

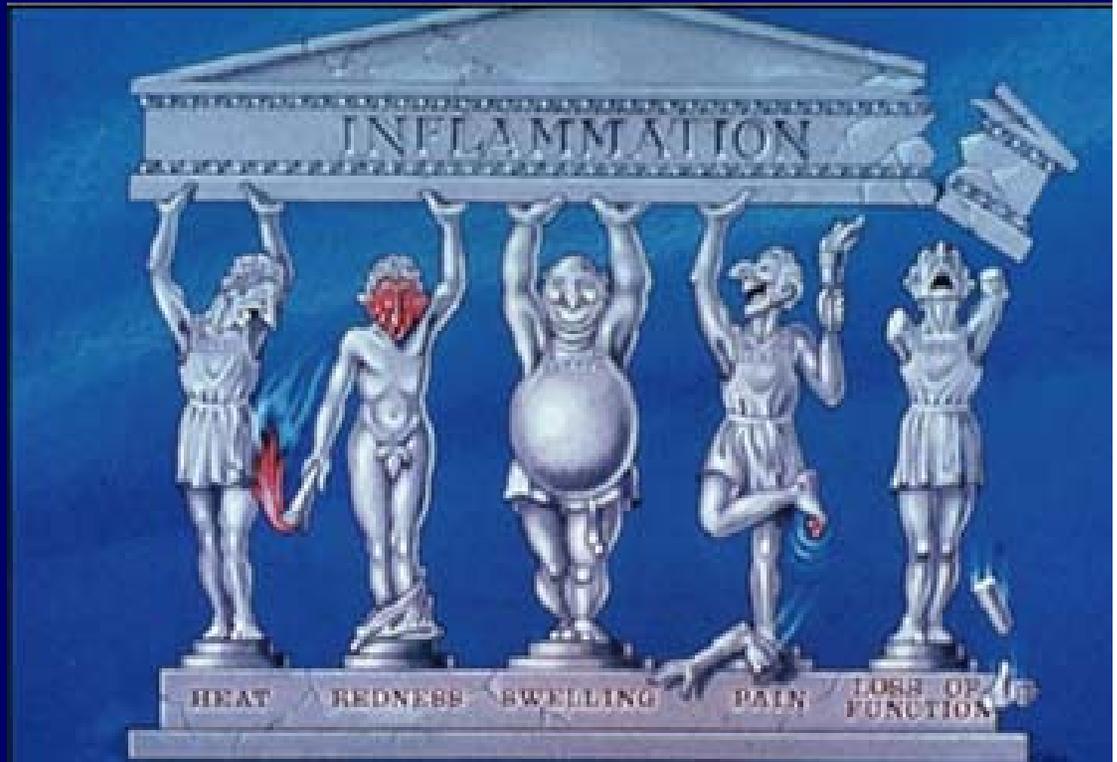
Mecanismos de daño tisular mediados por la respuesta inmune

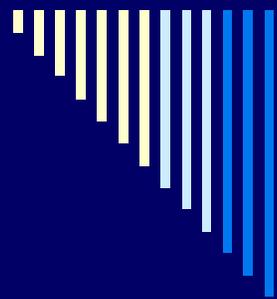
Med. Dánely Velázquez A.

IDIC-ULA

Inflamación: consecuencias de la respuesta inmune

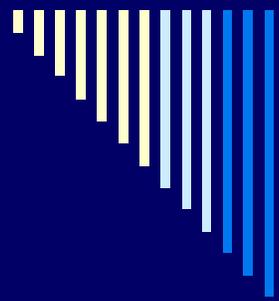
- Respuesta biológica de defensa ante el daño, infección o cambio en la homeóstasis tisular. Puede ocurrir en cualquier parte del organismo. Signos clásicos de Celsus: calor, rubor, dolor, edema.
- Toda respuesta inmunológica lleva consigo una respuesta inflamatoria de intensidad y duración variables.





Hipersensibilidad

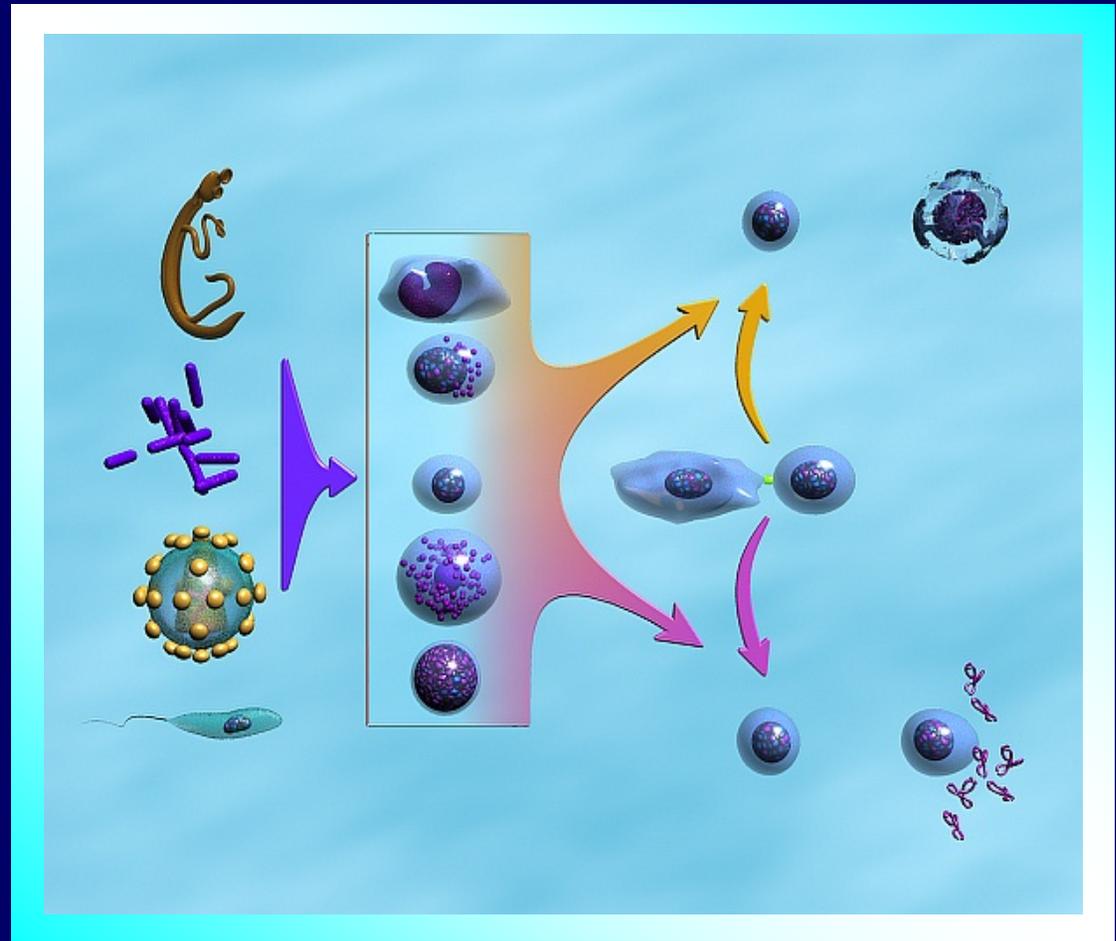
- Trastornos provocados por la respuesta inmune que requieren de sensibilización previa
- Fracaso de autotolerancia, autoinmunidad: tipo de hipersensibilidad
- Enfermedades heterogéneas desde el punto de vista clínico determinadas por:
 - Tipo de respuesta inmune y
 - Naturaleza y localización del antígeno



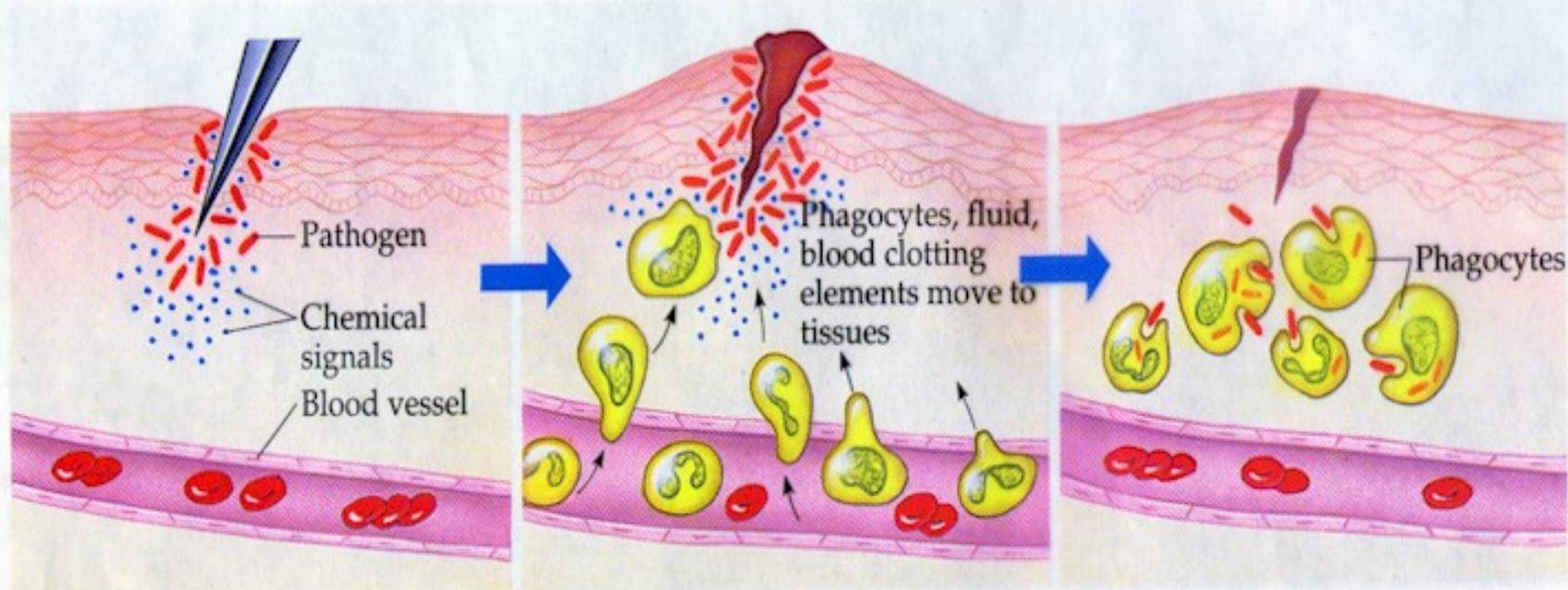
Inflamación

Células inflamatorias

- Neutrófilos
- Eosinófilos
- Basófilos
- Plaquetas
- Linfocitos
- Mastocitos
- Macrófagos



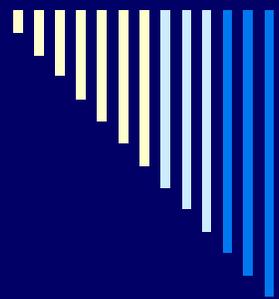
Eventos inespecíficos en la respuesta inflamatoria



① Tissue injury; release of chemical signals (histamine, prostaglandins).

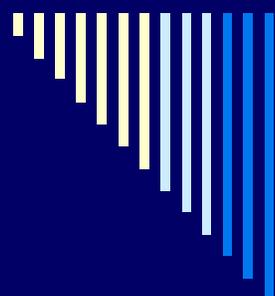
② Vasodilation (increased blood flow); increased vessel permeability; phagocyte migration.

③ Phagocytes (macrophages and neutrophils) consume pathogens and cell debris; tissue heals.



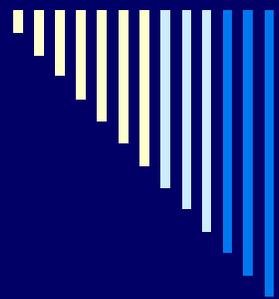
Mediadores de la respuesta inflamatoria

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



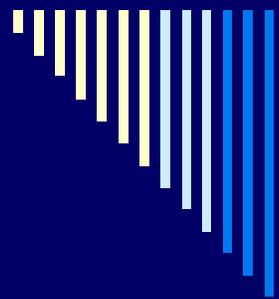
Clasificación de Gell y Coombs

Hipersensibilidad	Componente inmunológico	Mecanismos efectores	Antígeno
Tipo I	IgE	mastocitos, basófilos y mediadores solubles producidos por estas células	proteínas solubles, generalmente de bajo peso molecular; reciben el nombre de <u>alergenos</u>
Tipo II	IgG, (ocasionalmente IgM)	complemento, ADCC	antígenos tisulares o celulares de superficie
Tipo III	inmunocomplejos insolubles	complemento, ADCC, reclutamiento de células inflamatorias	polisacáridos bacterianos, proteínas
Tipo IV	linfocitos T (Th1) y citoquinas pro-inflamatorias secretadas	macrófagos activados	componentes del veneno de insectos o plantas, metales (Ni), látex



Validez de la Clasificación de Gell y Coombs

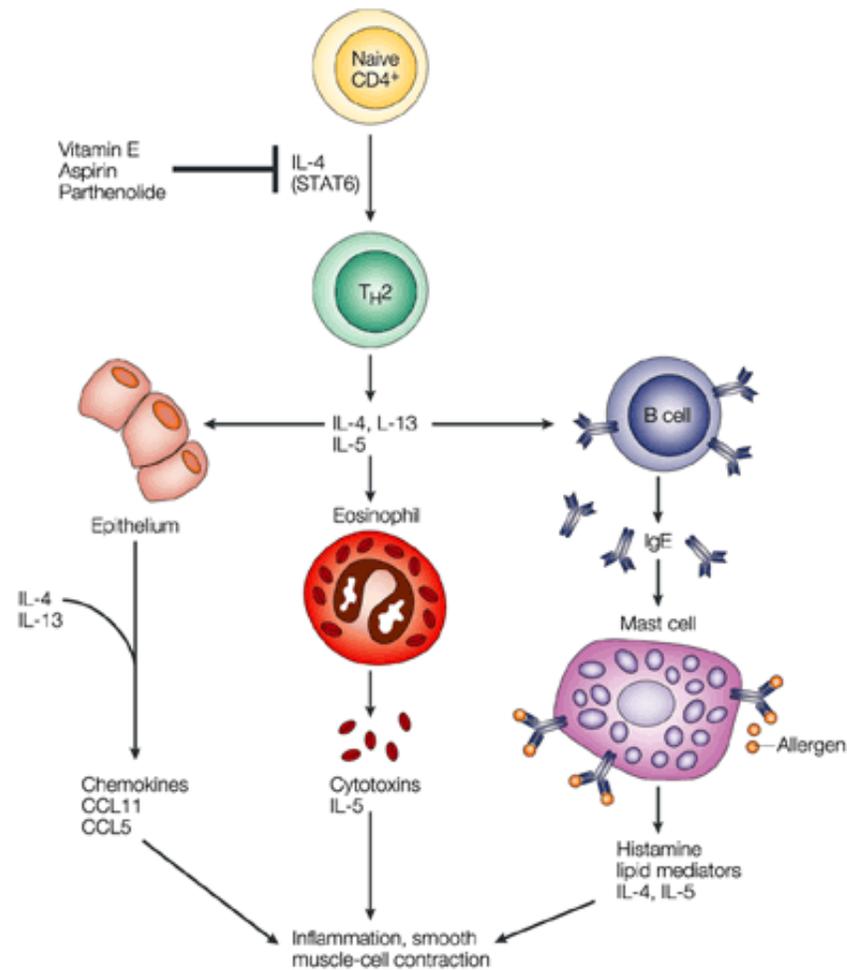
- Solo un número reducido de alergia inducida por drogas entra en esta clasificación
 - Reacciones pseudoalérgicas
 - Reacciones mediadas por anticuerpos
 - Reacciones mediadas por células
- No existe un mecanismo único de producción de las reacciones de hipersensibilidad



Enfermedades pseudoalérgicas: mecanismos patogénicos

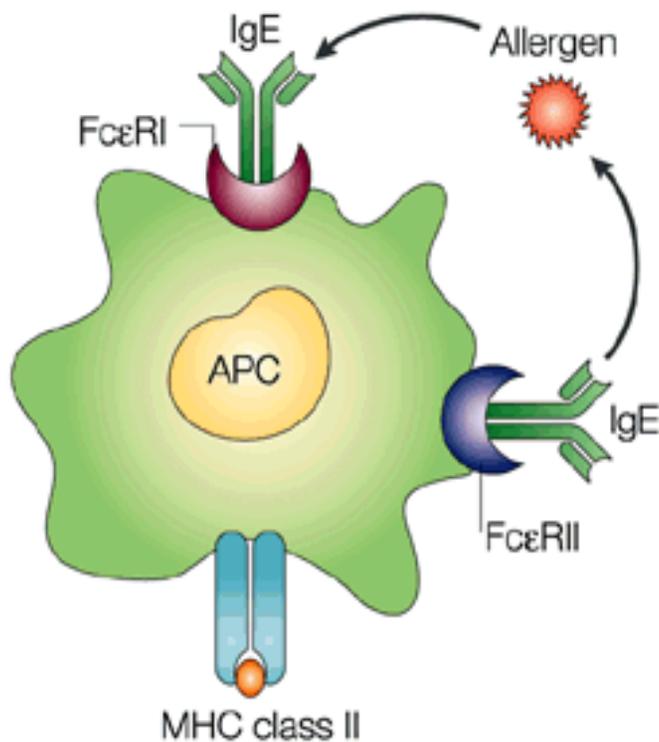
- Enfermedades de hipersensibilidad inmediata inducidas por drogas
- No mediadas por IgE. Producen degranulación directa de los mastocitos y activan el complemento, exceso de anafilotoxinas en sangre
 - 1- Agentes de contraste y preparados endovenosos en liposomas
 - 2-Infusiones líquidas que contienen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

Hipersensibilidad Tipo I

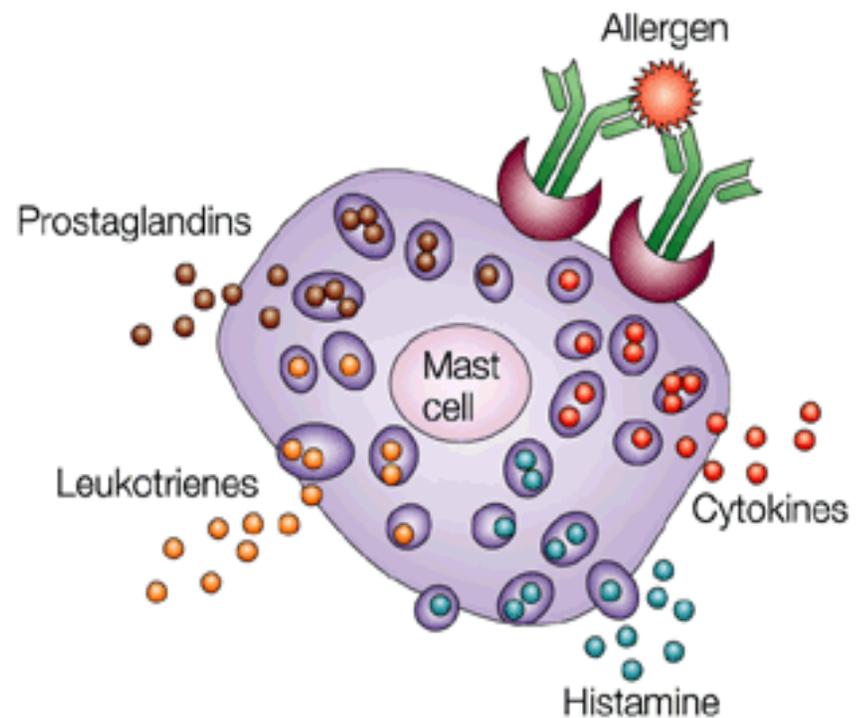


Hipersensibilidad Tipo I

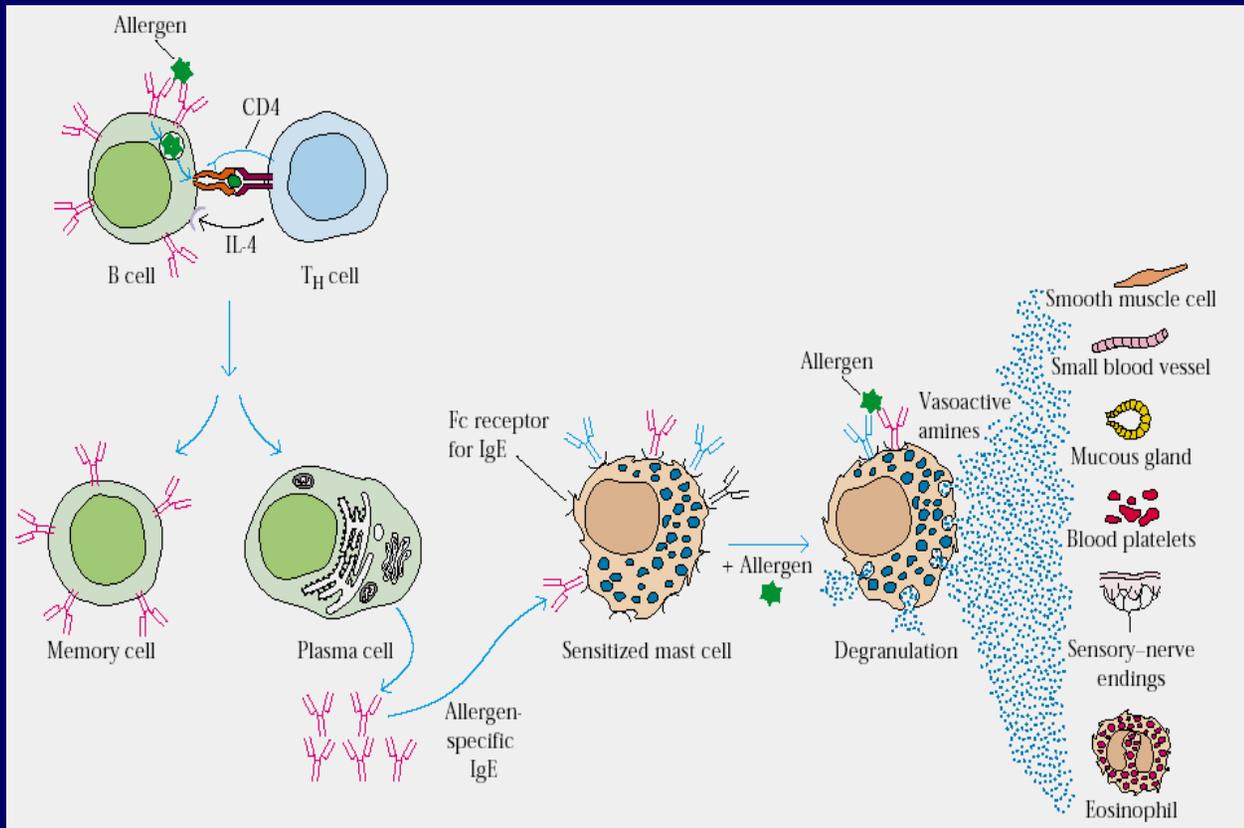
a Internalization



b Degranulation and release



Hipersensibilidad Tipo I



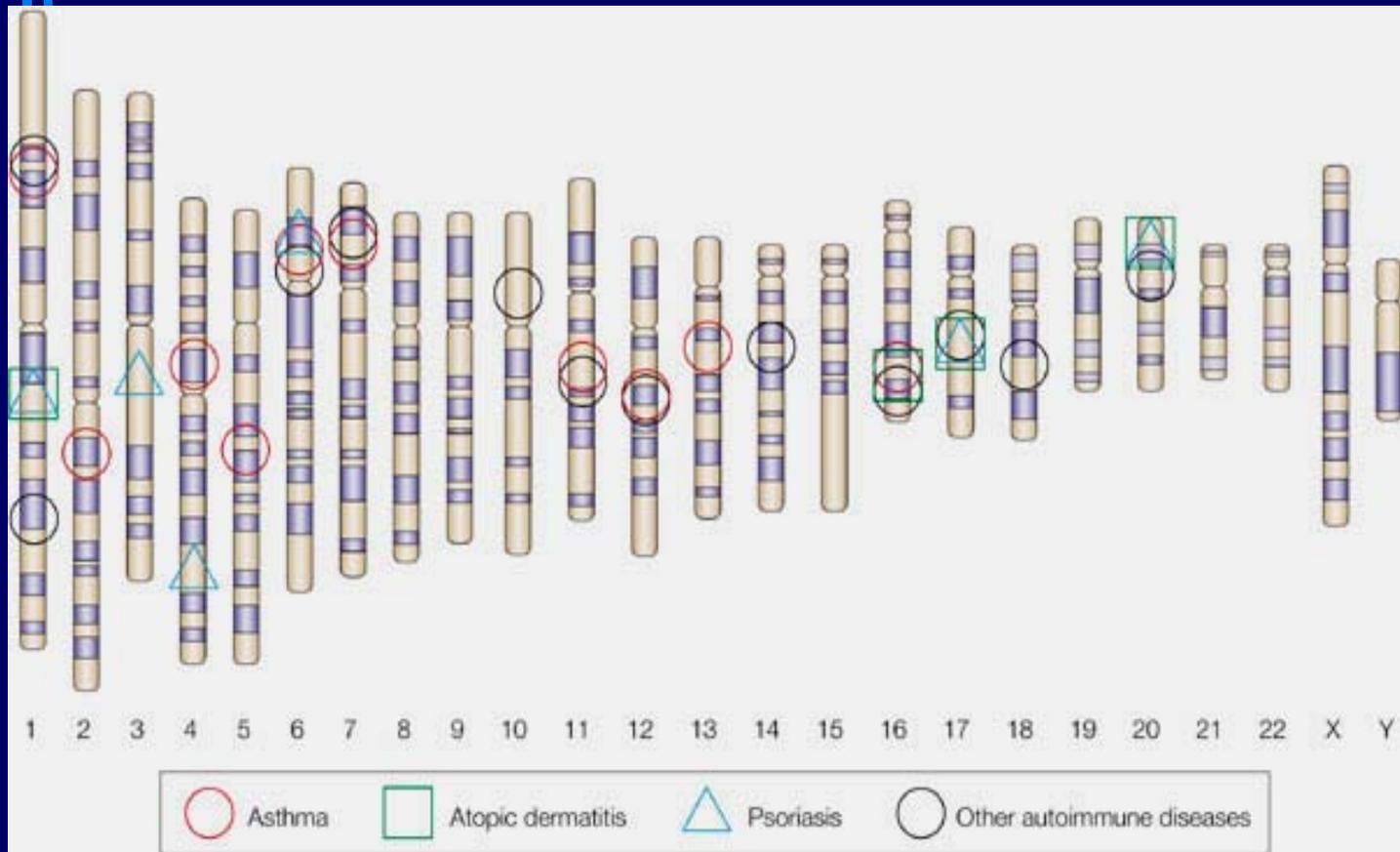
□ Mediadores tempranos:

- histamina
- TNF- α
- Proteasas

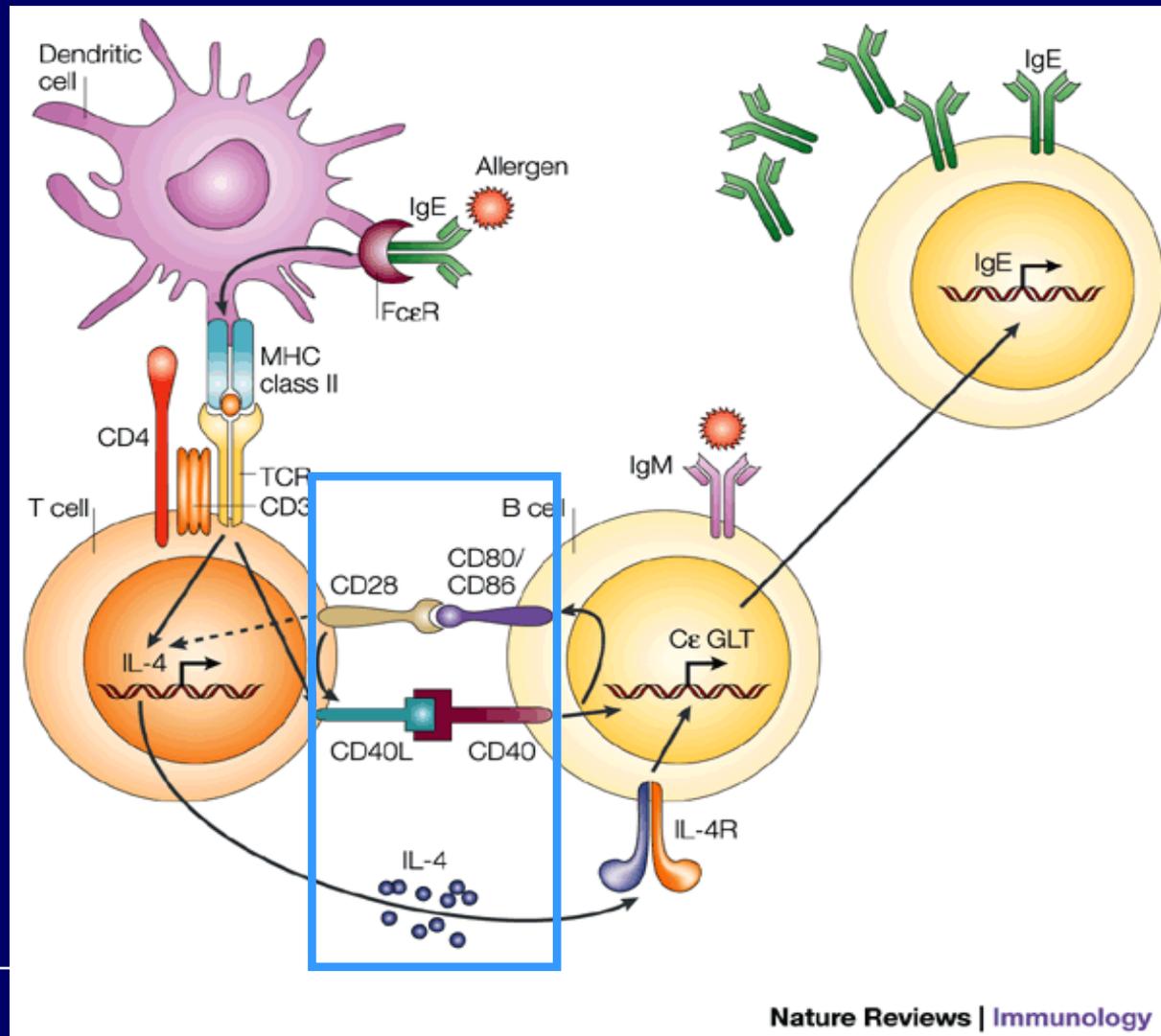
□ Mediadores tardíos:

- quemoquinas
- factores activ. de plaquetas
- Citoquinas: IL-4, IL5, IL9, IL13
- Leucotrienos

Hipersensibilidad Tipo I. Predisposición genética



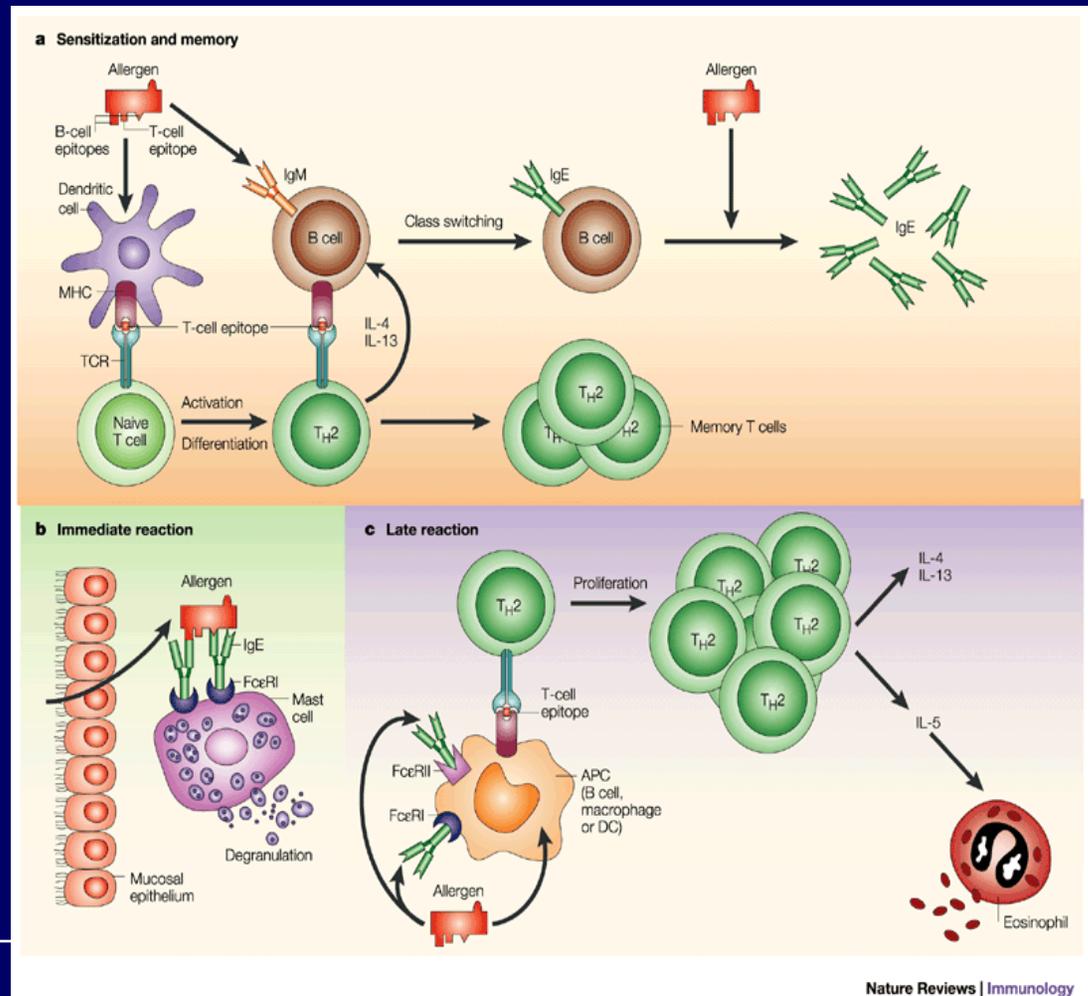
Hipersensibilidad Tipo I

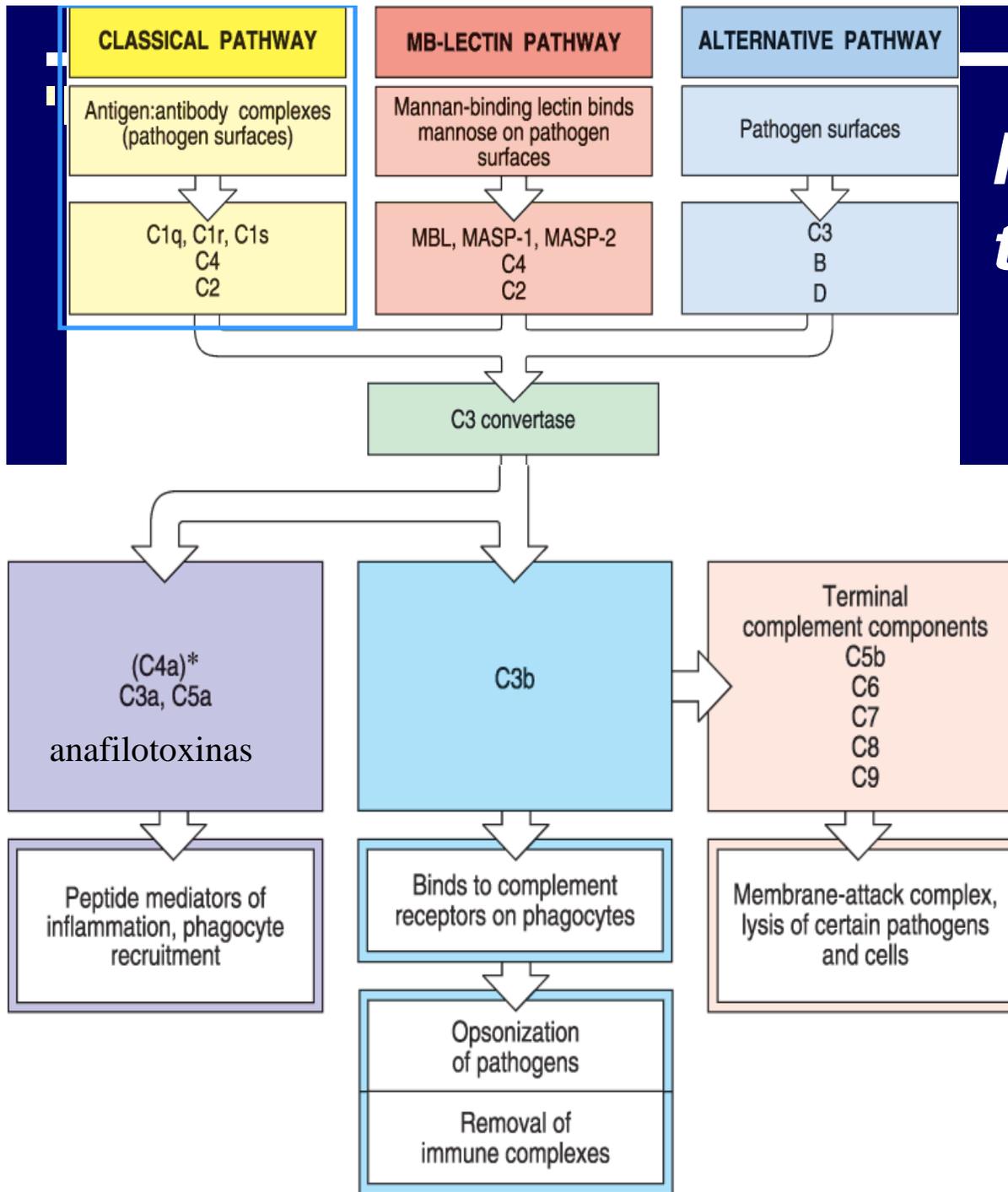


Hipersensibilidad inmediata

IL5

- Inhibe la apoptosis de los eosinófilos
- Aumenta la adhesión al endotelio vascular
- Disminuye el umbral de estimulación

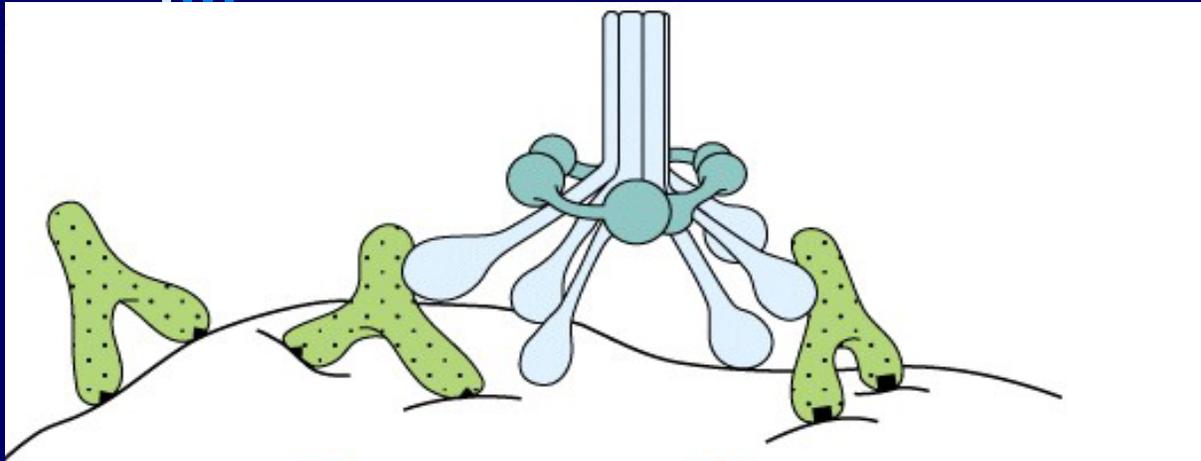




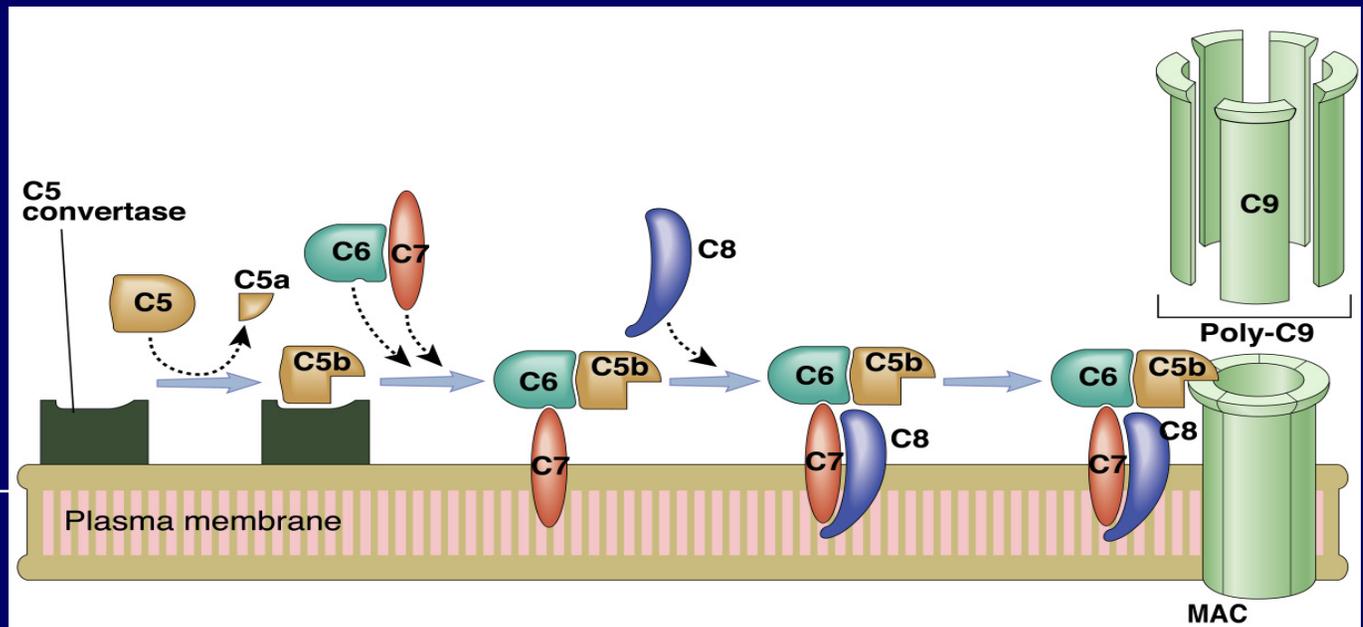
Hipersensibilidad tipo II

- Involucra la destrucción de células mediada por anticuerpos

Hipersensibilidad tipo II

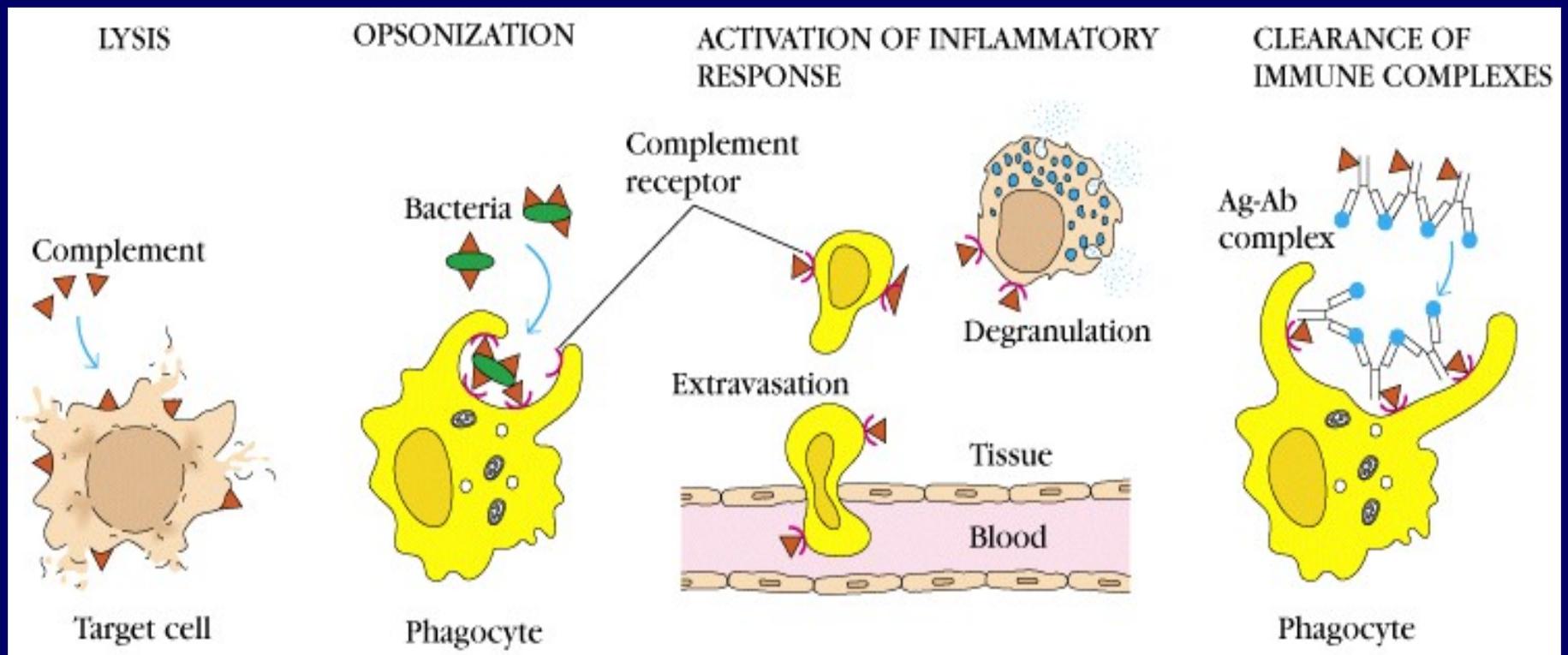


Formación del complejo de ataque de membrana (MAC)



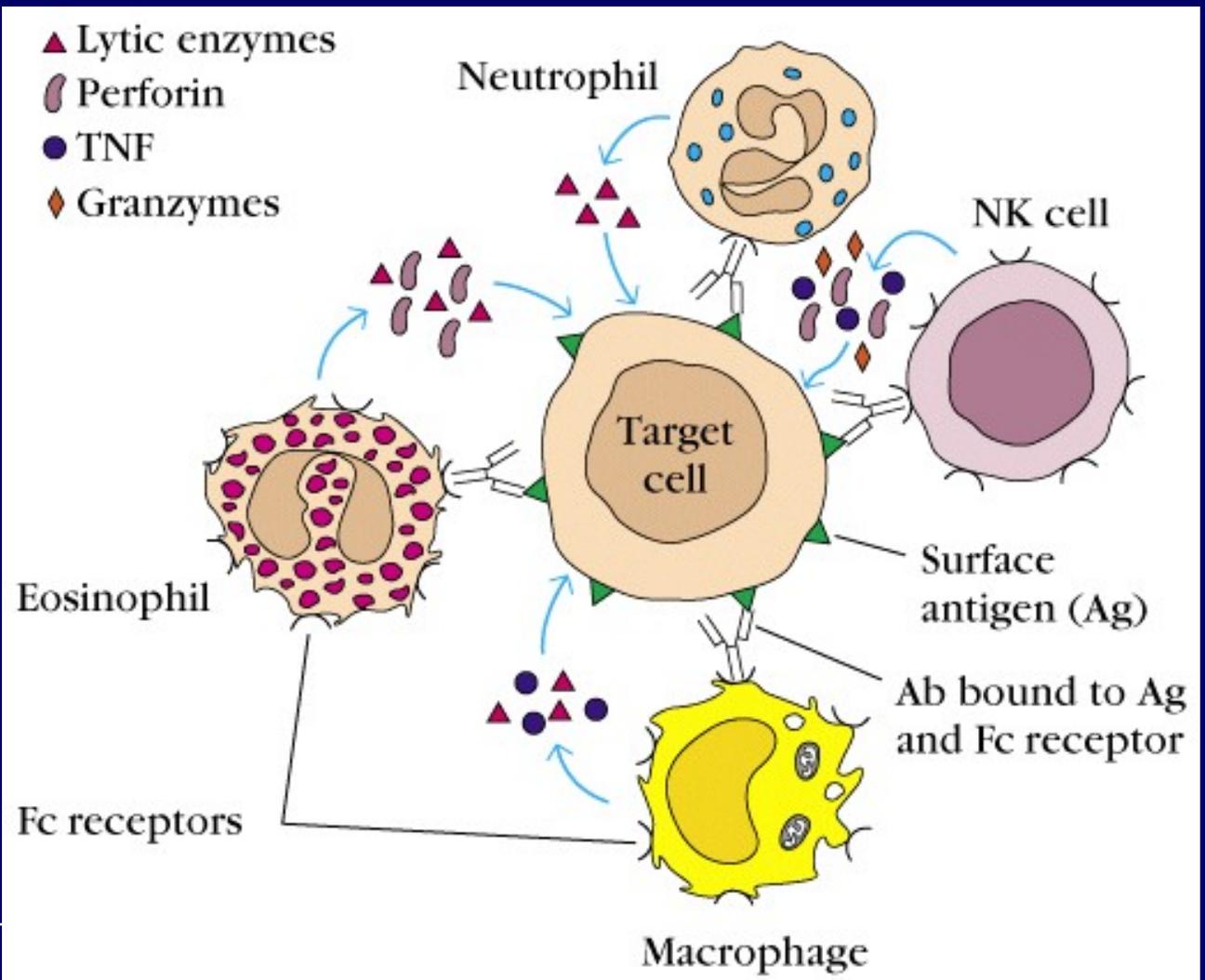
Hipersensibilidad tipo II

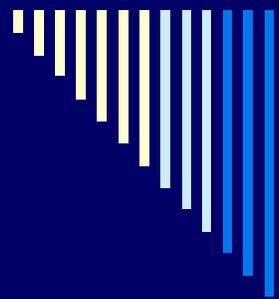
Funciones biológicas del complemento



Hipersensibilidad tipo II

Citotoxicidad
mediada por
células
dependiente
de anticuerpos
(ADCC)

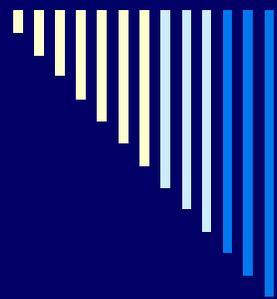




Hipersensibilidad tipo II

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)



Hipersensibilidad tipo II

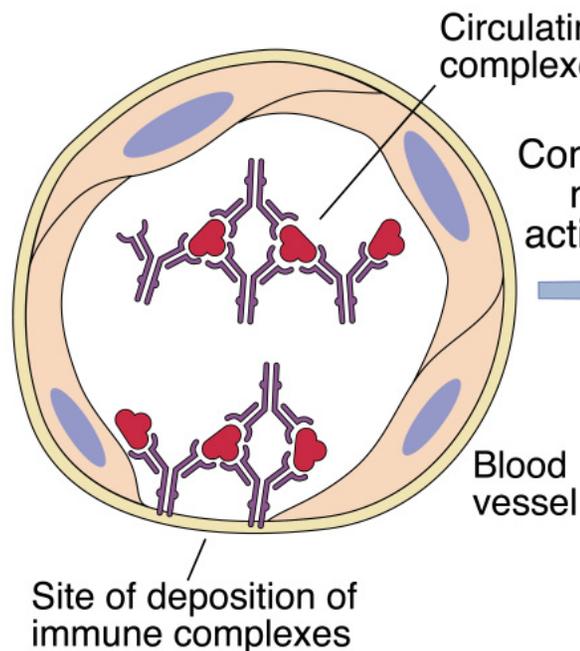
Enfermedades mediadas por anticuerpos citotóxicos

- 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

Hipersensibilidad tipo III

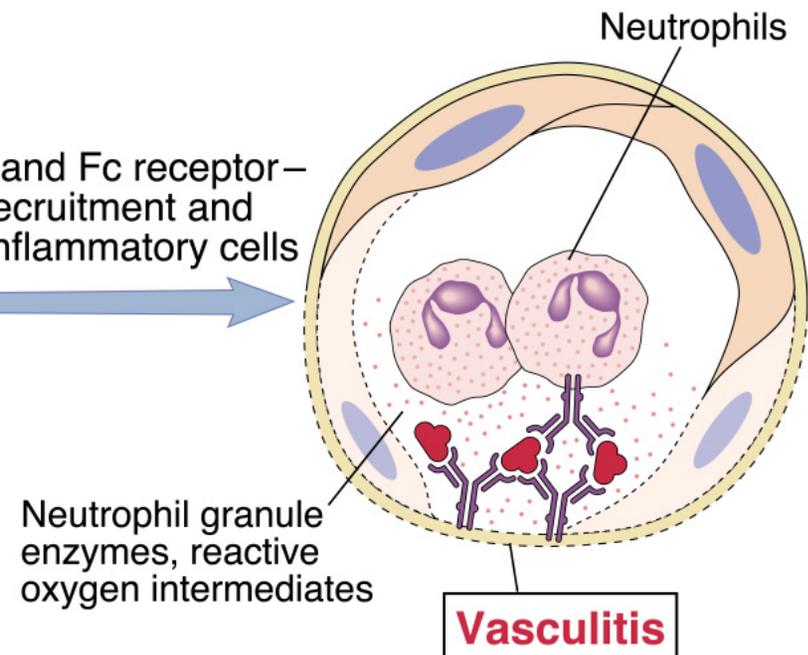
Immune complex-mediated tissue injury

Mechanism of antibody deposition

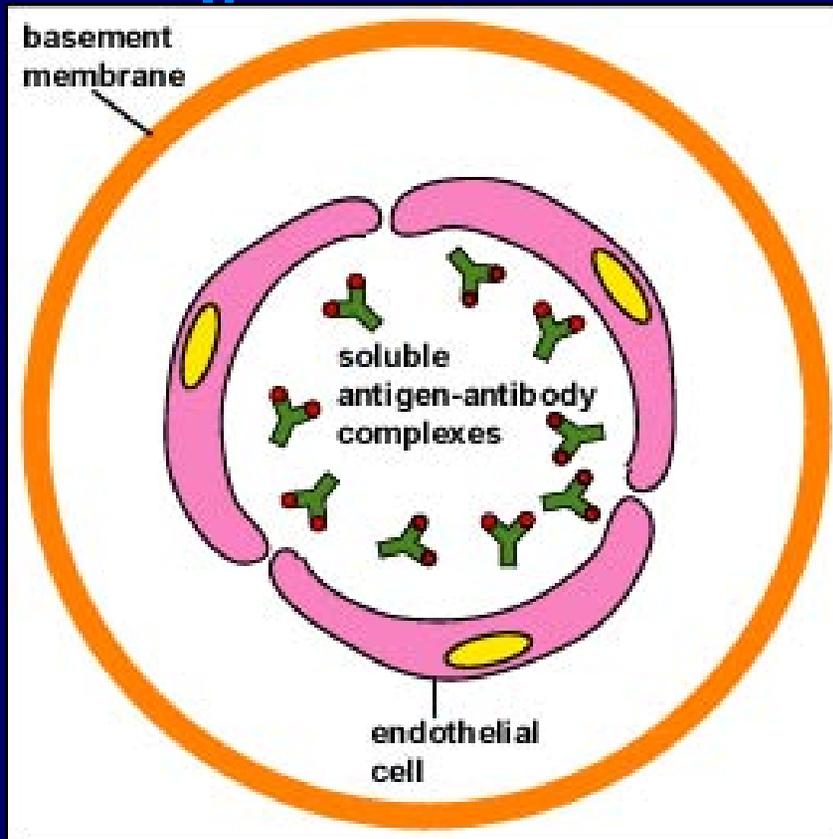


Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells

Effector mechanisms of tissue injury



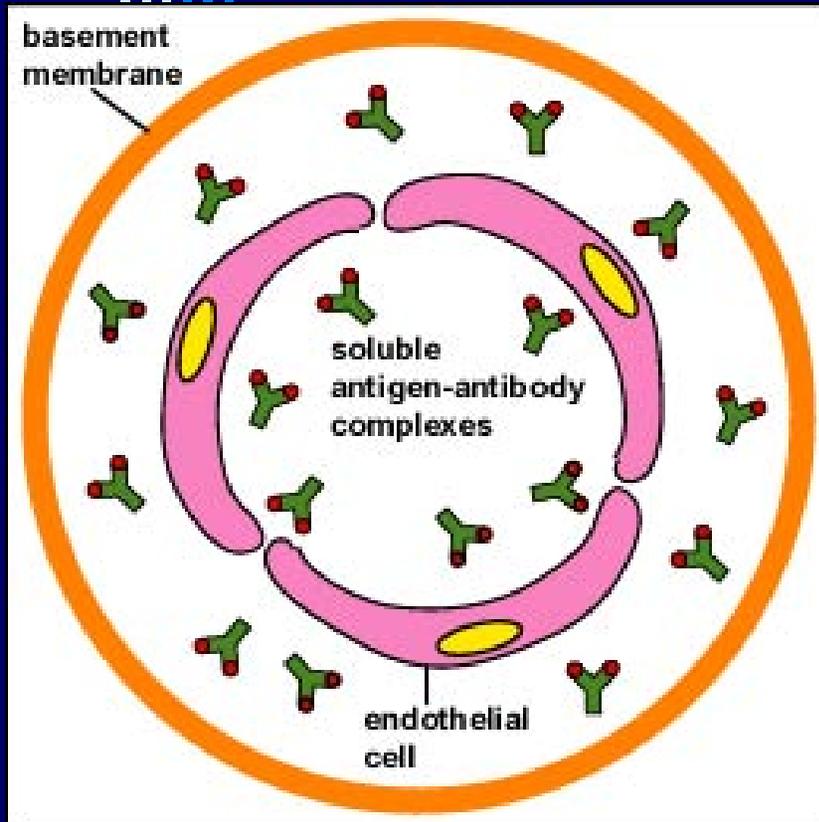
Hipersensibilidad tipo III



Etapa 1

Se forma una gran cantidad de complejos antígeno-anticuerpo en sangre y no pueden ser completamente eliminados por los macrófagos

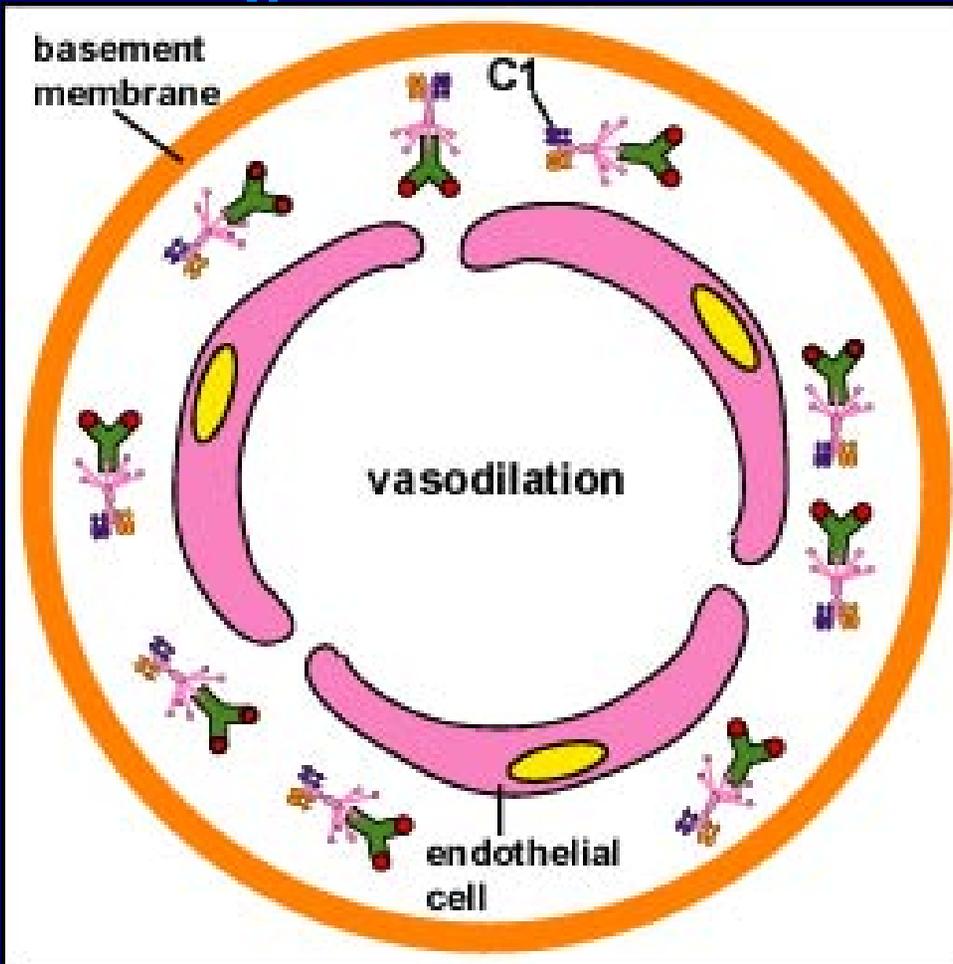
Hipersensibilidad tipo III



Etapa 2

Los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en el lecho capilar entre las células endoteliales y la membrana basal.

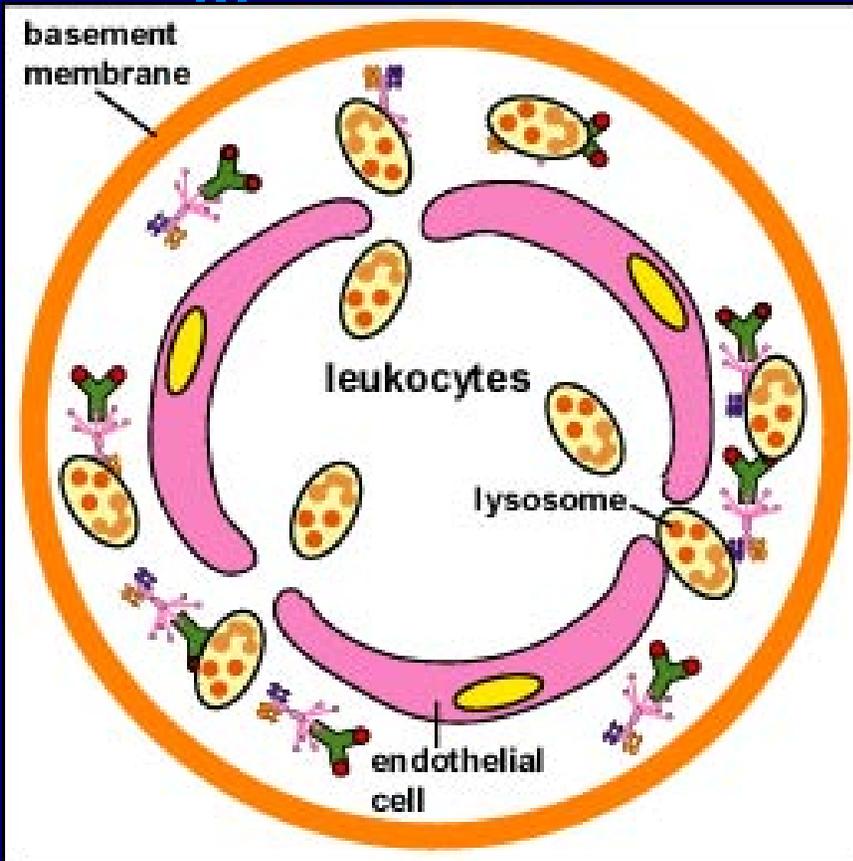
Hipersensibilidad tipo III



Etapa 3

Los complejos antígeno-anticuerpo activan el sistema complemento por la vía clásica produciendo vasodilatación.

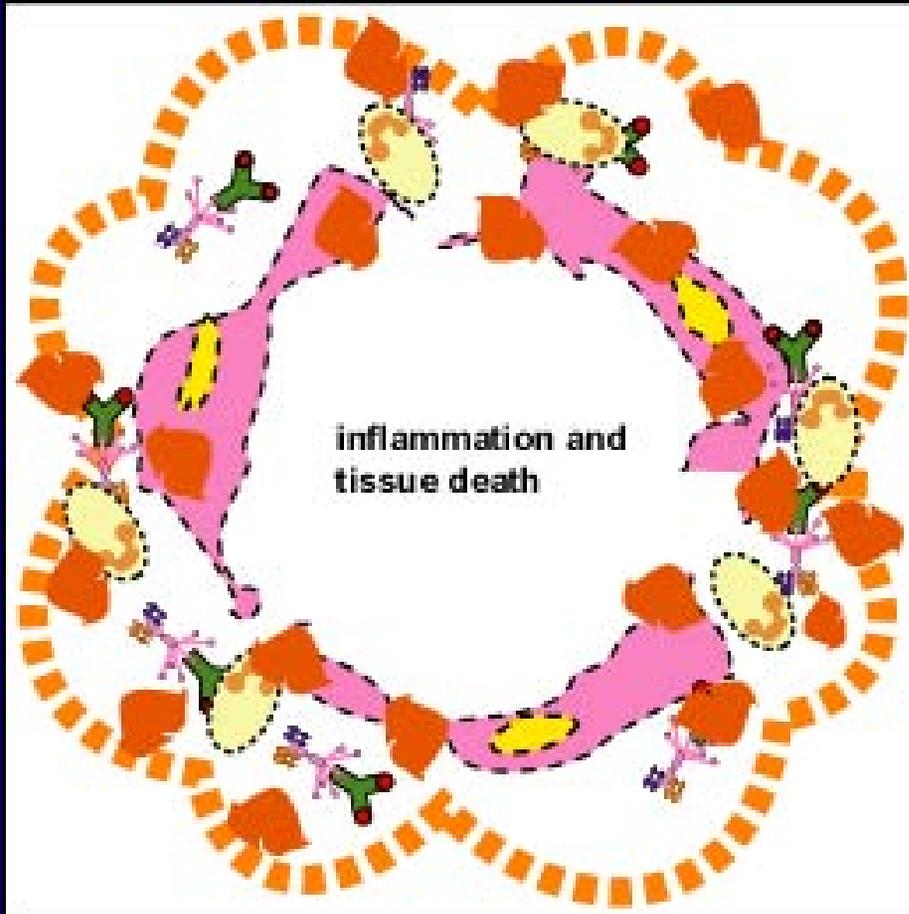
Hipersensibilidad tipo III



Etapa 4

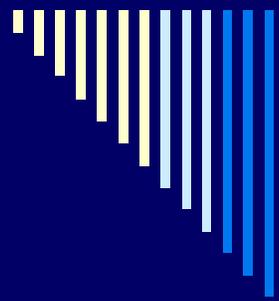
Las proteínas del complemento y los complejos antígeno-anticuerpo atraen leucocitos al sitio de lesión

Hipersensibilidad tipo III



Etapa 5

Los leucocitos descargan sus mediadores de lisis y promueven masivamente la inflamación local. Esto puede producir daño de tejido y hemorragia.

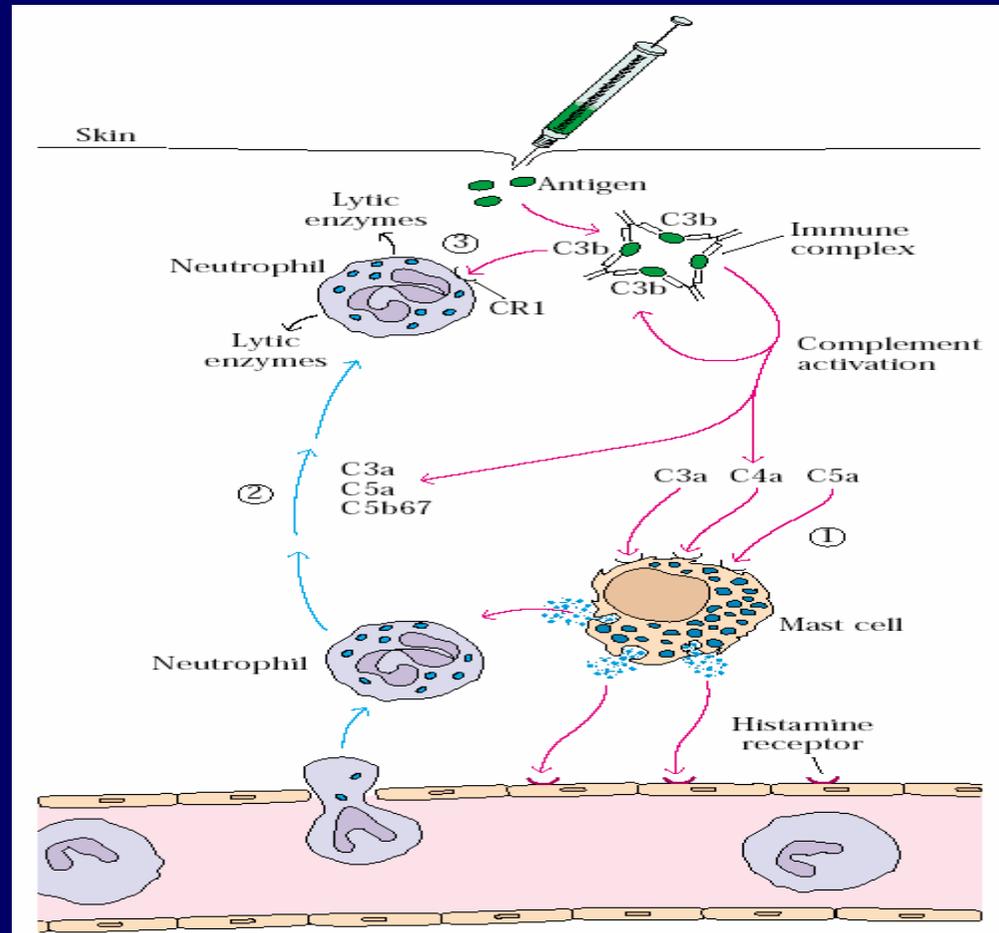


Hipersensibilidad tipo III

- Reacciones locales:
 - Reacción de Arthur
- Enfermedades autoinmunes:
 - LES
 - Artritis reumatoidea
 - Síndrome de Goodpasture
- Reacciones a drogas
 - Alergias a penicilinas y sulfonidas
- Enfermedades infecciosas
 - Glomerulonefritis post-estreptocócica
 - Meningitis
 - Hepatitis
 - Mononucleosis
 - Malaria
 - Tripanosomiasis

Hipersensibilidad tipo III

- Reacción de Arthus:
- Activación del complemento iniciado por la respuesta inmune



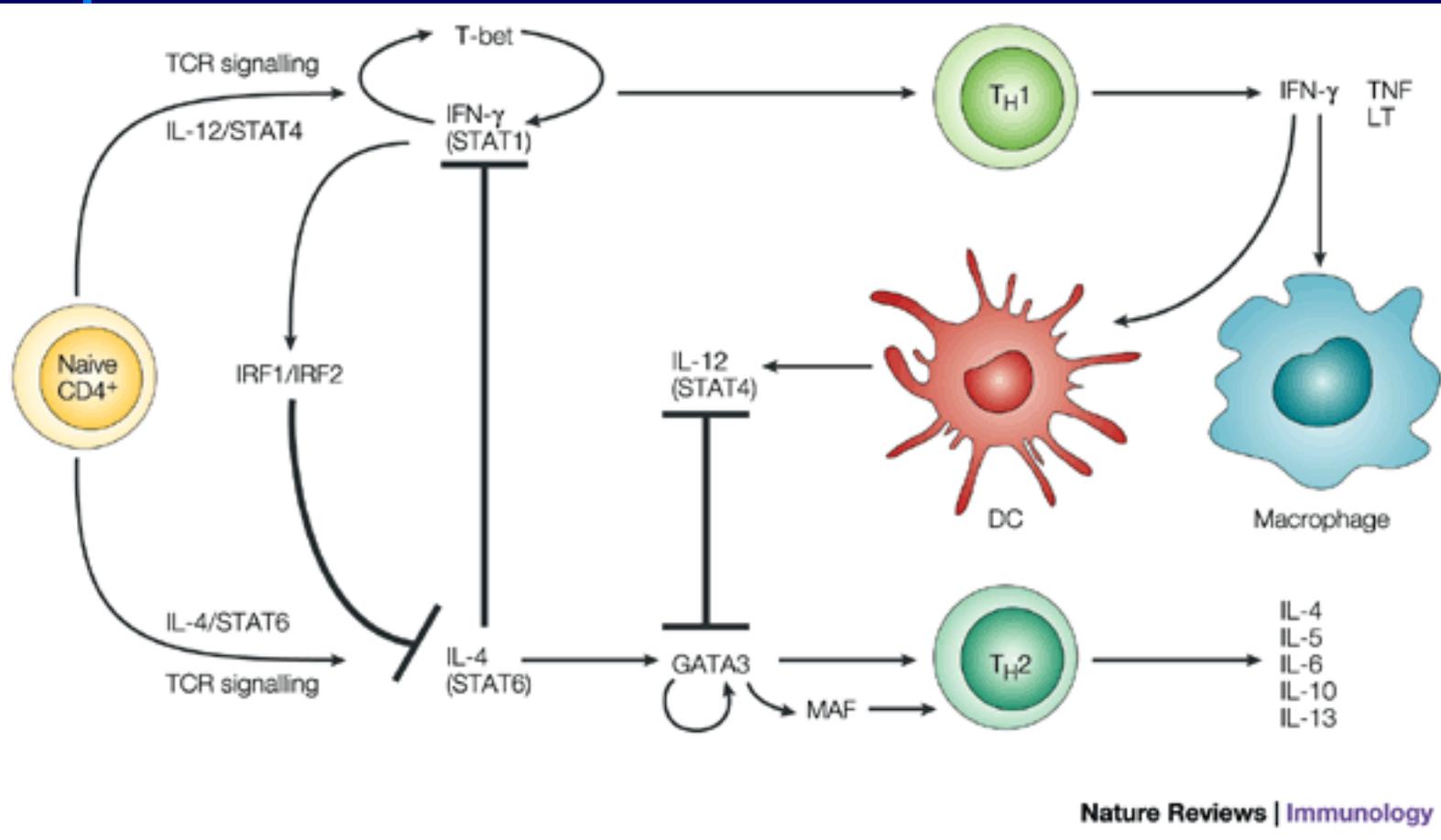
Hipersensibilidad tipo III

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



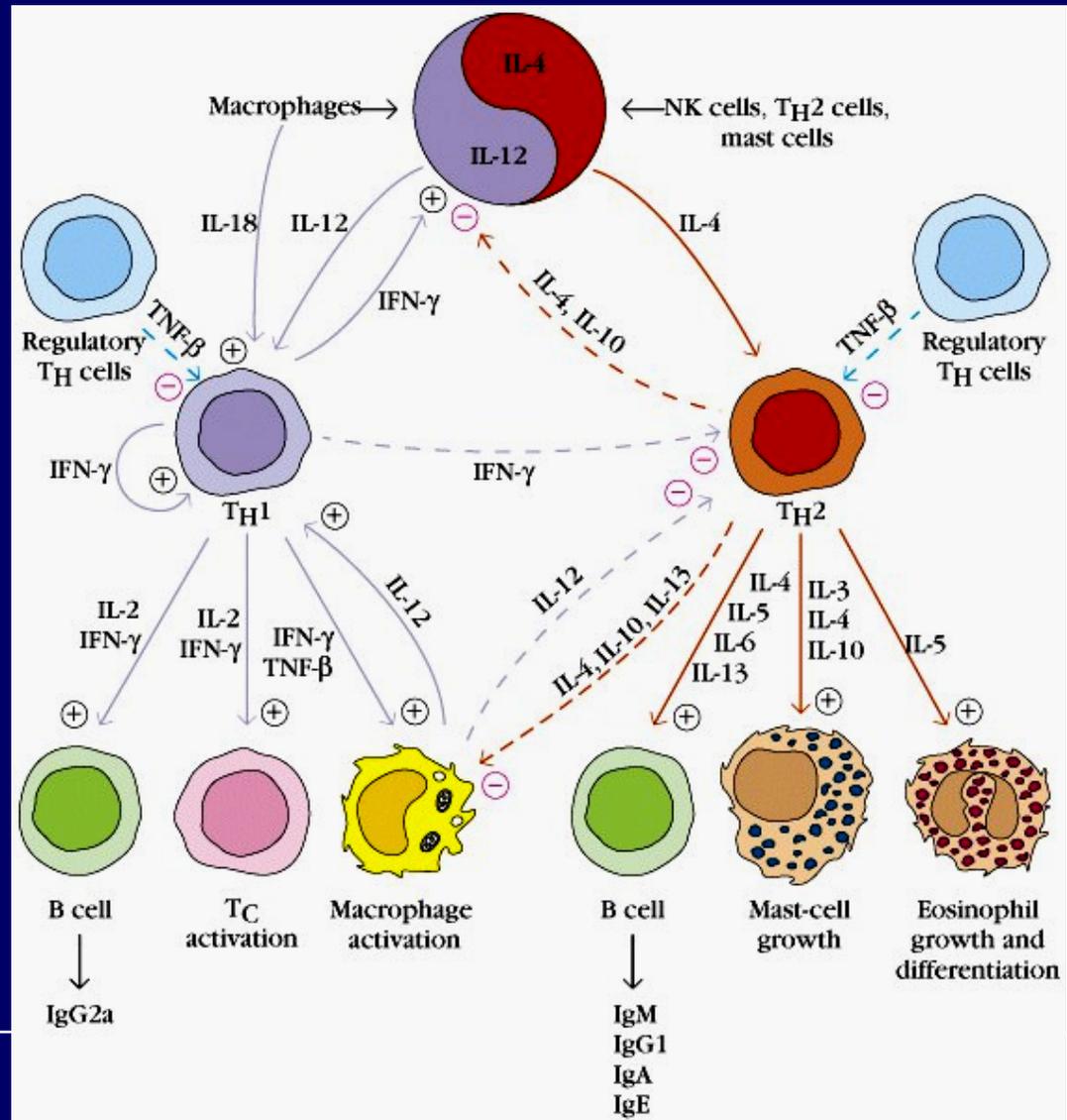
Medstudents
<http://www.medstudents.com.br>

Hipersensibilidad tipo IV

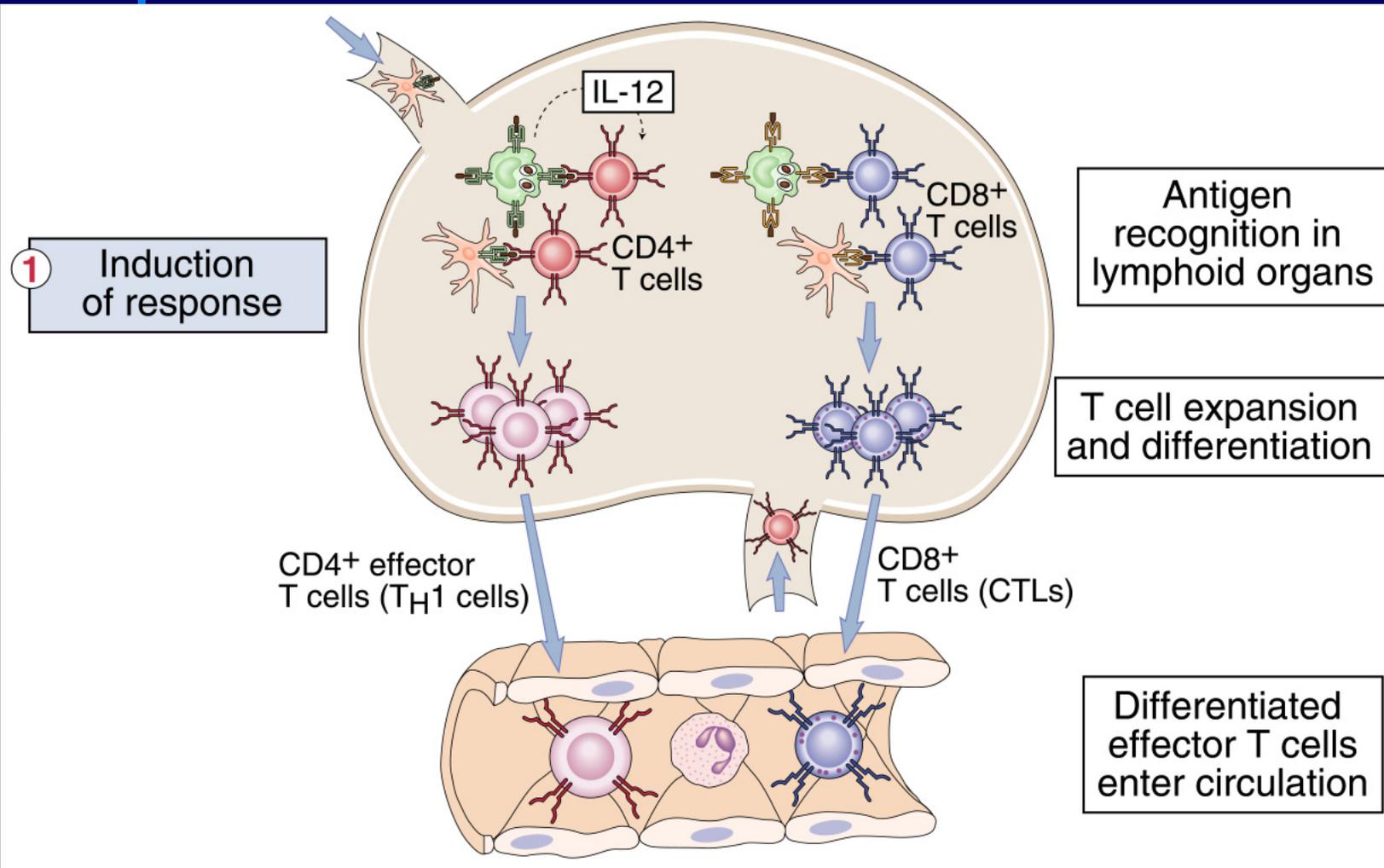


Hipersensibilidad tipo IV

Regulación
de balance
 T_{H1}/T_{H2}

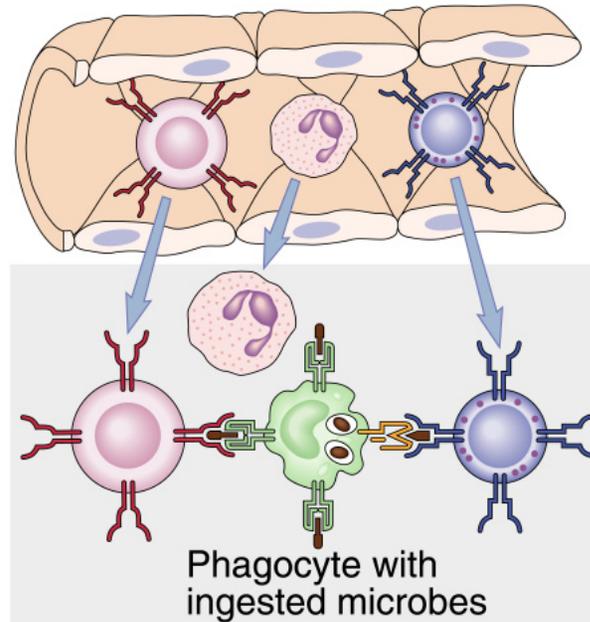


Hipersensibilidad tipo IV



Hipersensibilidad tipo IV

2 Migration of effector T cells and other leukocytes to site of antigen

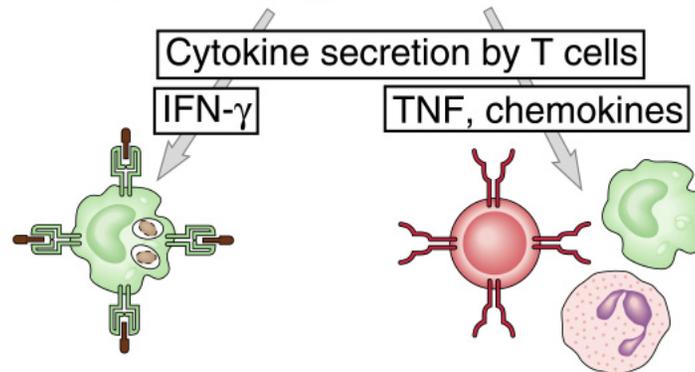


Differentiated effector T cells enter circulation

Effector T cells encounter antigens in peripheral tissues

Activation of effector T cells

3 Macrophage activation \Rightarrow killing of phagocytosed microbes

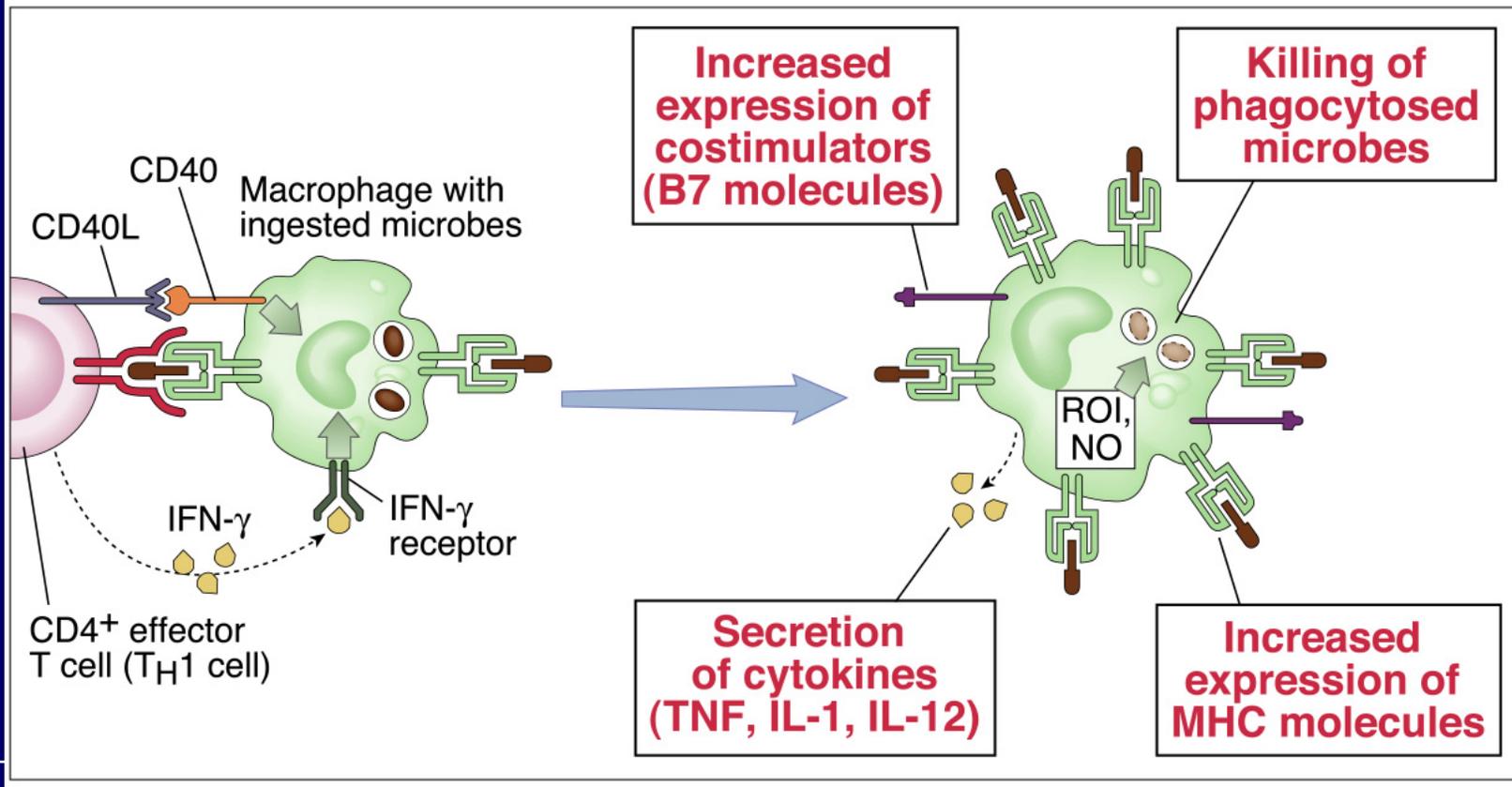


Increased leukocyte recruitment ("immune inflammation")

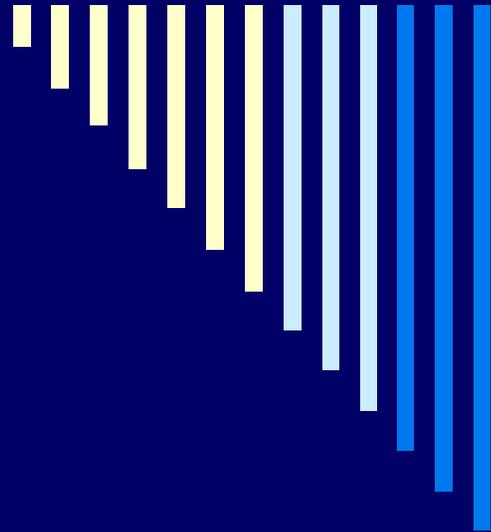
Hipersensibilidad tipo IV. Activación de macrófagos

Activation of macrophages

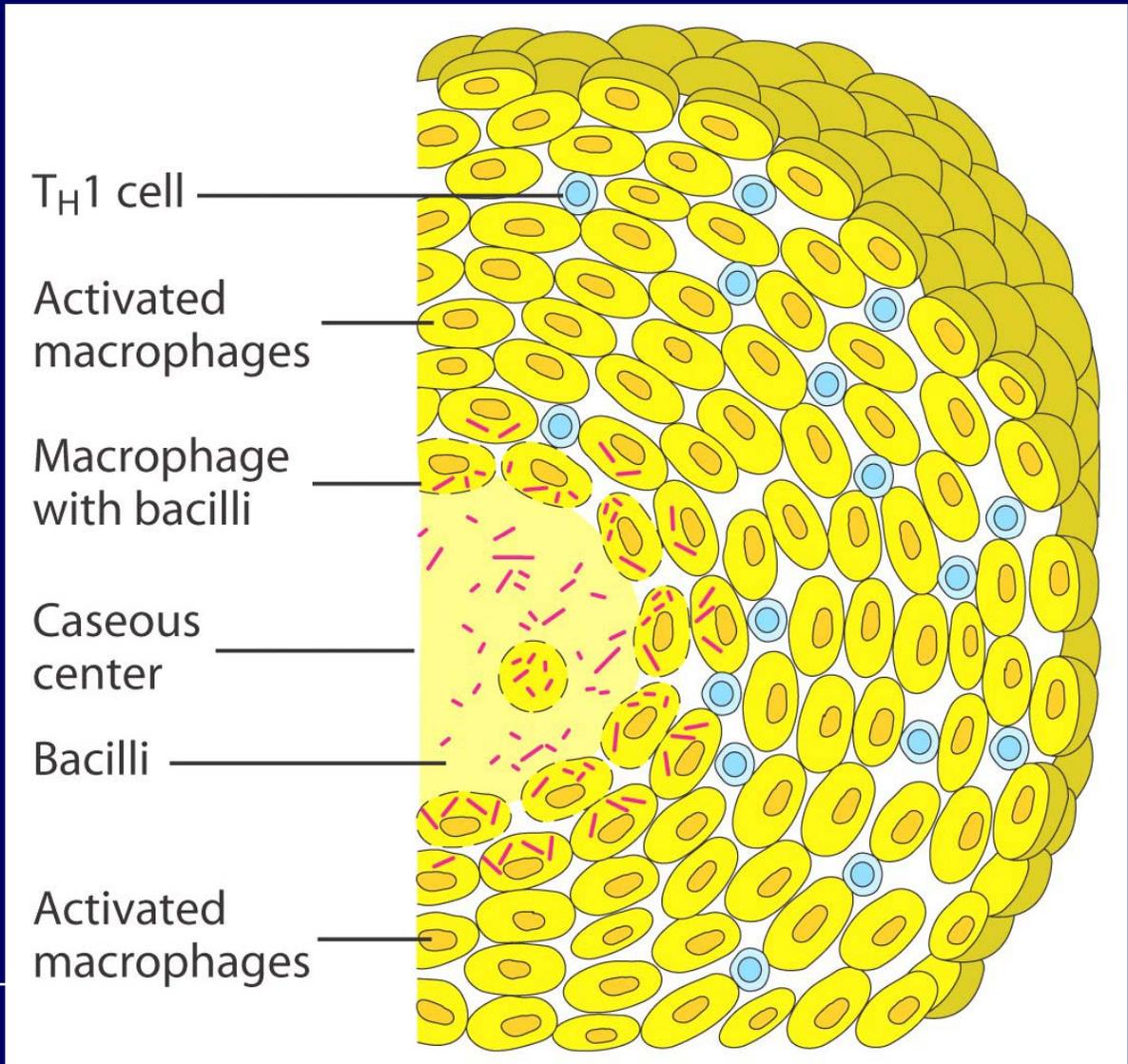
Responses of activated macrophages

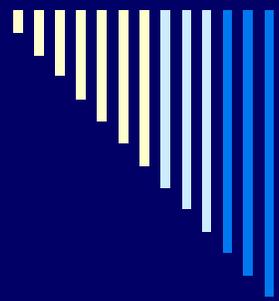


Hipersensibilidad tipo IV



Hipersensibilidad retardada





Hipersensibilidad tipo IV

Enfermedades
causadas por
hipersensibilidad
retardada

Parásitos intracelulares



Lepra



viruela



	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR ⁺ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophil activation	Cytotoxicity
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis