1–7	Fel d 4: lipocalin
	Dog (<i>Canis domesticus</i>)	Can f 1–4	Can f 3: albumin
Trees	Birch (<i>Betula verrucosa</i>)	Bet v 1–7	Bet v7: cyclophilin
	Hazel (<i>Corylus avellana</i>)	Cor a 1–11	Cor a 8: lipid transfer protein
Grasses and plants	Timothy grass (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 1–13	Phl p 13: polygalacturonase
	Perennial ryegrass (<i>Lolium perenne</i>)	Lol p 1–11	Lol p 11: trypsin inhibitor
	Short ragweed (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	Amb a 1–7	Amb a 5: neurophysin
Molds	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 1–23	Asp f 12: heat shock protein p90
	<i>Cladosporium herbarum</i>	Cla h 1–12	Cla h 3: aldehyde dehydrogenase
Foods	Peanut	Ara h 1–8	Ara h 1: vicilin
	Cows' milk (<i>Bos domesticus</i>)	Bos d 1–8	Bos d 4: α -lactalbumin
	Chickens' eggs (<i>Gallus domesticus</i>)	Gal d 1–5	Gal d 2: ovalbumin
Drugs	Penicillin	–	Amoxicillin
	Fluoroquinolone	–	Ciprofloxacin
Occupational allergens	Toluene diisocyanate	–	–
	Latex (derived from the rubber tree, <i>Hevea brasiliensis</i>)	Hev b 1–13	Hev b 1: elongation factor

For a complete list see International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee <http://www.allergen.org>

Predisposición Genética

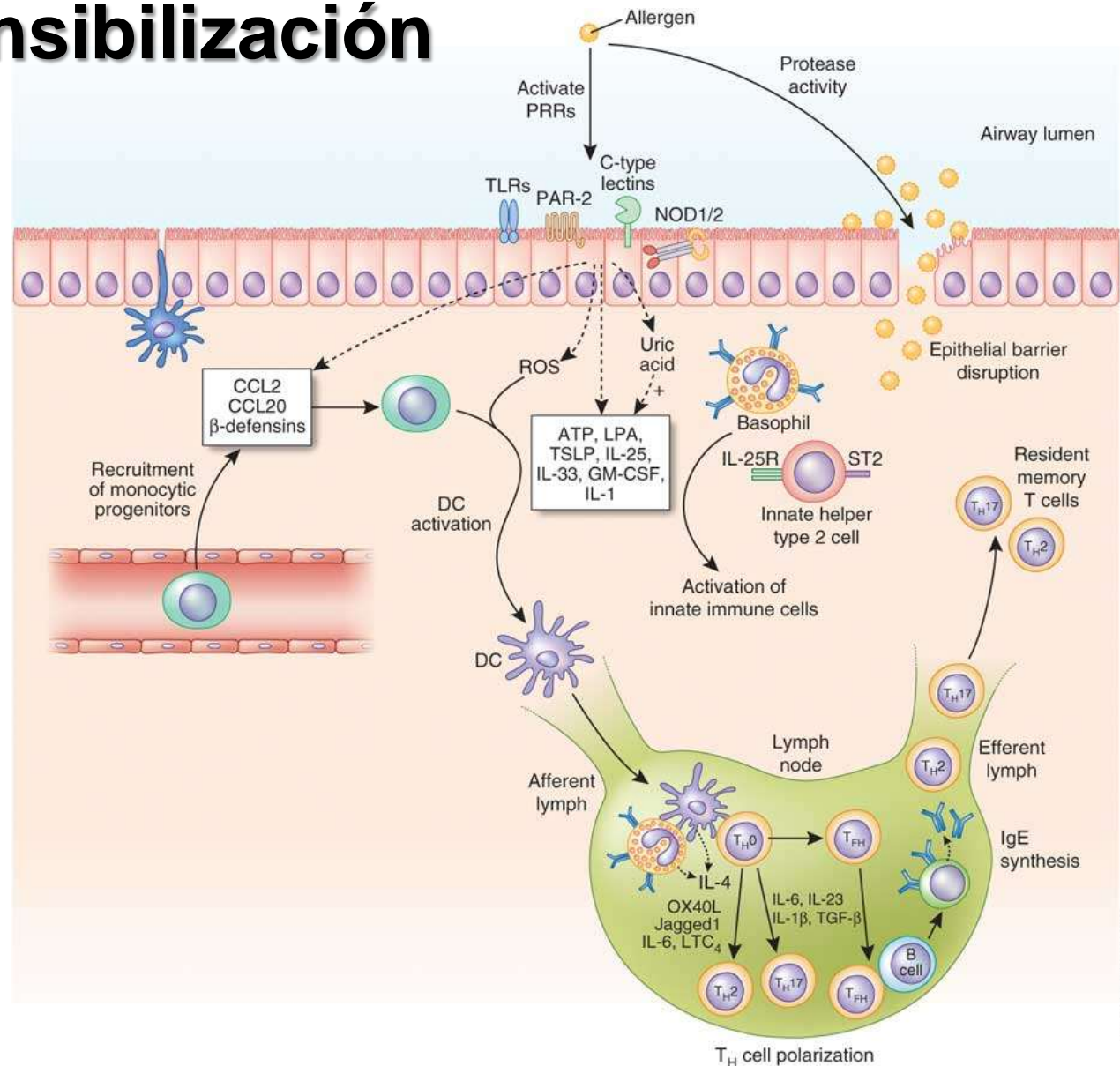


Hipersensibilidad inmediata



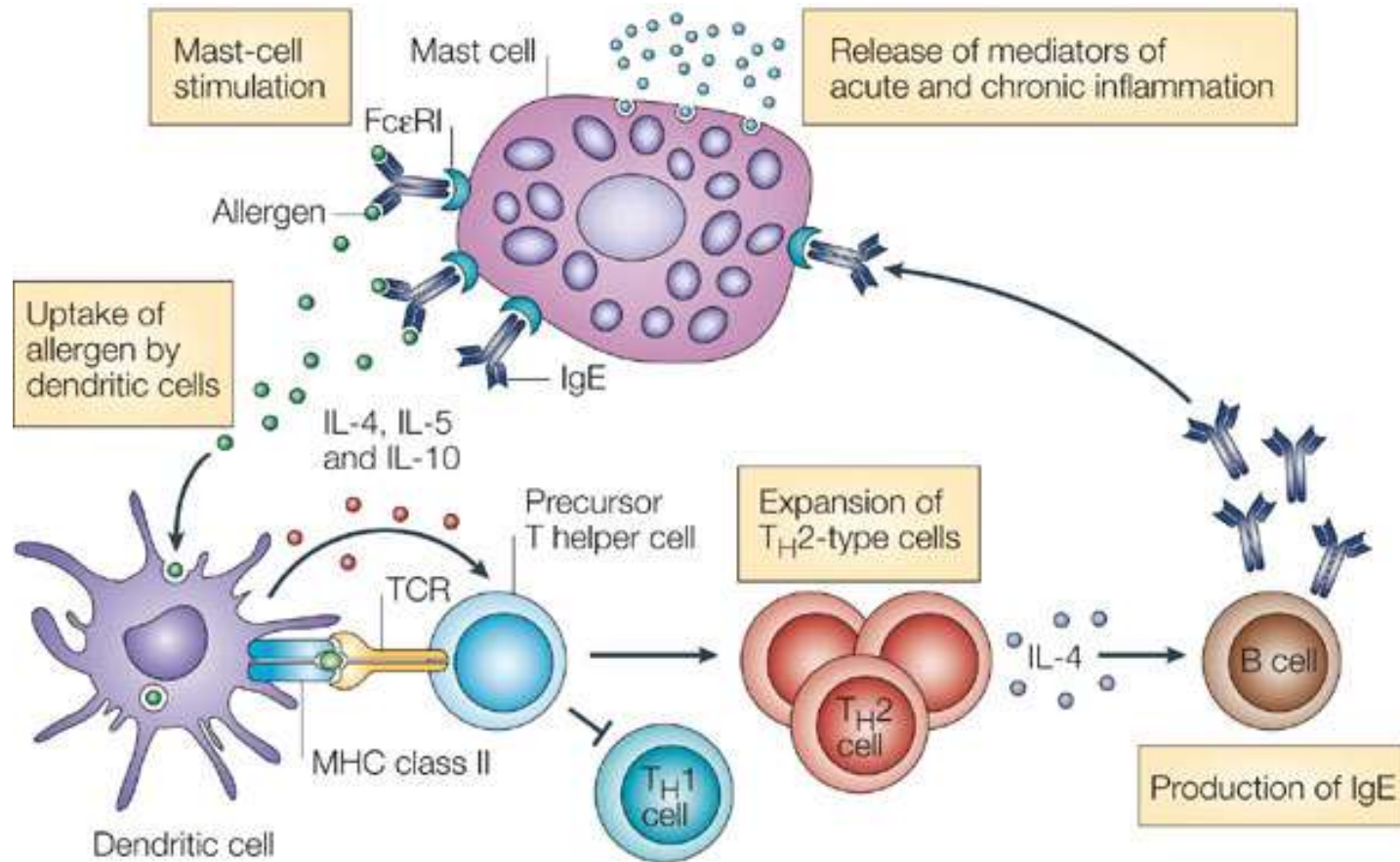
Fase de sensibilización

Implica:
Generación de
memoria
inmunológica

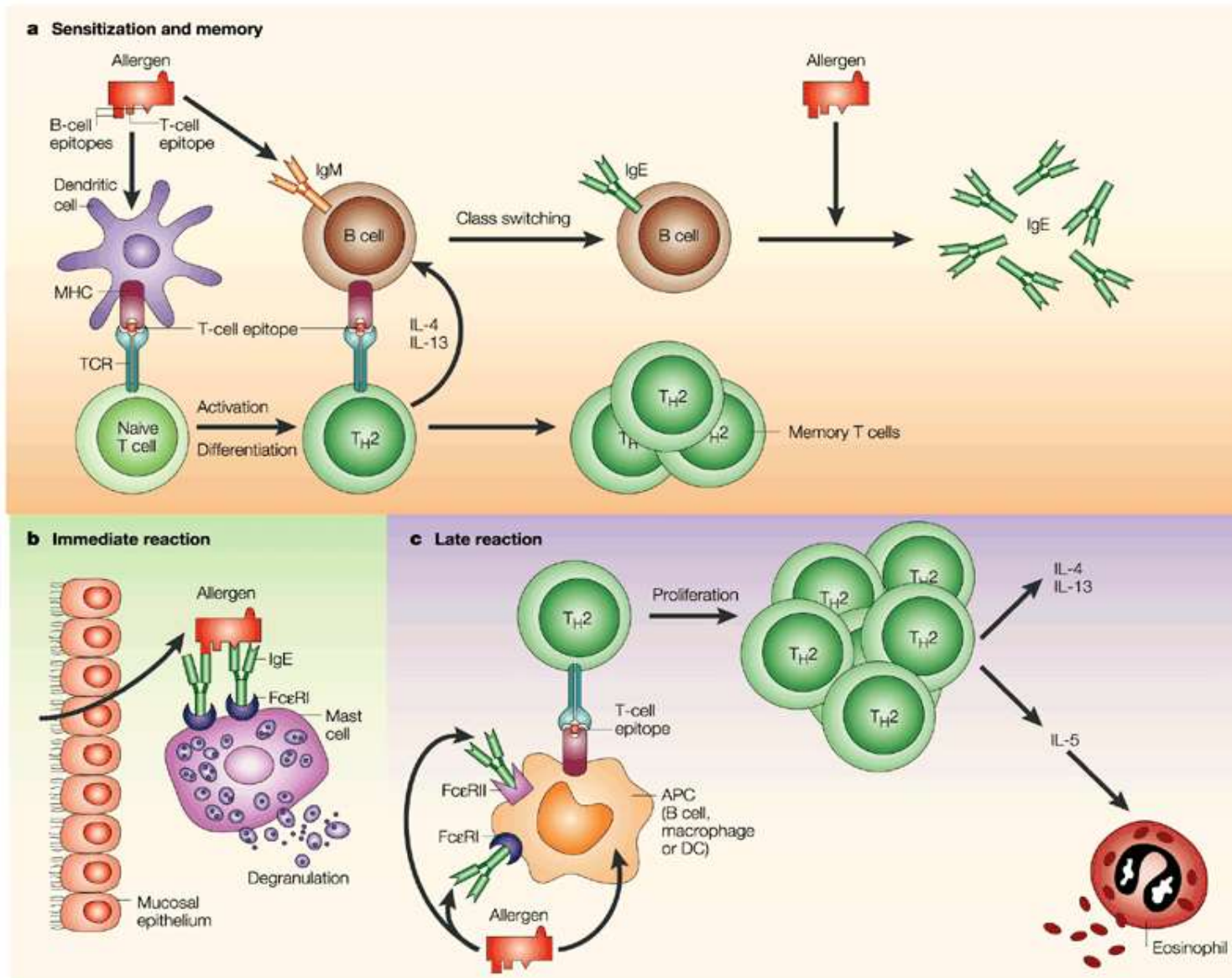


Debbie Maizels

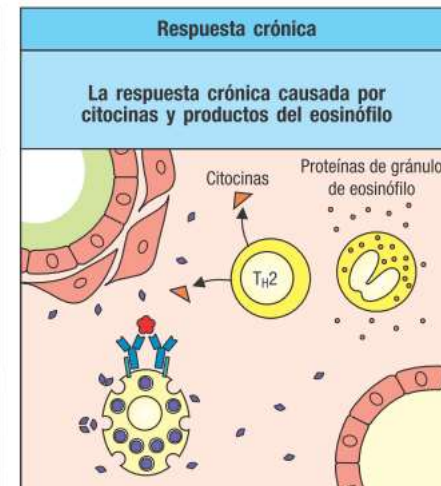
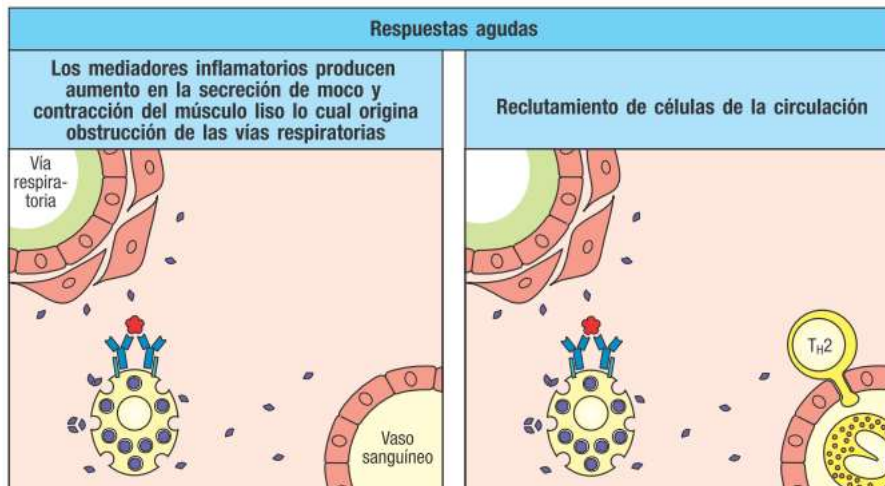
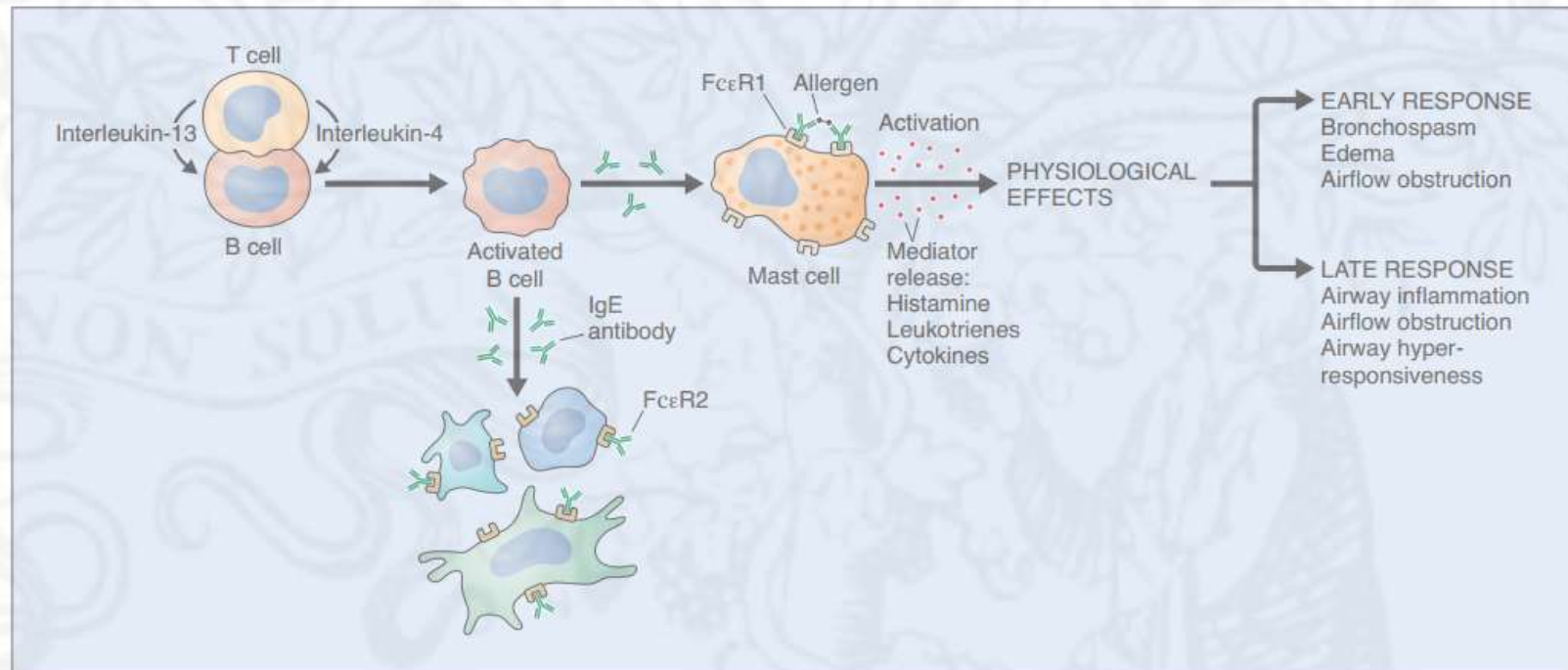
Hipersensibilidad inmediata



Hipersensibilidad inmediata



Evolución de las reacciones alérgicas



Reacciones de hipersensibilidad tipo I

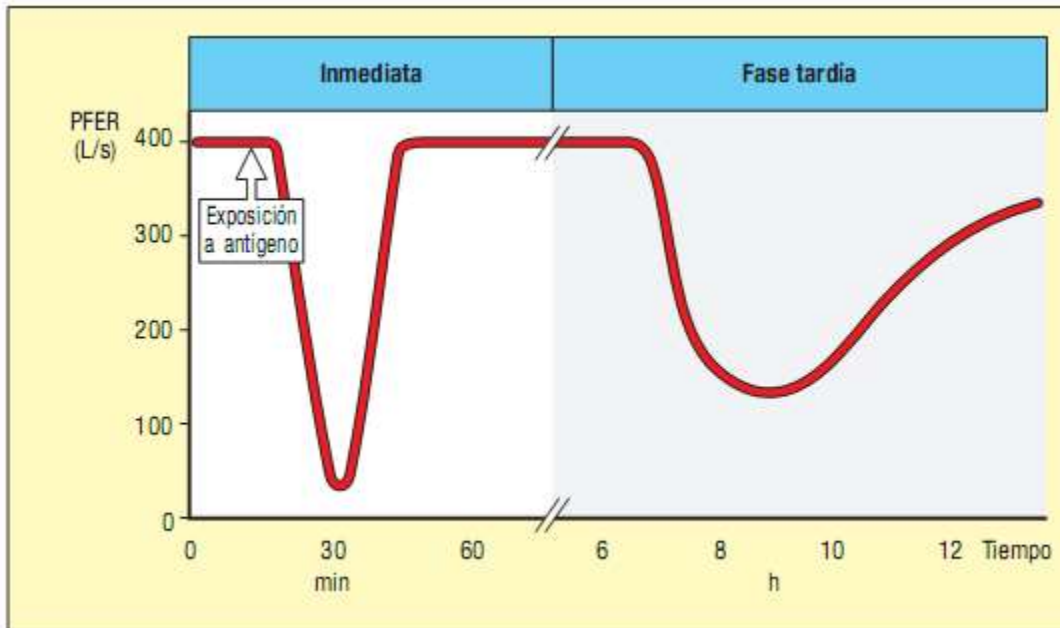
Fases

Temprana

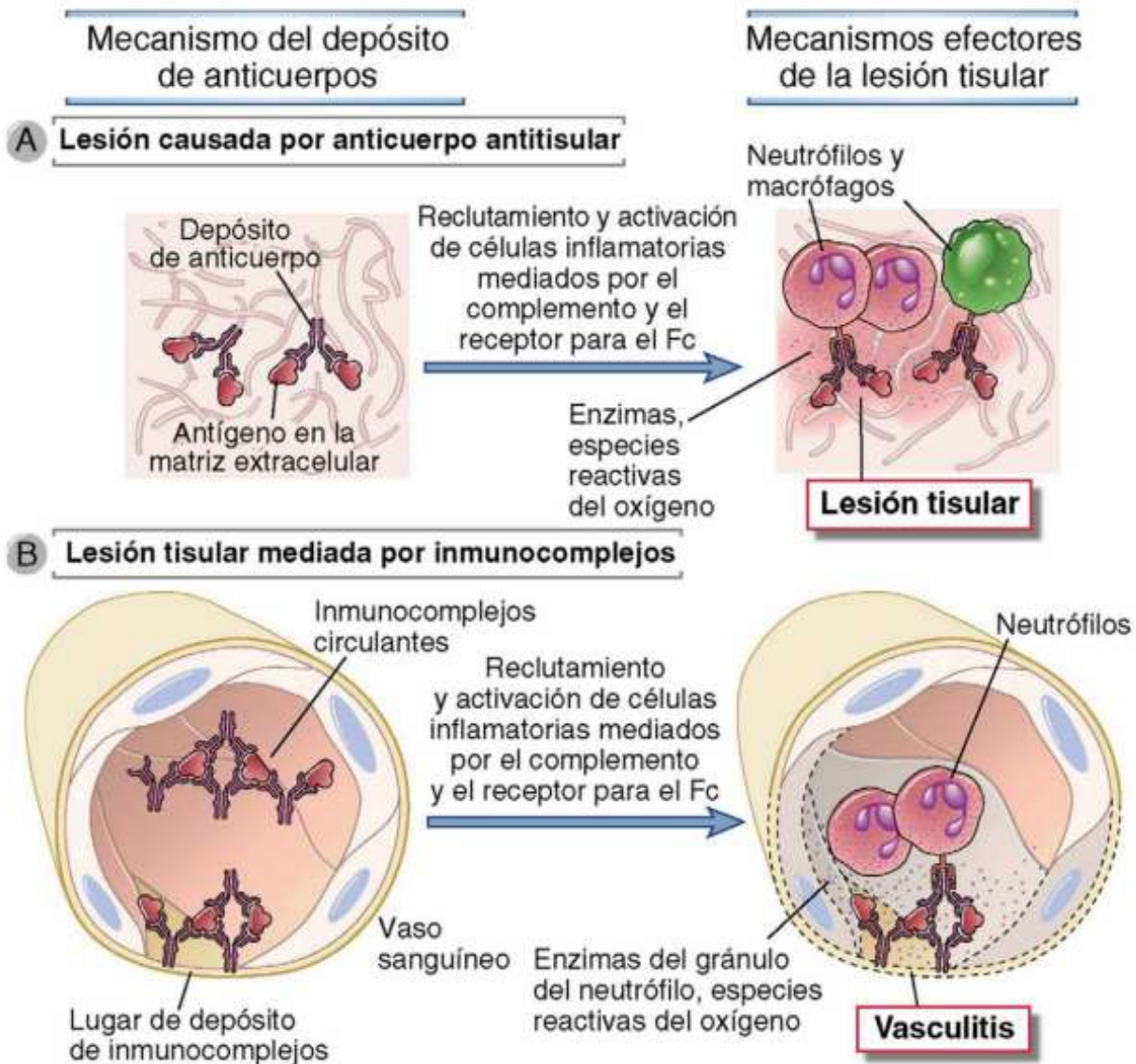
- Efecto directo sobre vasos sanguíneos y ms. liso
 - Histamina
 - Mediadores lipídicos

Tardía

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



Enfermedades mediadas por anticuerpos



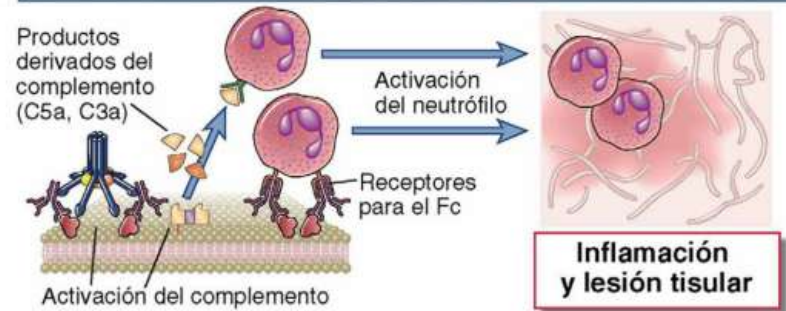
Mecanismos efectores de las enfermedades mediadas por anticuerpos

- 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)

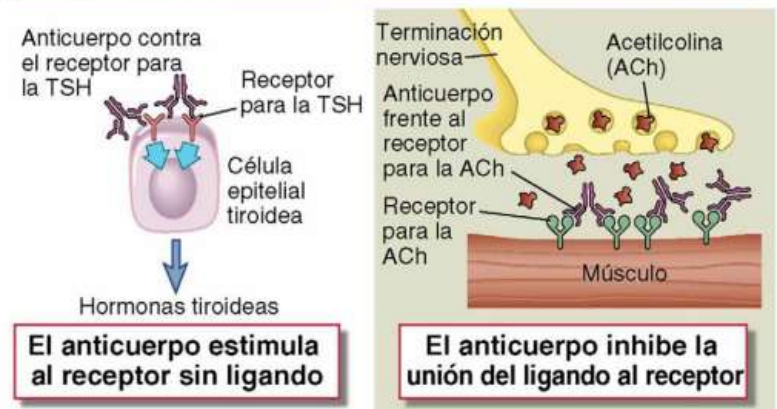
A Oponización y fagocitosis



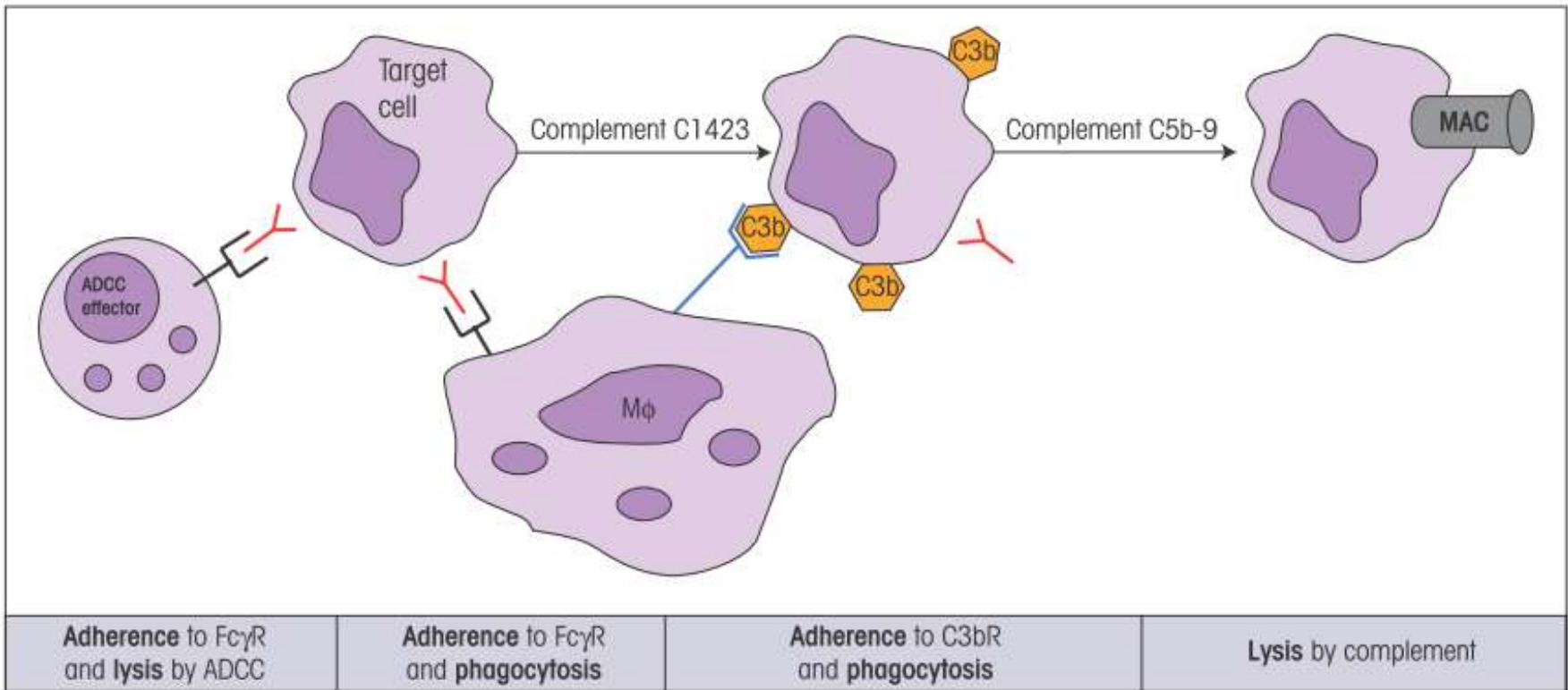
B Inflamación mediada por el complemento y el receptor para el Fc



C Respuestas fisiológicas anómalas sin lesión celular ni tisular



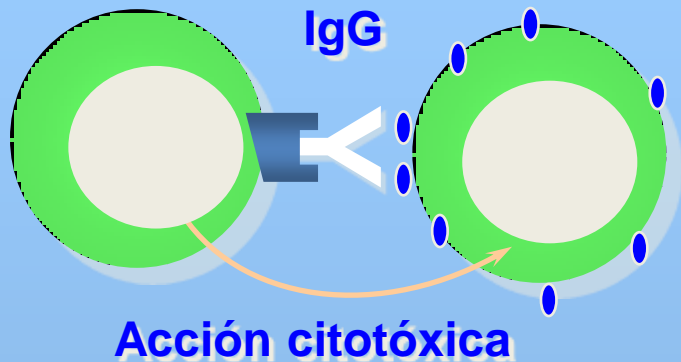
Reacciones de hipersensibilidad tipo II



Reacciones de hipersensibilidad tipo II

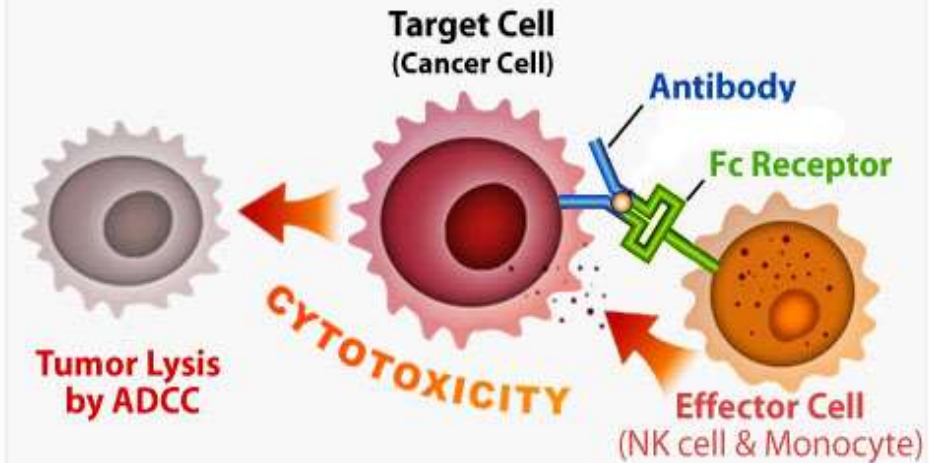
Hipersensibilidad tipo II

Antígeno en la superficie celular



What is ADCC?

ADCC: Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity



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

Enfermedades mediadas por anticuerpos específicos frente a células o tejidos

- 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



Enfermedades mediadas por anticuerpos específicos frente a células o tejidos

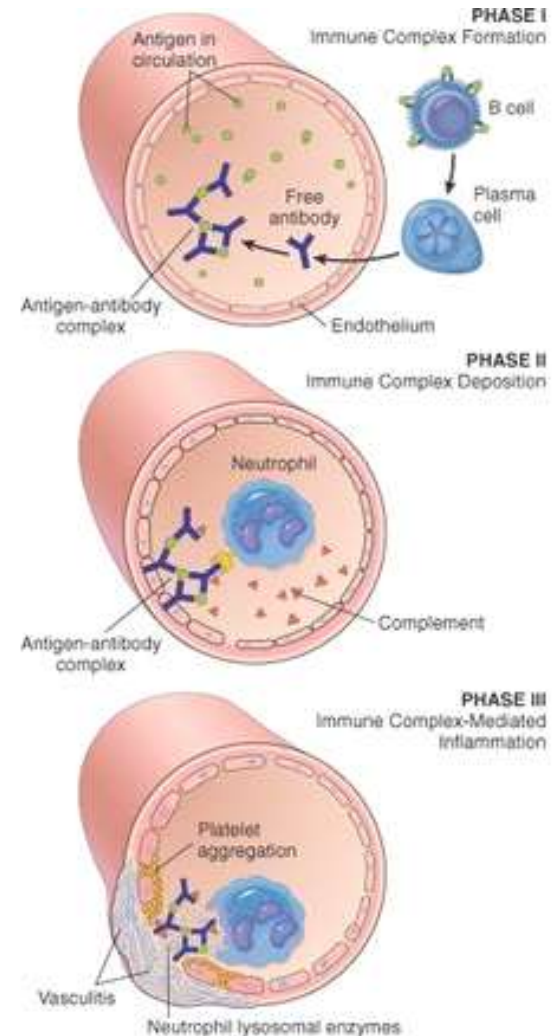
TABLA 18-2 Ejemplos de enfermedades causadas por anticuerpos específicos frente a células o tejidos

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico-patológicas
Anemia hemolítica autoinmune	Proteínas de la membrana del eritrocito (antígenos de grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonización y fagocitosis de eritrocitos, lisis mediada por el complemento	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmune	Proteínas de la membrana de la plaqueta (integrina gpIIb-IIIa)	Opsonización y fagocitosis de plaquetas	Hemorragia
Pénfigo vulgar	Proteínas en uniones intercelulares de células epidérmicas (desmogleína)	Activación mediada por anticuerpos de proteasas, ruptura de adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis causada por ANCA	Proteínas del gránulo del neutrófilo, probablemente liberadas de neutrófilos activados	Desgranulación del neutrófilo e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colagenosa NC1 de la membrana basal en glomérulos y pulmón	Inflamación mediada por el complemento y el receptor para el Fc	Nefritis, hemorragia pulmonar
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared celular estreptocócica; el anticuerpo reacciona de forma cruzada con el antígeno miocárdico	Inflamación, activación del macrófago	Miocarditis, artritis
Miastenia grave	Receptor para la acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, reduce los receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor para la TSH	Estímulo mediado por el anticuerpo de receptores para la TSH	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a insulina	Receptor para la insulina	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Hiperglucemia, cetoacidosis
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de células parietales gástricas	Neutralización de factor intrínseco; reducción de absorción de vitamina B ₁₂	Eritropoyesis anómala, anemia

ANCA, anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo; TSH, tirotrópica.

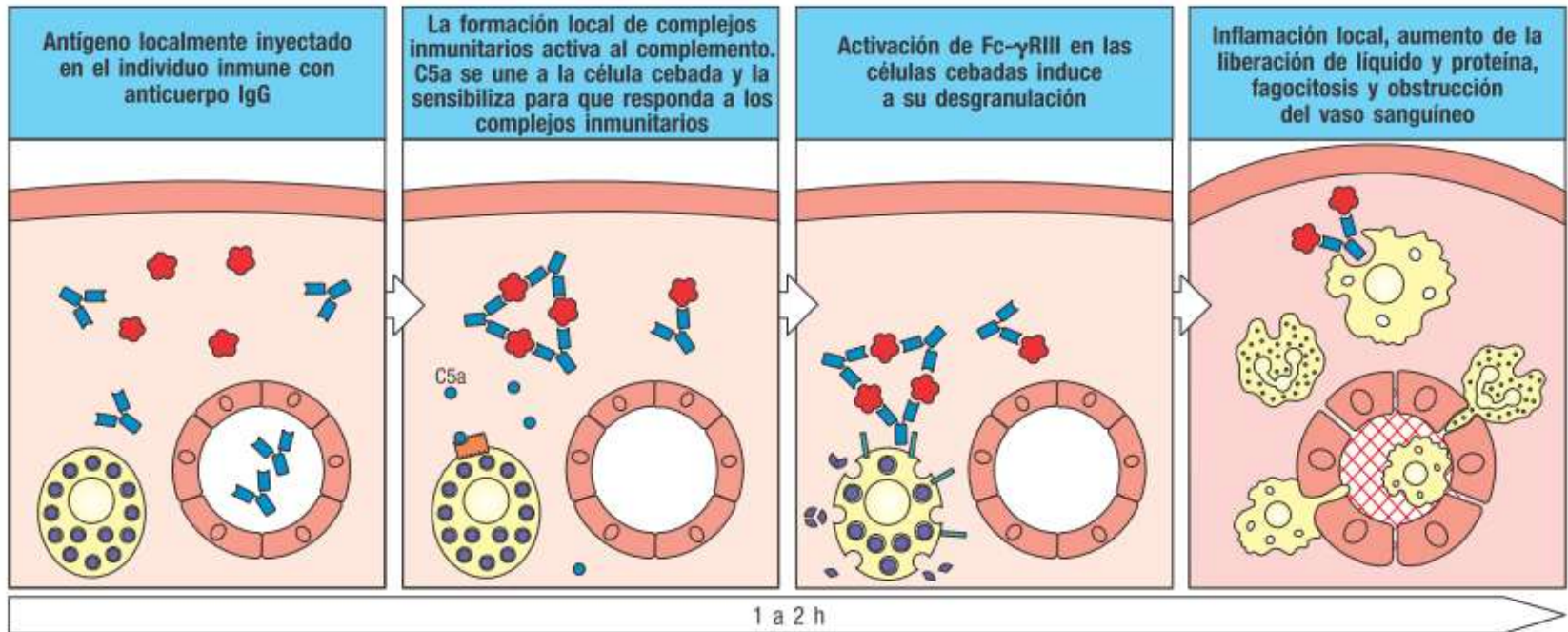
Reacciones de hipersensibilidad tipo III

- 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
 - Órganos más comúnmente afectados: riñones y articulaciones



Mecanismos de las enfermedades mediadas por inmunocomplejos:

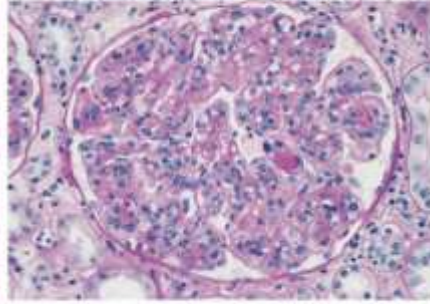
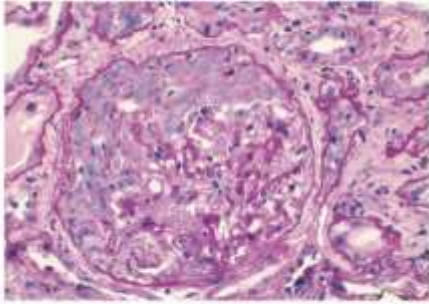
Reacción de Arthus



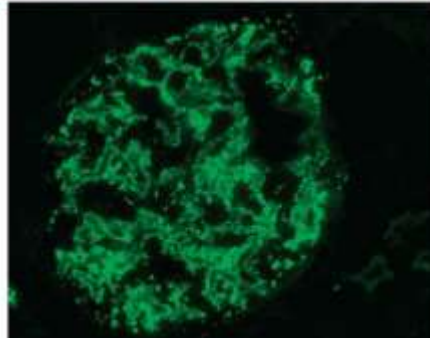
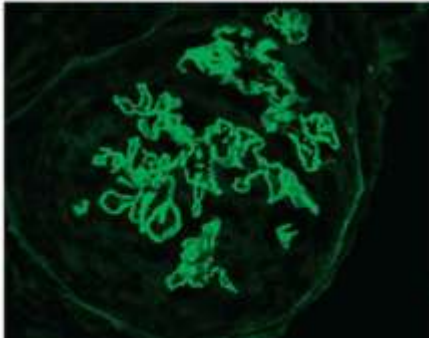
A Glomerulonefritis mediada por anticuerpos contra la membrana basal

B Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos

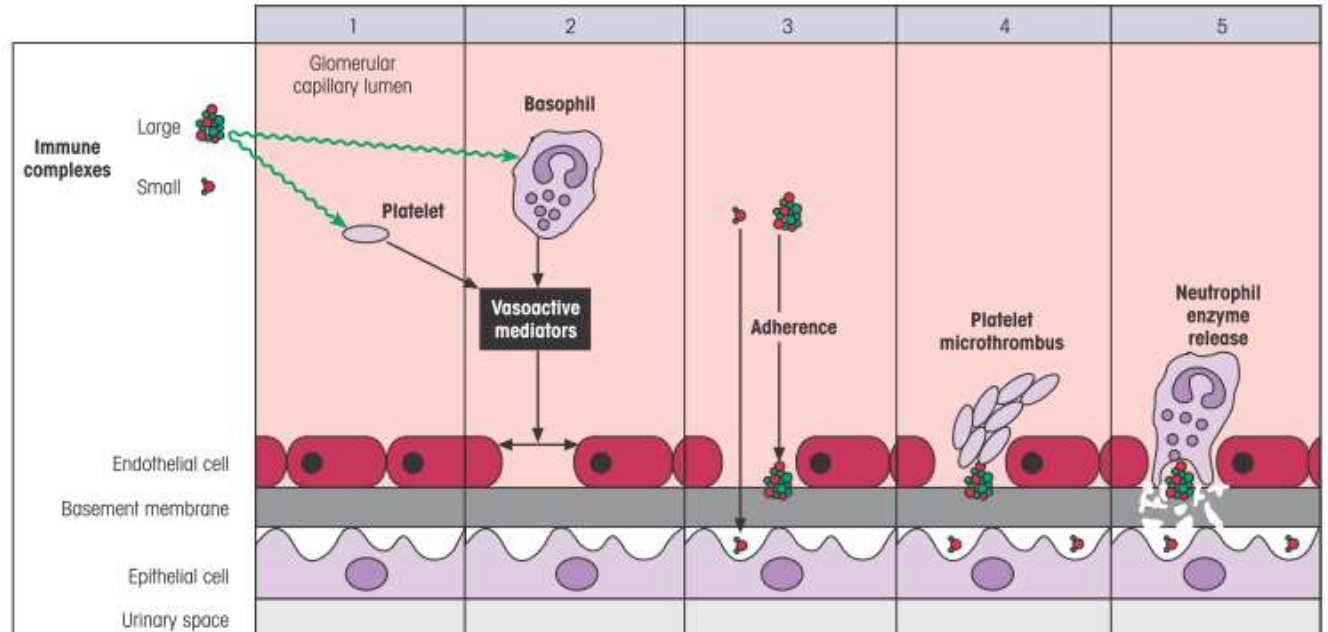
Microscopía óptica



Inmunofluorescencia

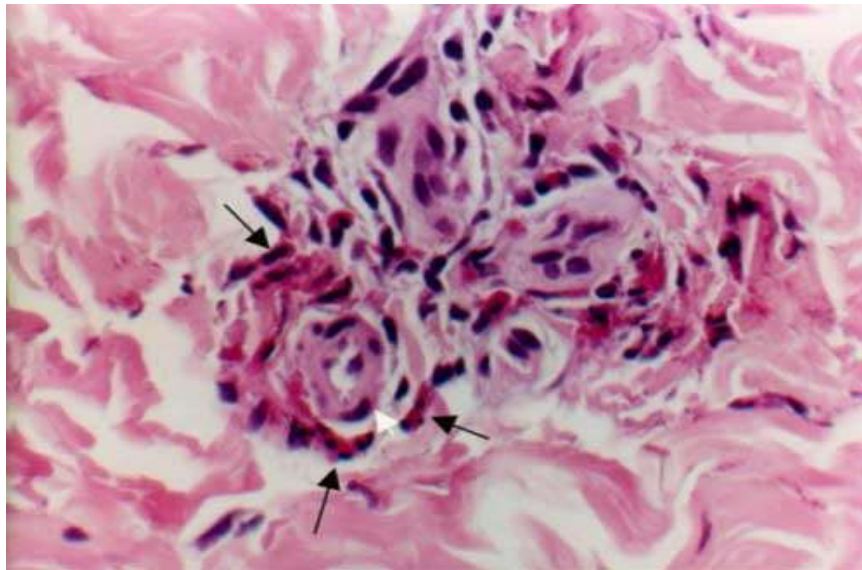


Vasculitis secundaria a depósito de CI

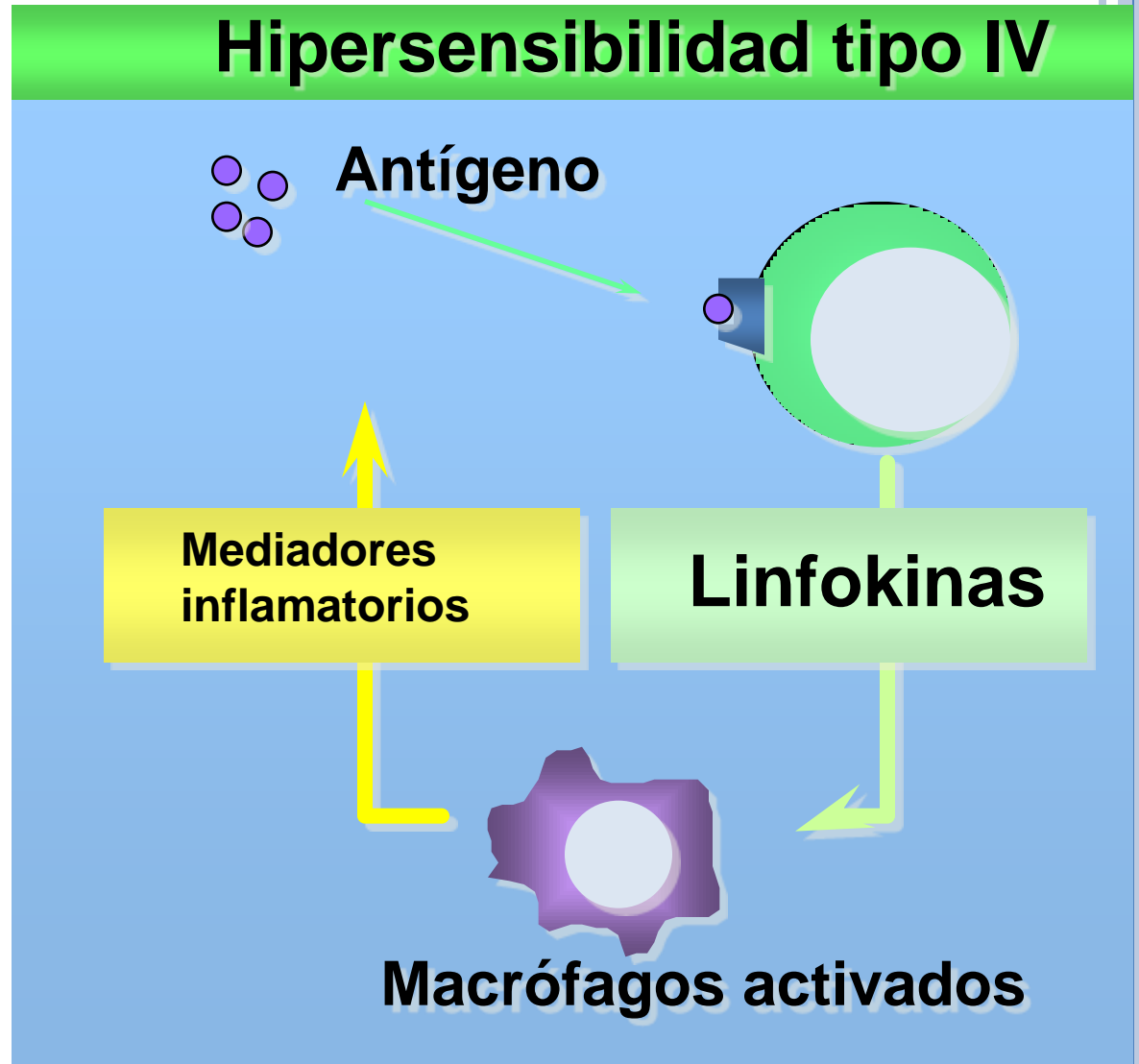


Enfermedades mediadas por inmunocomplejos

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

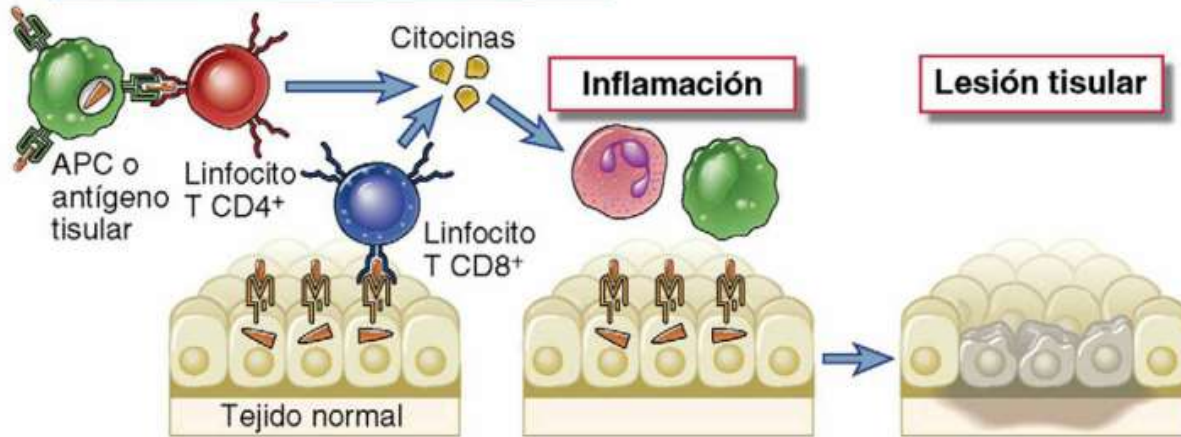


PPD



Mecanismos de las enfermedades mediadas por linfocitos T

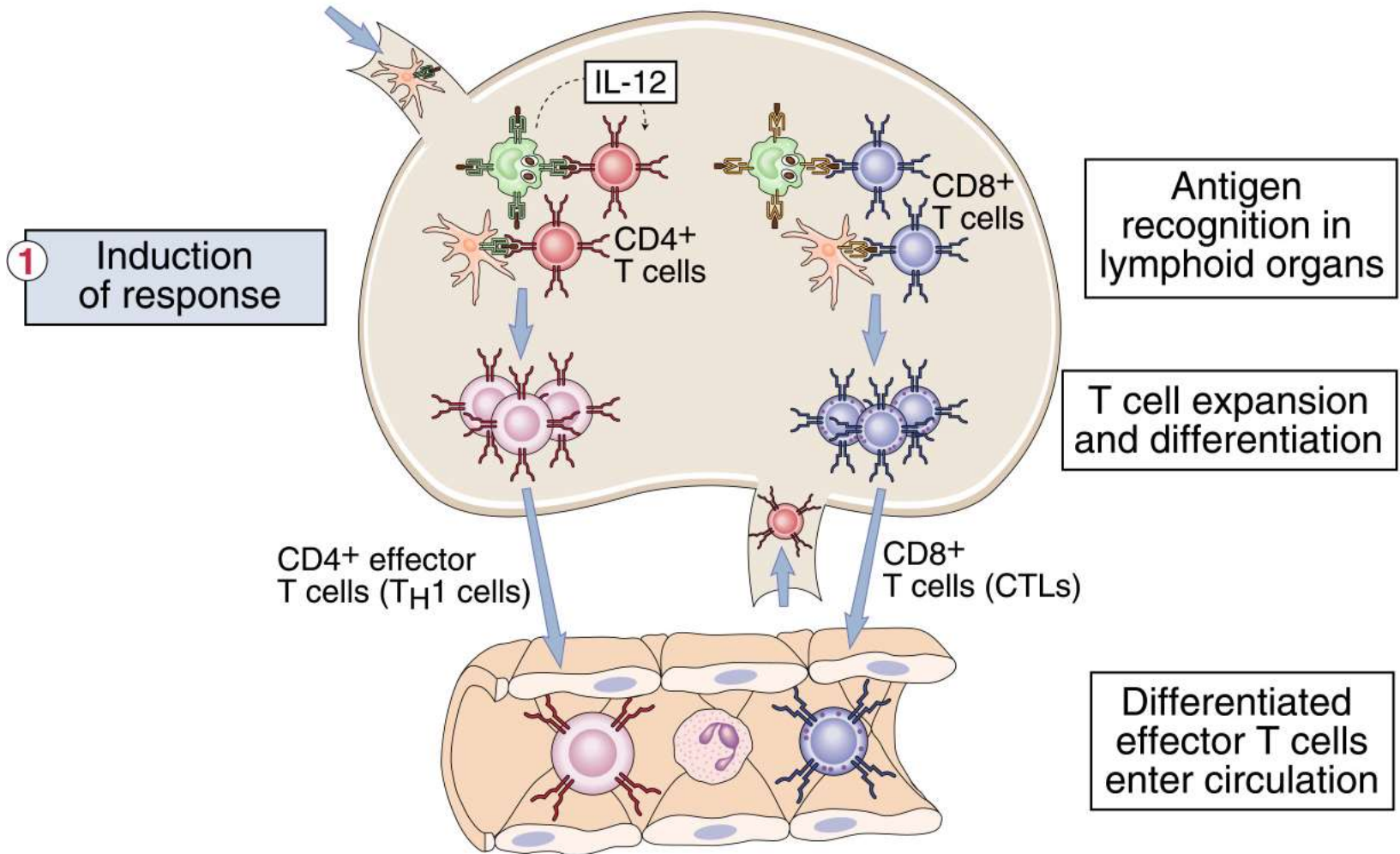
A Inflamación mediada por citocinas



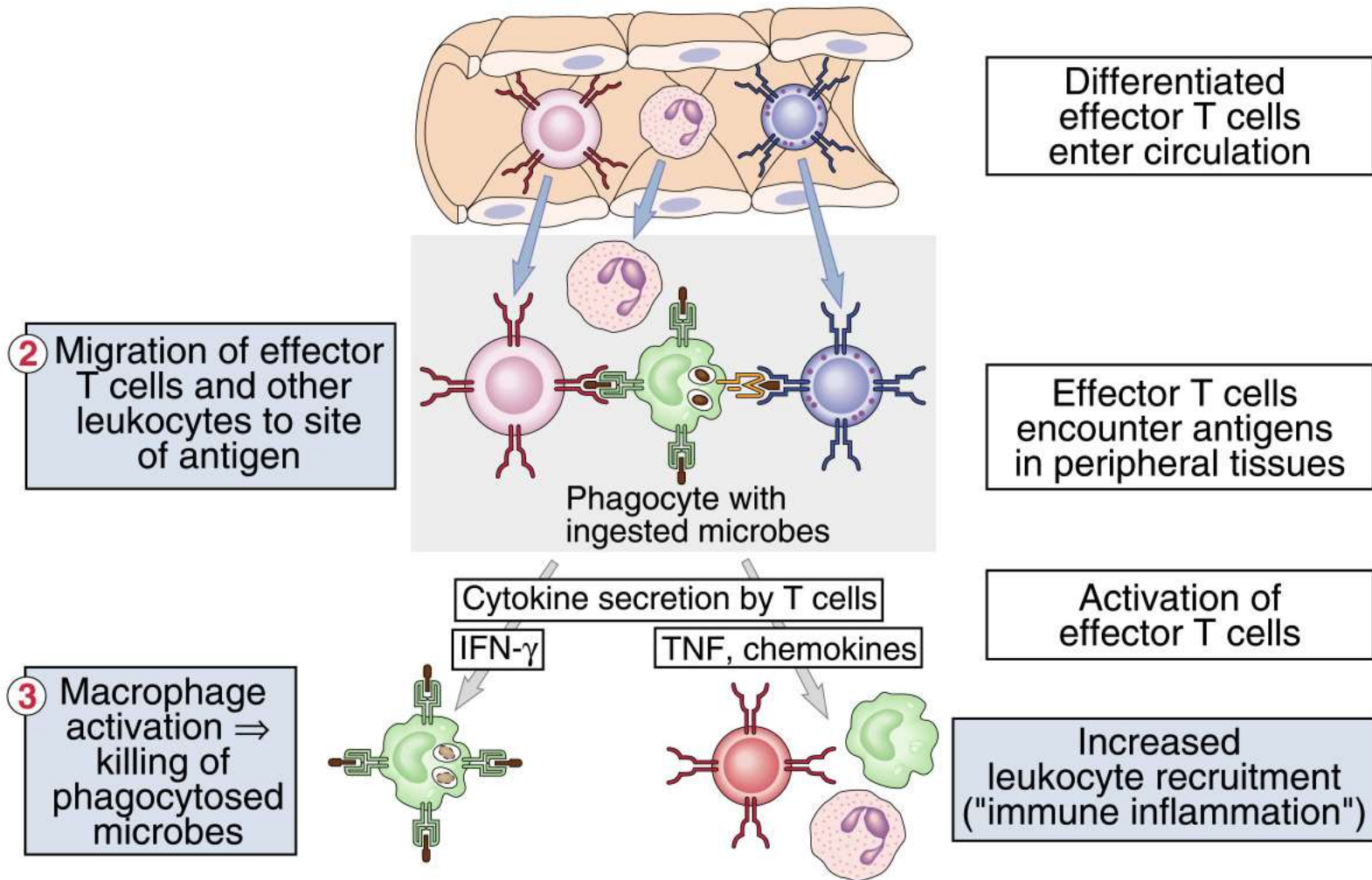
B Citotoxicidad mediada por linfocitos T



Hipersensibilidad tipo IV



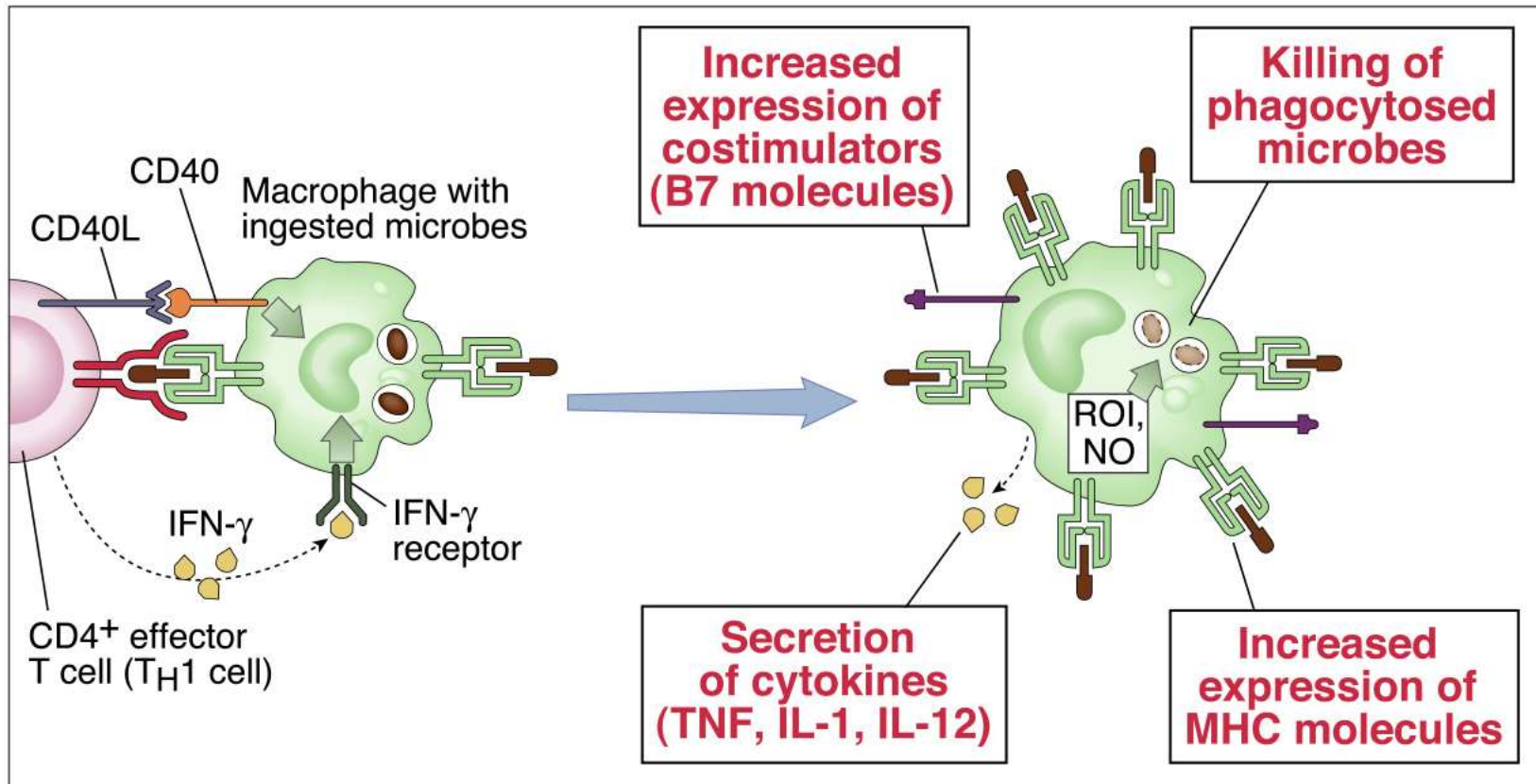
Hipersensibilidad tipo IV



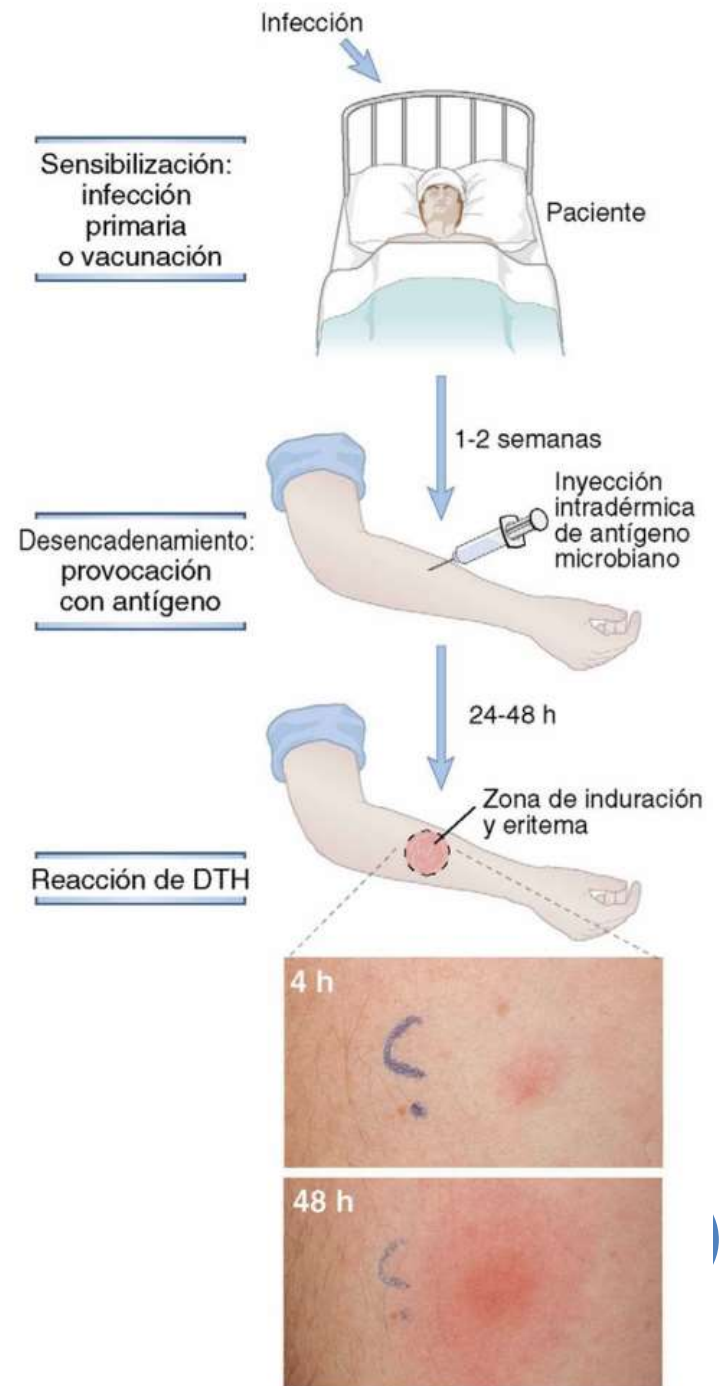
Activación de macrófagos

Activation of macrophages

Responses of activated macrophages



Hipersensibilidad tipo IV



Hipersensibilidad tipo IV

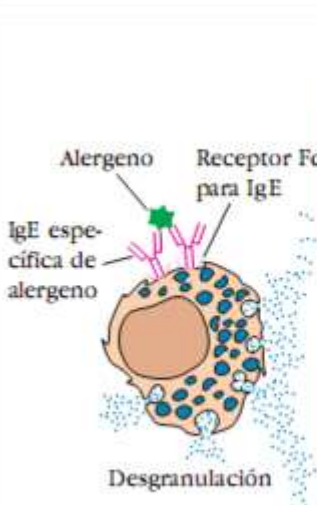

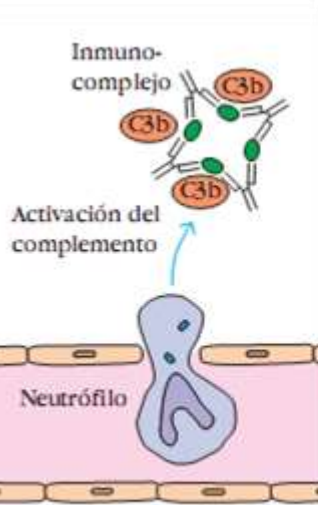
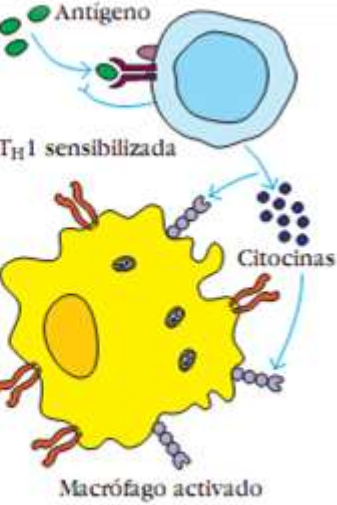
TABLE 18-4 T Cell–Mediated Diseases

Disease	Specificity of Pathogenic T Cells	Principal Mechanisms of Tissue Injury
Rheumatoid arthritis	Collagen? Citrullinated 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>

Word cloud illustrating concepts related to autoimmune diseases. The central text reads "hiper sensibilidad" (hyper sensitivity) and "enfermedades autoinmunitarias" (autoimmune diseases). Other prominent words include "antígenos" (antigens), "anticuerpos" (antibodies), "inmunitarias" (immune), "ambientales" (environmental), "respuesta" (response), "tejidos" (tissues), "inmunidad" (immunity), "genética" (genetic), "enfermedad" (disease), "lesiones" (lesions), "infecciones" (infections), "inmunitario" (immune), "IgM", "IgE", "IgG", "trastornos" (disorders), "linfocitos" (lymphocytes), "anfitrión" (host), "crónicas" (chronic), "estos" (these), "más" (more), "que" (than), "son" (are), "inmunitarias" (immune), "ambientales" (environmental), "predisposición" (predisposition), "producen" (produce), "reacciones" (reactions), "comensales" (commensal), "microbianos" (microbial), "inadecuada" (inadequate), "persistentes" (persistent), "normal" (normal), "sujetos" (subjects), "frecuentes" (frequent), "inflamación" (inflammation), "autoinmunes" (autoimmune), "diferentes" (different), "habitualmente" (usually), "microorganismos" (microorganisms), "eliminar" (eliminate), "población" (population), "medicina" (medicine), "importante" (important), "causan" (cause), "tisular" (tissue), "beneficiosa" (beneficial), "causas" (causes), "afectan" (affect), "llaman" (call), "sustancias" (substances), "microbios" (microbes), "normalmente" (usually), "Reacciones" (reactions), "intestino" (intestine), "inmunidad" (immunity), "sensibilidad" (sensitivity), "infecciones" (infections), "inmunitario" (immune), "formas" (forms), "trastornos" (disorders), "linfocitos" (lymphocytes), "anfitrión" (host), "crónicas" (chronic), "estos" (these), "más" (more), "que" (than), "son" (are), "inmunitarias" (immune), "ambientales" (environmental), "predisposición" (predisposition), "producen" (produce), "reacciones" (reactions), "comensales" (commensal), "microbianos" (microbial), "inadecuada" (inadequate), "persistentes" (persistent), "normal" (normal), "sujetos" (subjects), "frecuentes" (frequent), "inflamación" (inflammation), "autoinmunes" (autoimmune), "diferentes" (different), "habitualmente" (usually), "microorganismos" (microorganisms), "eliminar" (eliminate), "población" (population), "medicina" (medicine), "importante" (important), "causan" (cause), "tisular" (tissue), "beneficiosa" (beneficial), "causas" (causes), "afectan" (affect), "llaman" (call), "sustancias" (substances), "microbios" (microbes), "normalmente" (usually), "Reacciones" (reactions), "intestino" (intestine), "inmunidad" (immunity), "sensibilidad" (sensitivity), "infecciones" (infections), "inmunitario" (immune), "formas" (forms), "trastornos" (disorders), "linfocitos" (lymphocytes), "anfitrión" (host), "crónicas" (chronic), "estos" (these), "más" (more), "que" (than), "son" (are), "inmunitarias" (immune), "ambientales" (environmental), "predisposición" (predisposition), "producen" (produce), "reacciones" (reactions), "comensales" (commensal), "microbianos" (microbial), "inadecuada" (inadequate), "persistentes" (persistent), "normal" (normal), "sujetos" (subjects), "frecuentes" (frequent), "inflamación" (inflammation), "autoinmunes" (autoimmune), "diferentes" (different), "habitualmente" (usually), "microorganismos" (microorganisms).