

INFLAMACIÓN

Respuesta de tejidos vivos a la injuria consistente en un complejo mecanismo celular, enzimático, liberación de mediadores: extravasación de fluidos, migración celular, daño e intentos de reparación tisular con los que un tejido intenta defenderse.

CÉLULAS

Respuesta inmune innata o natural (macrófagos, cél. dendríticas, todas presentadoras de antígenos)

Respuesta inmune adaptativa o adquirida (clones de Linfocitos T y B- especificidad y capacidad de memoria)

AGENTES INFLAMATORIOS

- A. biológicos: bacterias, virus, hongos, parásitos
- A. productores de necrosis:
- Físicos: radiaciones, frío, calor, rayos UV.
- Químicos: venenos, toxinas.
- Traumatismos y cuerpos extraños (daño, infección)
- Alteraciones vasculares (isquemia)
- Alteraciones Inmunitarias (hipersensibilidad, autoinmunidad)

Aminas vasoactivas

- **HISTAMINA:** en mastocitos y basófilos (bronquios, piel, intestino). Es mediador de la rta. alérgica, regula secreción ácida, neurotransmisor-hipotálamo-
- Efecto vasodilatador:recept. H1 en músculo liso, contracción de cél. endoteliales → EDEMA
- DOLOR: efecto sobre terminales nerviosas(vasodilat)
- Corazón: crono e inotrópico
- Bronquio: constricción
- Intestino y útero: contracción
- Otros: ↑ secreción gástrica, óxido nítrico, quininas y prostaglandinas

Aminas Vasoactivas

- **SEROTONINA:** a partir de triptófano (degradada por la MAO. Plaquetas-no sintetizan- captan del plasma.
- Donde?:cél.enterocromafines-+duodeno-,SNC,Ptas.
- Efectos:↑agregación plaquetaria, vaso y broncoconstricción, úterocontracción, DOLOR, crono e inotrópico.
- En intestino relaja o contrae según distribución de receptores.
- Los inductores de liberación en intestino son: adrenalina, pH, acetilcolina, presión intraluminal.

CININAS

- Péptidos autacoides: bradicinina y calidina(plasma)
- Síntesis activada por: daño tisular, infecciones, r.alérgicas
- Originados en cininógeno plasmático (hígado): dos tipos
- Proteasas: precalicreína(plasma o tejidos)→calicreína
- Factor XII(contacto)→precalicreína→calicreína→cininógeno
- →BRADICININA:dolor- sustancia P-vasodilatac/constricción
contracción bronquial, músc.liso y útero, ↑permeabilidad vénulas
Sobre cél. inflamatorias: induce síntesis de FNT α , IL-1, histamina
↑permeabilidad de barrera hematoencefálica
En vasos sanos: vasodilatación; en dañados: vasoconstricción.

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS

- Fuente: PMN, Macrófagos, plaquetas
- Quimiotaxis
- Aumenta permeabilidad vascular
- Activa macrófagos y PMN
- Contracción del músculo liso

OXIDO NÍTRICO:

Constitutivo: antiinflamatorio

Inductivo: Proinflamatorio=edema, citotoxicidad, vasodilat.

INMUNOGLOBULINAS

- Región variable: capacidad de reconocer Ags.(determ.genética)
- Región constante: clase o isotipo→funciones:activar al C', unión al receptor Fc del fagocito y traspaso placentario.
- IgM: poca afinidad por Ags, gran activadora del C'; no pueden dejar el torrente sanguíneo y penetrar los tejidos.(consecuencia patológica si son contra Ags plasmáticos)
- IgG: (75%)activan C', penetran tejidos, unión a Fc de LT,B y Pltas., IgG1 y 3 se unen a Mono y PMN; 4 a basófilos y mastocitos.
- IgA1 en suero y 2 en mucosas (dímero unido por cadena J)
- IgE []mínimas;la unión al rec.especif FcεR →hipersensibilidad

-

Productos del Ácido Áraquidónico: Prostaglandinas y Leucotrienos

- De lípidos de membranas: activación de Fosfolipasa A2 →
- Liberación de AA → COX (o PGH2 sintetasas) → Prostaglandina (PGH2) y Tromboxano
 - Lipooxigenasa → Leucotrienos (asma)
- COX 1: constitutiva - funciones fisiológicas - responsable EA x AINES
- COX 2: inductiva - x inflamación, deprivación salina, cambios hemodinámicos, (constitutiva en riñón, SNC, endotelio), Responsable de efectos terapéuticos de AINES. Expresión exagerada en Tu colon, próstata, mama, poliposis fliar., folículo ovárico preovulatorio.



PROSTGLANDINAS

- PGE2-(deriva de PGH2-x sintetasas induc.x TNFa-IL-1) predominante en inflamación(x IL-1,F. Crec. Derivado Ptas. y epidérmico): vasodilatación,dolor, eritema, fiebre, angiogénesis, ↑renina. Inducen IL-6.
- Prostaciclina, PGF2α, PGD2, y TXA2 (25% de PGE2)
↓→: vasodilatador, hiperalgésico, antitrombótico, citoprotectora
TXA2: dolor, vasoconstricción, protrombótico, broncoconstricción.

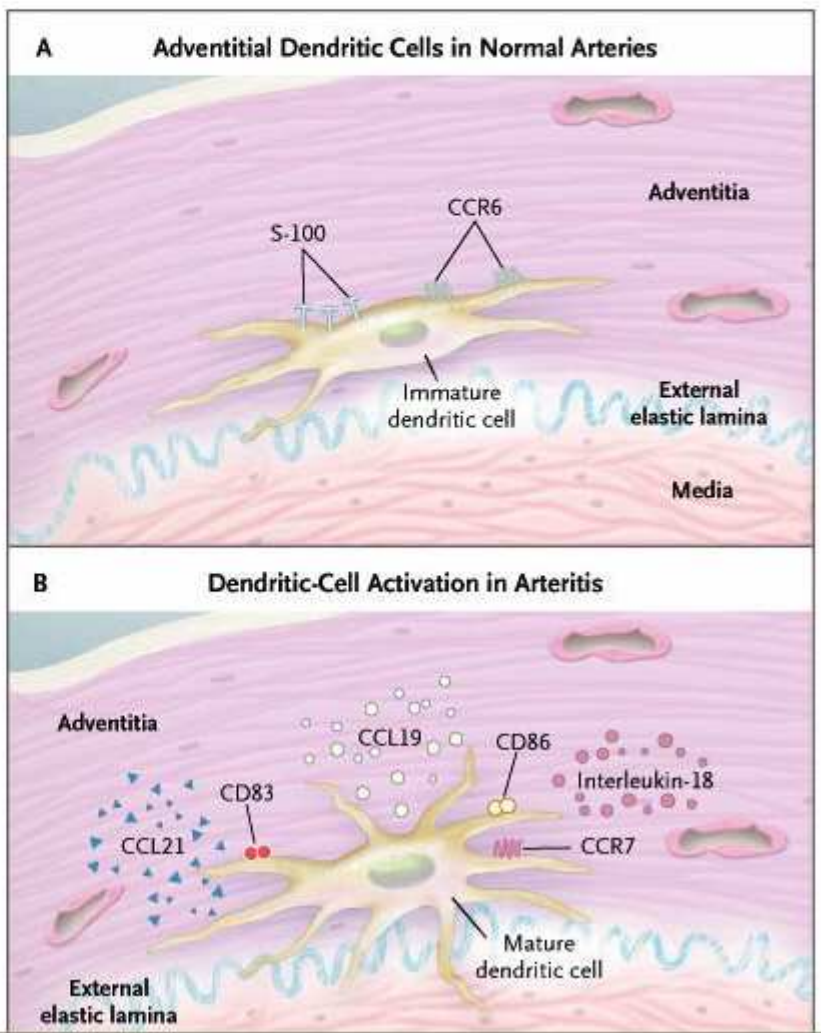


Figure 2. Dendritic Cells in the Arterial Adventitia.

Medium-sized arteries, such as temporal arteries, contain a resident population of dendritic cells that are positioned at the adventitia–media border and function as the cellular link between the innate and adaptive immune systems. In normal arteries, S-100+ dendritic cells are immature and express the chemokine receptor CCR6. They specialize in antigen uptake and the sensing of cellular injury (Panel A). Dendritic cells in arteries with vasculitis are highly activated, as indicated by the expression of CD83 and CD86, and they can provide the necessary costimulatory signals to trigger T-cell activation (Panel B). Dendritic cells in vasculitic lesions contain interleukin-18 and thus can up-regulate the release of interferon- γ from T cells. Most important, dendritic cells in inflamed arteries produce large amounts of the homing chemokines CCL19 and CCL21, which bind to CCR7. The expression of CCR7 results in the arrest of activated dendritic cells, and they are no longer able to leave the tissue. Instead, they are trapped in the arterial wall and initiate an aberrant T-cell response.

Slide

INFLAMACIÓN-Monocitos/Macrófagos

- “El Fagocito”: ret. Endoplásmico, C.Golgi, mitocondrias, ribosomas, vacuolas fagocíticas. Presenta Ag
- Arribo a la inflamación luego de los PMN (+ c.digestión)
- Dónde?: sangre, como histiocitos, libres-alveolares-
- Subendotelio: sinusoides hepáticos y adrenales, c.Kupfer
- Subepitelio: plexo coroideo, gl.salivales
- Funciones: + 100 sustancias biológicamente activas: metaloproteinasas, ez. lisosómicas, prostaglandinas y leucotrienos, vía alterna del C', factor tisular, activador del plasminógeno y su inhibidor, reactivos intermediarios del O₂(+ electrón=ión superóxido): capacid. microbicida

MONOCITOS/MACRÓFAGOS

- En infecciones: IL-1, IL-6, FNT α (rta. local y sistémica)
- Orientan el curso de la rta Inm. Adapt: IL-12 e IL-18
- Reclutan leucocitos en tejido inflamado: IL-8
- Proliferación y diferenciación de precursores leucocitarios: IL-7, IL-15, G-CSF, GM-CSF
- IL-1,6 y FNT α : hepatocito# proteínas fase aguda (PCR, MBL, Fibrinógeno); en hipotálamo \rightarrow fiebre; en médula ósea/pool marginal: neutrofilia; activa macrófago.

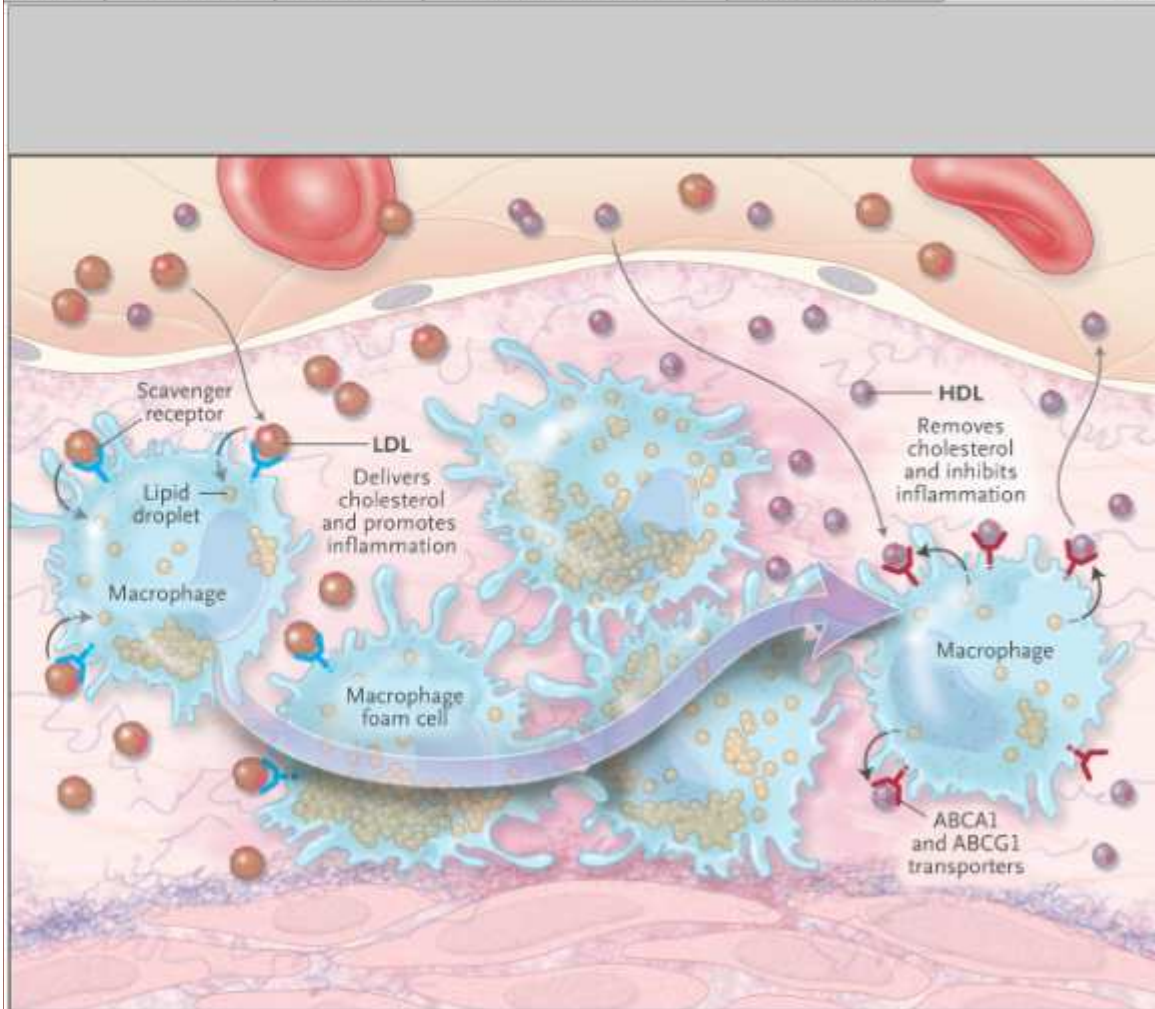


Figure 1. HDL Promotes Cholesterol Efflux from Macrophages.

Macrophages become inflammatory foam cells when they accept lipids from cholesterol-rich low-density lipoprotein (LDL). Foam cells play critical roles in atherosclerosis by promoting inflammation. In mouse models of atherosclerosis, high-density lipoprotein (HDL) is atheroprotective in part because it removes excess cholesterol from macrophage foam cells by means of the ATP-binding cassette transporter A1 and G1 (ABCA1 and ABCG1) pathways.

Slide

POLIMORFONUCLEARES NEUTRÓFILOS

- 60-70% de leucocitos circulantes (granulocitos)
- Dos pools: circulante y marginal (similar tamaño)
- Circulan 6-7 hs.=sobreviven en tejidos periféricos 6-48hs
- Si no son "llamados" perecen por apoptosis.
- A partir de precursores mieloides (GM-CSF y G-CSF)
- Gránulos azurófilos 1º: mieloperixidasa, lizosima, hidrolasas
- G.2º: lactoferrina, proteasas, Prot del NADPH oxidasa
- Reconocen Ag opsonizados x rec de membrana
- Fagocitosis: → producción de Prgl., citoquinas, IRO (anión superóxido, peróxido O, a. hipoclorito, O singlete, HO) leucot.
- → fusión de lisosomas

PMN

- Liberación al fagolisosoma o al medio extracelular
- Ez hidrolíticas: fosfolipasa, glucosidasa, lisozima, proteasas (alteran la fisiología del microorganismo)

Proteasas: elastasas, catepsina G, colagenasas, gelatinasa, lisozima, lactoferrina.

Lisozima: ez Catiónica (azurófilos) hidroliza uniones peptídicas

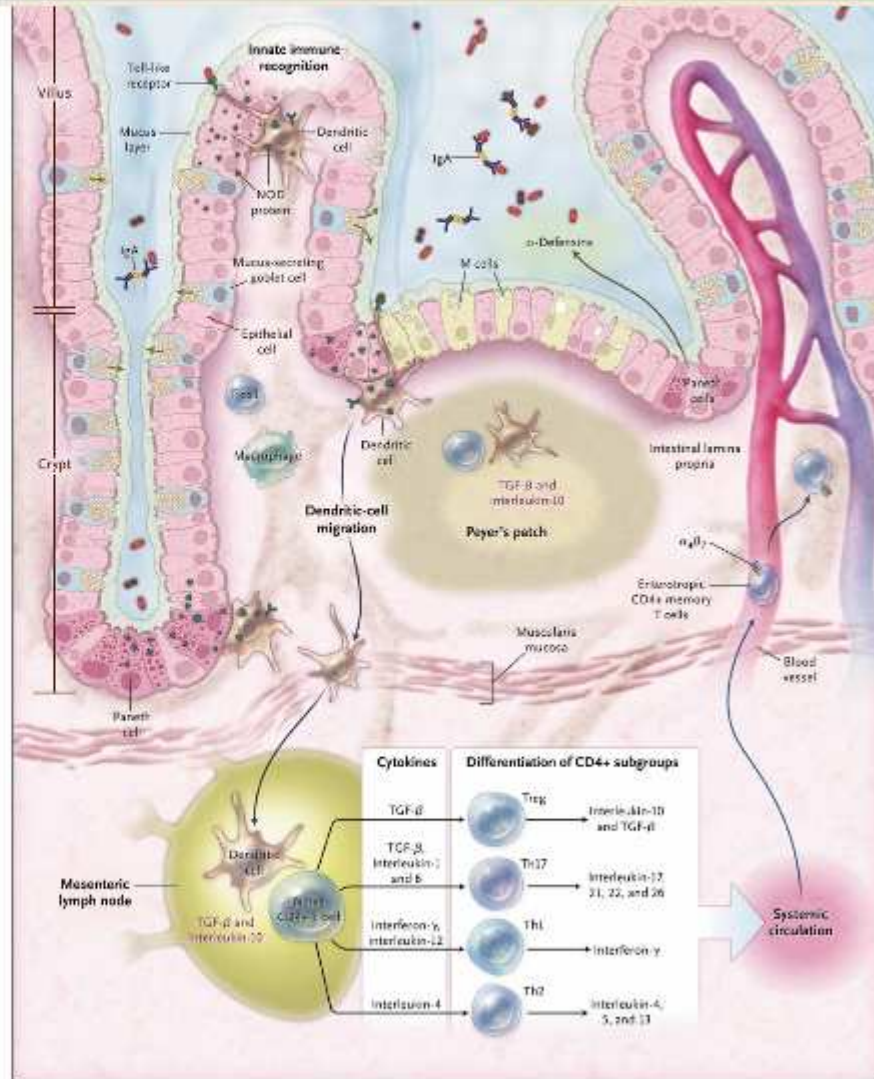
Lactoferrina: fija y retiene hierro necesario para la bacteria

Proteínas y péptidos "permeabilizadores" de membrana

Defensinas: péptidos cat. alteran memb. bact, hongos, virus

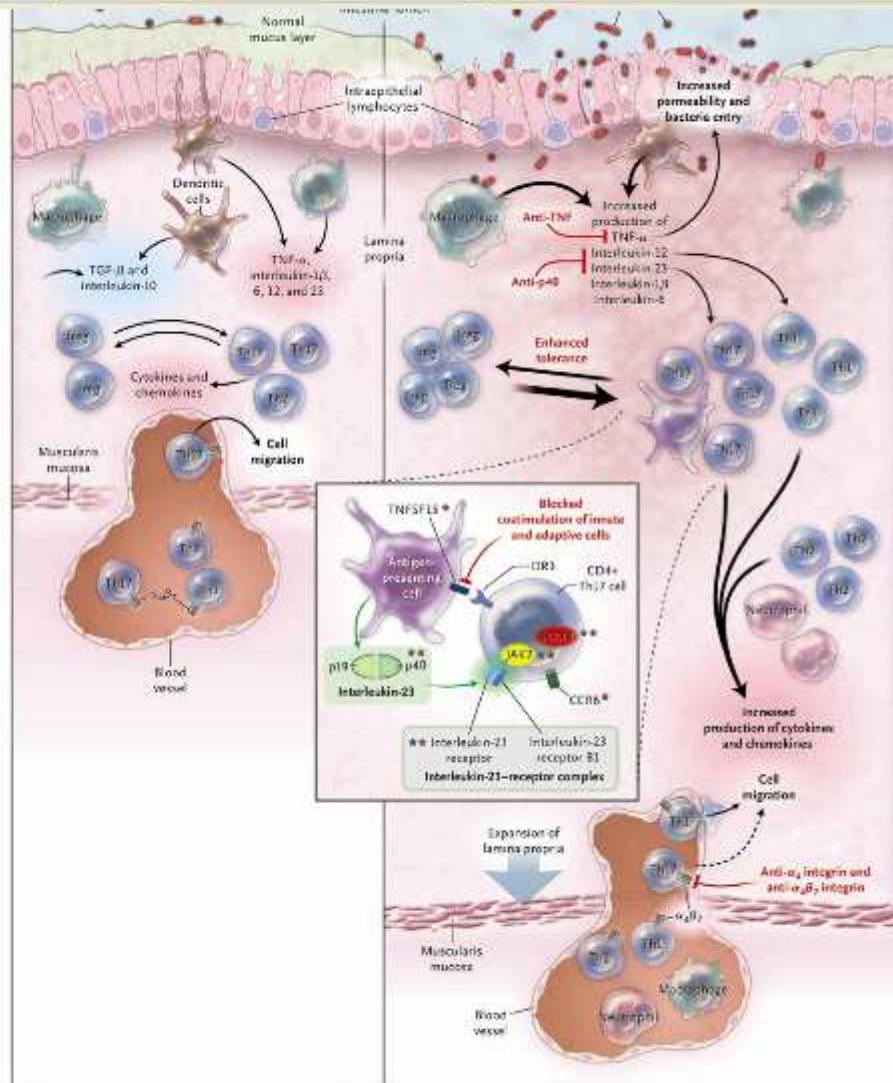
Activación: liberación de metabolitos del AA

Citoquinas: menos que Mac y Mono (IL-1, 10, 12- TNF)



System.

In the healthy state, the goblet cells secrete a layer of mucus that limits exposure of the intestinal epithelial cells to bacteria. Both the secretion of antimicrobial peptides (e.g., α-defensins) by Paneth cells and the production of immunoglobulin A (IgA) provide additional protection from luminal microbiota. Innate microbial sensing by epithelial cells, dendritic cells, and macrophages is mediated through pattern-recognition receptors such as toll-like receptors and nucleotide oligomerization domain (NOD) proteins. Dendritic cells present antigens to naive CD4+ T cells in secondary lymphoid organs (Peyer's patches and mesenteric lymph nodes), where factors such as the phenotype of the antigen-presenting cells and the cytokine milieu (transforming growth factor β [TGF-β] and interleukin-10) modulate differentiation of CD4+ T-cell subgroups with characteristic cytokine profiles (regulatory T cells [e.g., Treg] and helper T cells [e.g., Th1, Th2, and Th17]), and enterotropic molecules (e.g., α4β7) are induced that provide for gut homing of lymphocytes from the systemic circulation. These activated CD4+ T cells then circulate to the intestinal lamina propria, where they carry out effector functions.



System in Health and Disease.

In healthy persons (Panel A), the lamina propria normally contains a diverse array of immune cells and secreted cytokines. These include antiinflammatory mediators (transforming growth factor β [TGF-β] and interleukin-10) that down-regulate immune responses, as well as proinflammatory mediators from both innate and adaptive immune cells that limit excessive entry of intestinal microbiota and defend against pathogens. Noninflammatory defenses, such as phagocytosis by macrophages, probably assist in defending against bacteria entering the lamina propria while minimizing tissue injury. A homeostatic balance is maintained between regulatory T cells (e.g., Treg) and effector T cells (Th1, Th2, and Th17). In persons with intestinal inflammation (Panel B), several events contribute to increased bacterial exposure, including disruption of the mucus layer, dysregulation of epithelial tight junctions, increased intestinal permeability, and increased bacterial adherence to epithelial cells. In inflammatory bowel disease, innate cells produce increased levels of tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin-1β, interleukin-6, interleukin-12, interleukin-23, and chemokines. There is marked expansion of the lamina propria, with increased numbers of CD4+ T cells, especially proinflammatory T-cell subgroups, which also secrete increased levels of cytokines and chemokines. Increased production of chemokines results in

RECEPTORES DE SUPERFICIE

- Receptores de manosa: R. azúcares de pared bacteriana
- R. basureros o scavenger: microorganismos y LDL oxidadas
- R. de Oponinas: microorganismos con Ac, Complemento, lectina
- R. alfa transmembrana:péptidos de bacterias
- R. para citoquinas y quimioquinas
- R. tipo Toll:patrones moleculares-porción extracelular-:
 - TLR2:lipoproteínas(Mycobacterias, Borrelia, Mycoplasma,Treponema)
 - TLR4:lipopolisacáridos de G(-) y virus S. Respiratorio
 - TLR5:flagelinas de bacterias G(-) Salmonella y G(+)
Listeria
 - TLR19:DNA bacteriano

Con R. de citoquinas y quimioquinas activan vías de transducción intracelular → transducción génica → secreción de citoquinas

LINFOCITOS T

- Efectoras primarias de la inmunidad celular
- CD8:citotóxicas=lisan cél infectadas o extrañas
- CD4:regula función de LT,B y Mono(x citoquinas; cel-cel)
- Genes codifican LTr(rearreglo en la maduración)
- No reconocen prot nativas o carbohidratos
- Reconocen péptidos pñños (9-13 AA) derivados de Ag que fueron degradados en las CPA
- CD4r=CMH II y CD8r = CMH I→señales al núcleo- genes
- CD4activos-TH1=IL-2,IFN γ ,TNF α ,GM-CSF
- -TH2=IL-4,IL-5,IL-10

LINFOCITOS B

- Bazo, MO, G.linfáticos, placas de Peyer, bronquios, peritoneo, sist. Linfático y circulatorio.

En bazo y g.linfáticos=en centros germinales=LB memoria

En superficie:mol.adhesión,rec p'IL,Igs,C',mitógenos,horm.

Las cél.B inmaduras:estímulo=c.madura,tolerante,memoria

La cél B activada→célula plasmática(g.linfáticos,bazo,inf crónic

BLyS:B Lymphocyte Stimulator (BAFF):Citoquina que promueve maduración,sobrevida y diferenciación de c.plasm

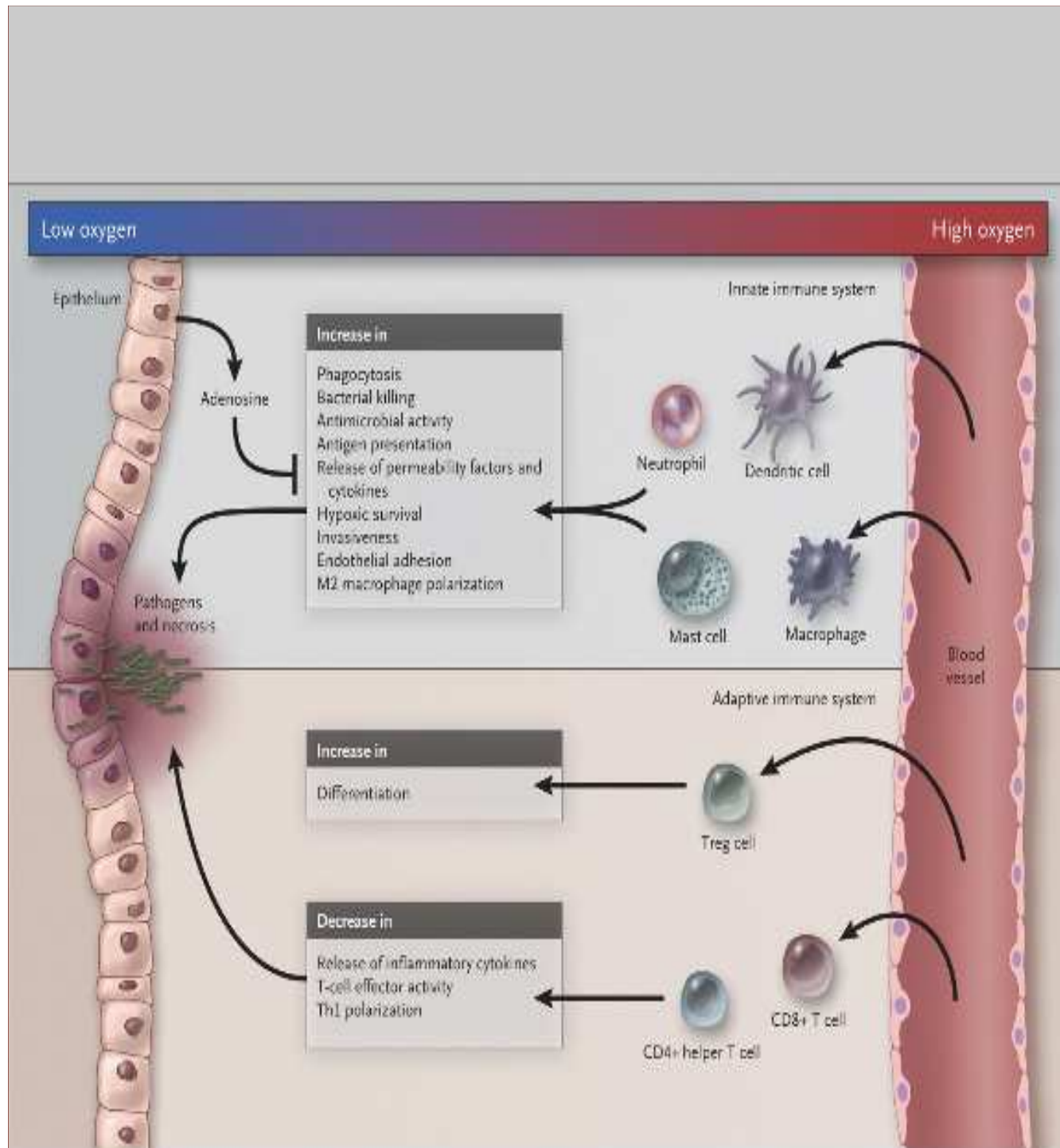


Figure 3. Influence of Hypoxia on the Innate and Adaptive Immune Systems.

In the example shown in this schematic overview, the epithelium (left) is breached by invading pathogens, leading to tissue damage; as a result, innate immune cells mount a host defense response, which is amplified by recruited adaptive immune cells. In general, hypoxia amplifies the activity of innate immune cells while suppressing the response of the adaptive immune system, in part by promoting differentiation of regulatory T cells and negatively regulating the function of CD4+ helper T (Th) cells and CD8+ cytotoxic T cells and the polarization of type 1 Th (Th1) cells. By negatively regulating adaptive immunity, hypoxia prevents excessive activation of the immune host defense, which might otherwise lead to collateral tissue damage.

NATURAL KILLER

- Leucocitos de mayor tamaño sin receptores específicos para Ag., no hay expansión clonal

Expresan CD56 y CD16(receptor para Fc de IgG)-reconoce células con IgG→CCDA(cit.cel dep ac)

Reconocen células infectadas por virus u otros patógenos intracelulares y secretan citoquinas.

Principal estímulo: IL-12 de Macrófago→INF gamma→Macr

Destruyen células que no expresan CMH I.

Lisan cél tumorales, bact intracelulares, parásitos.

Perforinas-granzimas→caspasas(inactivas)→Apoptosis (fragmentación ADN)

MASTOCITOS

- Migran desde MO a tejidos y allí maduran
- Donde? próximos a vasos sanguíneos, nervios, subepitelios
- 1) En mucosa intestinal y espacios alveolares (triptasa)
- 2) M. del tejido conectivo: piel y submucosa intestinal =
Poseen proteasas neutras (triptasa, quimasa, proteasa,)
Liberan Histamina, leucotrienos, citoquinas, quimoquinas.

EOSINÓFILOS

- 2-5% DE LEUCOCITOS
- Reconocen a los organismos por $Fc\epsilon$ y receptores de C3b
- Secretan su contenido al medio extracelular
- Proteína básica mayor y catiónica
- Explosión respiratoria y generación de IRO

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

- PCR: opsoniza (fosforilcolina), activa C1q→C' vía clásica
- MBL: (manosa) opsoniza y activa C4-C2; -24/48 hs.-
- α macroglobulina
- Proteína amiloide
- Fibrinógeno
- Componentes del C'
- Hepcidina

IL-1

- Producida en macrófagos (IL-1 β) y queratinocitos, LT y LB, endoteliales, Natural killer, fibroblastos (IL-1 α)
- Actúan a través de receptores: IL-1RI / IL-1RII.
- Acciones similares a FTN α : reabsorción ósea, \uparrow expresión de colagenasas, fosfolípidos y COX, prolif. fibroblástica
- Induce expresión de IL-2; no incrementa MHC

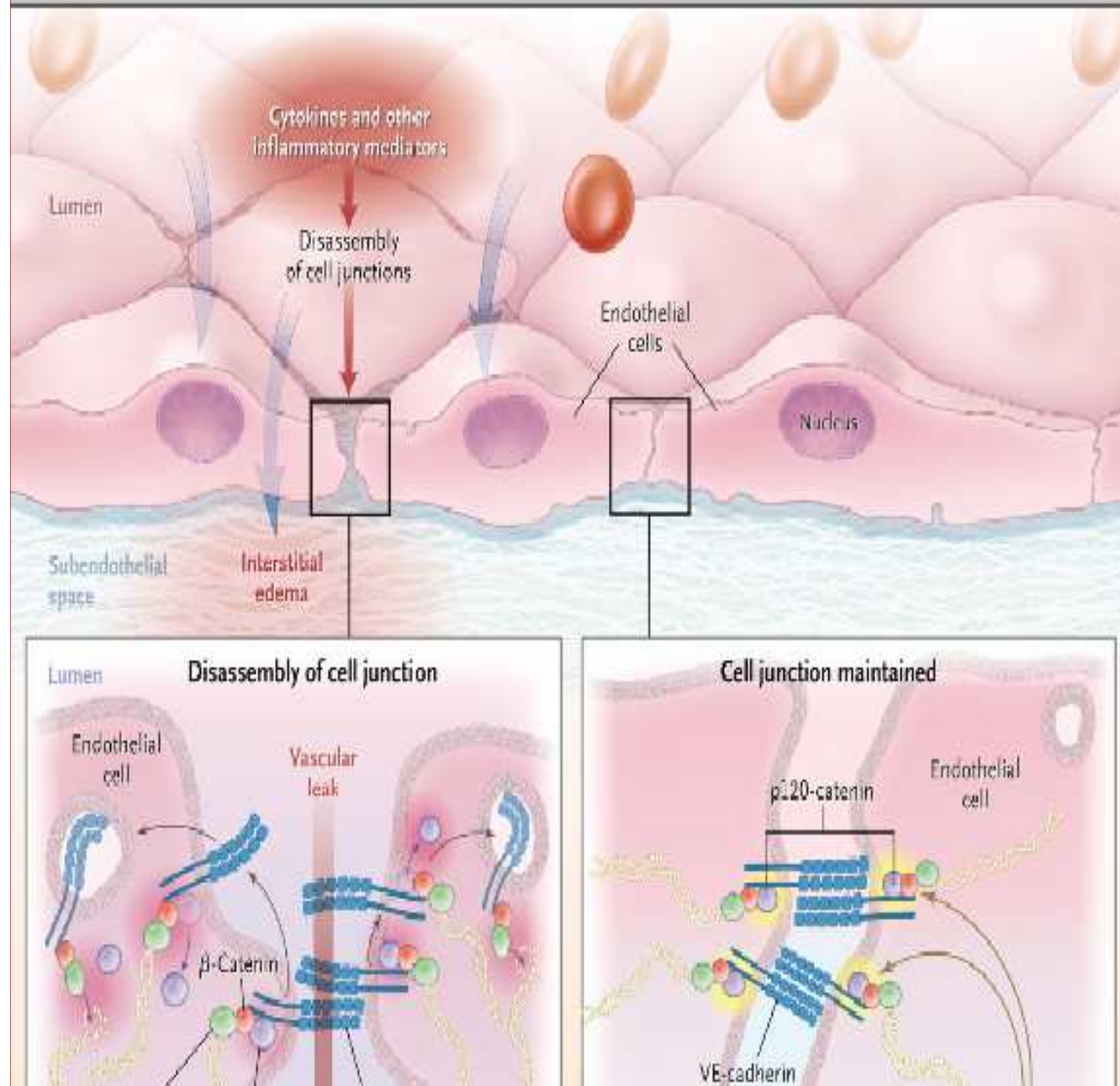
IL-6

- Actúa sobre diferentes tipos celulares: regula/induce la rta. Inflammatoria aguda, rta. Inm adaptativa, hematopoiesis
- Producida en: Maf, LB activados, cél. TH2, endoteliales, fibr
- Efectos similares a IL-1 en la inflamación aguda
- Expansión clonal de LB → plasmocitos → producción de Igs
- Expansión clonal T producción de IL-2
- Incrementa citotoxicidad de LTCD8+
- Proliferación de precursores mieloides (sinergia con GM-CSF y M-CSF).

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA(FNT α)

- Inflamógeno en vénulas postcapilares
- Fiebre ,shock (G-),caquecsia,lisis cél. tumorales
- Incrementa expresión de adhesinas en endotelio
- En endotelio: \uparrow permeabilidad, \uparrow IL-8 (quimiotáctico)
- \uparrow capacidad microbicida GN y Macrófagos
- Incrementa HLA I y II
- \uparrow citotoxicidad de LTCD8+
- Induce síntesis de matriz extracelular;prolif. Fibroblastos
- Efecto a través de receptores TNFR I y TNFR II

Figure 1. Elucidating Edema.



Cytokines and other inflammatory mediators induce gaps between endothelial cells by disassembly of intercellular junctions, by altering the cellular cytoskeletal structure, or by directly damaging the cell monolayer. This creation of gaps can result in microvascular leak and tissue edema, which are characteristic of sepsis. A study by London et al.³ showed that by binding the Robo4 receptor, the Slit protein prevents the dissociation of p120-catenin from VE-cadherin in response to inflammatory mediators, with the result that VE-cadherin remains on the plasma membrane. Thus, the disassembly of intercellular junctions is prevented, and barrier integrity is maintained. A potential therapeutic approach would be to stabilize or enhance Slit-mediated signaling through the Robo4 receptor. Another approach would be to directly stabilize the association between p120-catenin and VE-cadherin.

COMPLEMENTO

- La mayoría de los componentes están inactivos
- Síntesis: Hígado, mono, macrof, endotelio, epitelio GI y GU
- Vía alternativa (directamente x Ags bacterianos) - rápida
- Vía clásica (complejos inmunes-IgM, G123-) - más tardía
- Inflamación, opsonización, citotoxicidad, potencia rta. B
- C3a/C5a: quimiotáctica y anafilotoxina (PMN y Monoc) →
Activación: generación de IRO, Ez liso., ↑ fagocitosis, citoquinas,
↑ mol. adhesión y CMH I y II, producción de Prg1, Leu y PAF.
Anafilaxia: degranulación mastocitos (histamina, leu, TNF α , IL-4)

COMPLEMENTO-ANAFILAXIA

- Vasodilatación, expresión mol. adhesión → difusión de prot séricas..., células.. → edema: cel. dendríticas a linfáticos.
- IL-4: respuesta TH2 (expansión clonal B y T, IgG, IgE, ↑Eo)
- Acción sobre cél musculares lisas y endoteliales, ↑expresión de mol. adhesión, liberación de mediadores de Mo-Ma-Eo-Ptas.
- Receptores con dominios transmembranas

OPSONIZACIÓN

- C3b: "marca" al patógeno
- Cómo?: por CR1 en Mono, Macro y PMN
- C4b tb. Reconocido por CR1
- C3b-clivaje-C3bi → receptores: CR3 y CR4
- Generación de Ag solubles (toxinas bacterianas, glicoproteínas)
- Depuración de complejos inmunes: ICC → activación de C' → C3b → Unión de ICC+C3b al CR1 en eritrocitos → VAMOS AL BAZO E HIGADO! (quién nos espera?) → endocitosis y degradación

COMPLEJO DE ATAQUE DE MEMBRANA (C5b-9)

- El complejo se inserta sobre la célula blanco como una proteína integral de membrana.
- Generación de un canal hidrofílico → pasaje de agua y solutos → destrucción celular
- Relevancia limitada

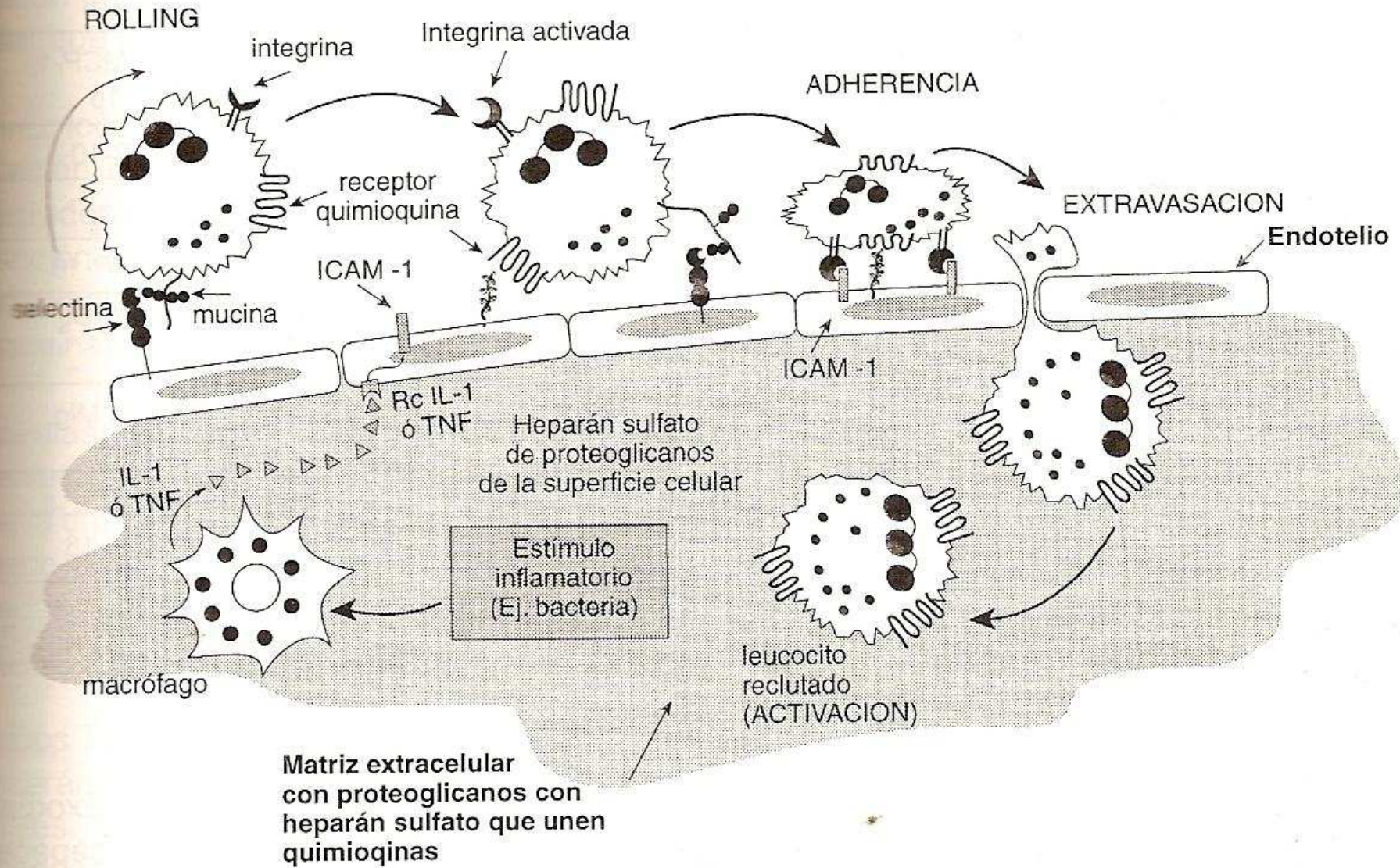
POTENCIACIÓN DE LA RESPUESTA B

- Complejo trimolecular :CR2 en membrana de LB(integrado a CD19 y CD81)
- Cómo actúa: CR2 reconoce fragmentos de C3b=(C3bi,C3dg y C3d)
- CD19:media la transducción de señales al interior celular para la activación celular

Ags recubiertos por C3..inducen el **entrecruzamiento** del complejo trimolecular: esto requiere 100-1.000 veces menos [] de Ags para inducir una rta. productora de anticuerpos

-Señales inhibitorias de la apoptosis B

Flujo circulatorio



Fases de la respuesta inmune adaptativa

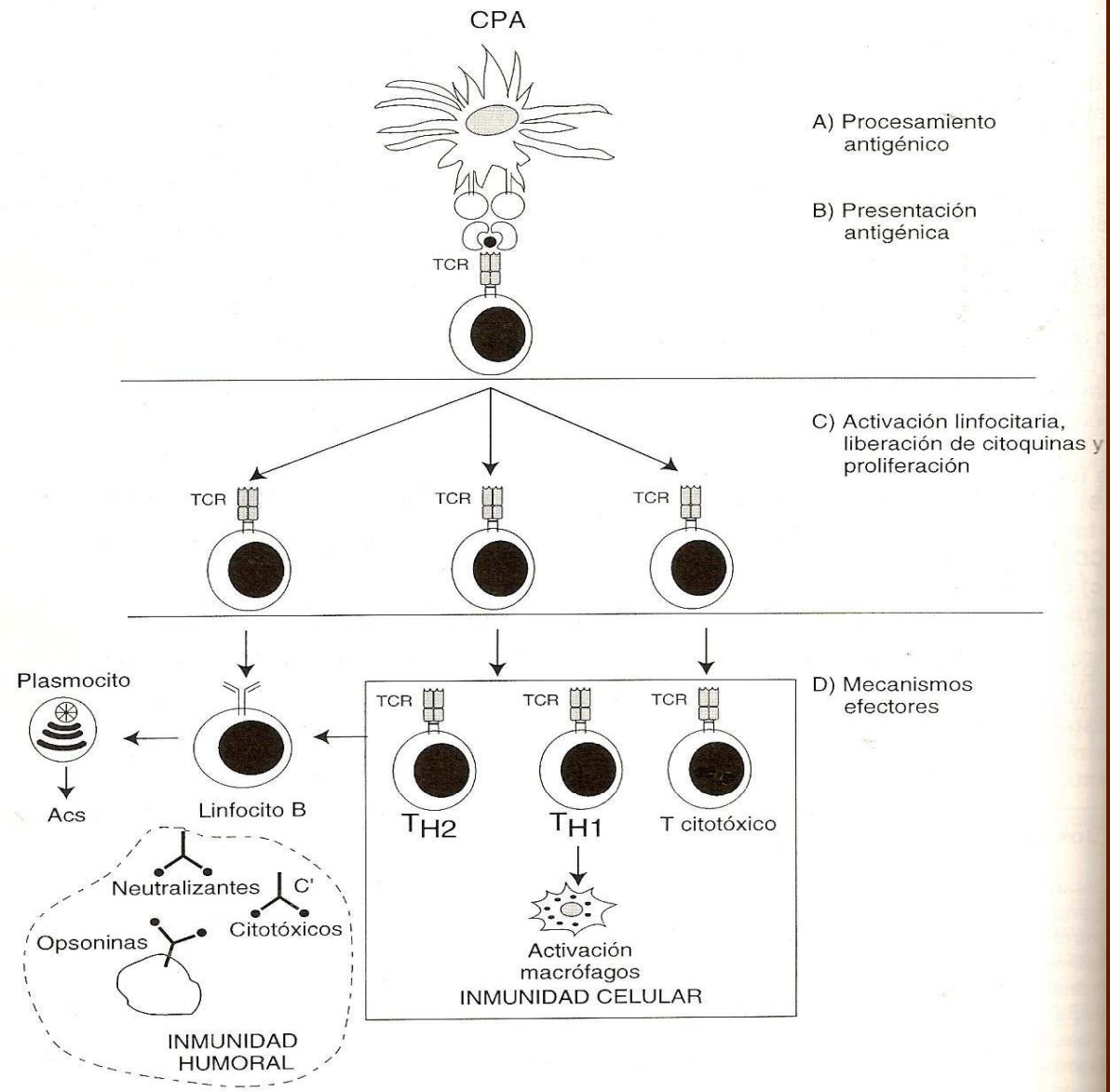


Figura 1.9. Esquema representando las 3 fases de una respuesta inmune. Por razones didácticas, se representó una respuesta humoral, en la que el linfocito B recibe la colaboración de un linfocito T. Recordar que la inmunidad humoral puede ser también T-Independiente

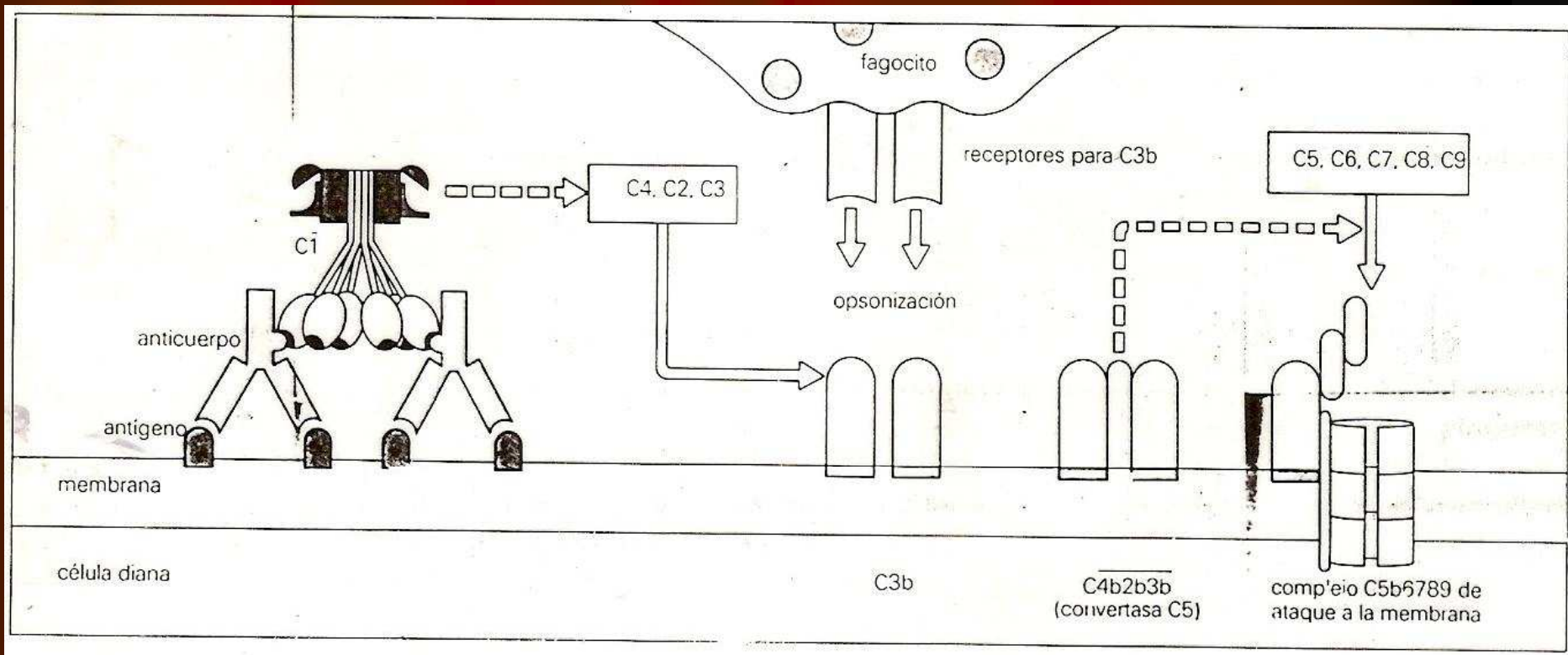


Fig. 20.2 Acción del complemento en las reacciones de hipersensibilidad de tipo II. El anticuerpo se une al antígeno en la membrana de la célula diana y activa el primer componente de la vía clásica del complemento, el C1. Este, a su vez, activa esa vía, depositando C3b y C4b2b3b en la célula diana. El C3b (y el C3d)

actúa como opsonina para las células con receptores apropiados. El depósito de C3b puede ser aumentado por el asa de amplificación (vía alternativa). Las C5 convertasas pueden activar la vía lítica, causando lesión de la membrana celular por medio del complejo de ataque C5 9.

Desarrollo de la reacción de hipersensibilidad de tipo III

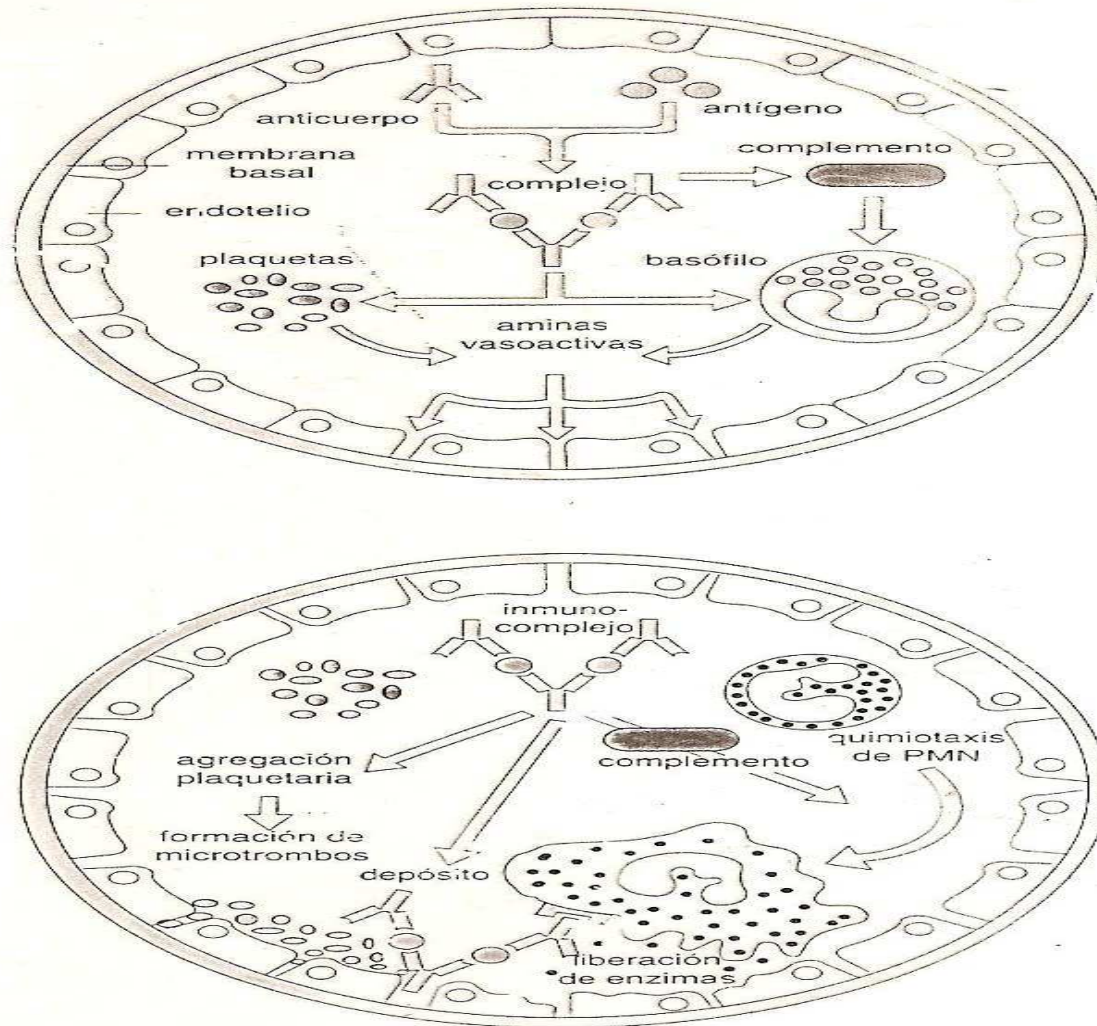


Fig. 1.8 Los inmunocomplejos (IC) activan el complemento, con liberación de C3a y C5a, que producen la descarga de mediadores de basófilos y mastocitos. También pueden conducir a la activación plaquetaria por medio de sus receptores Fc produciendo la liberación posterior de histamina y eicosanoides, induciendo la formación de microtrombos. Los mediadores actúan en la pared del vaso y, con el C5a, los neutrófilos activados producen un aumento de la permeabilidad vascular. Los IC depositados en la pared del vaso producen el subsiguiente depósito de complemento y, por tanto, quimiotaxis y estimulación de células fagocíticas.

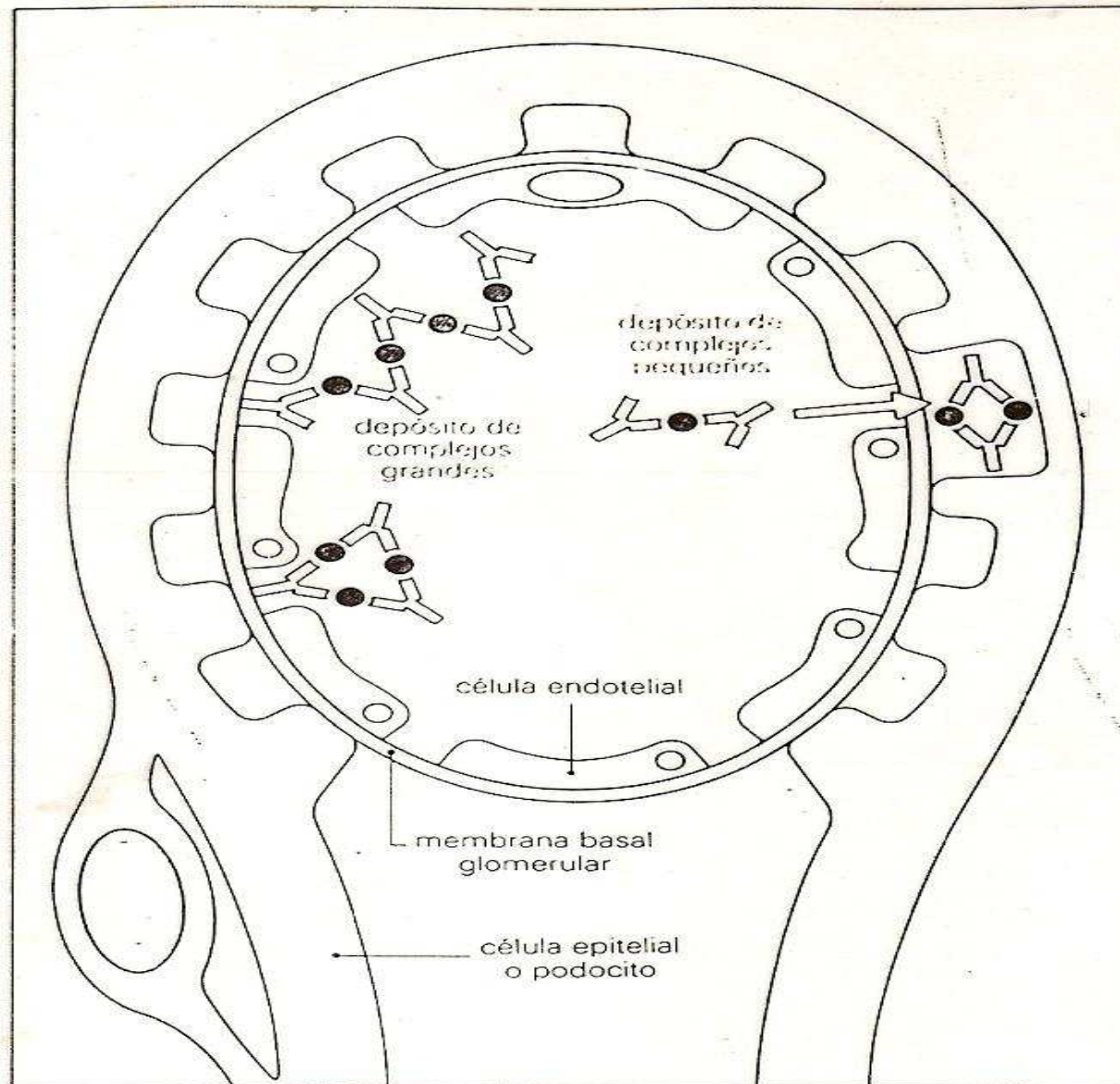


Fig. 21.18 El lugar de deposición de los complejos en los riñones depende del tamaño de los complejos presentes en la circulación. Los complejos grandes se depositan en la membrana basal glomerular, mientras que los pequeños la atraviesan y se observan en el lado epitelial del glomérulo.

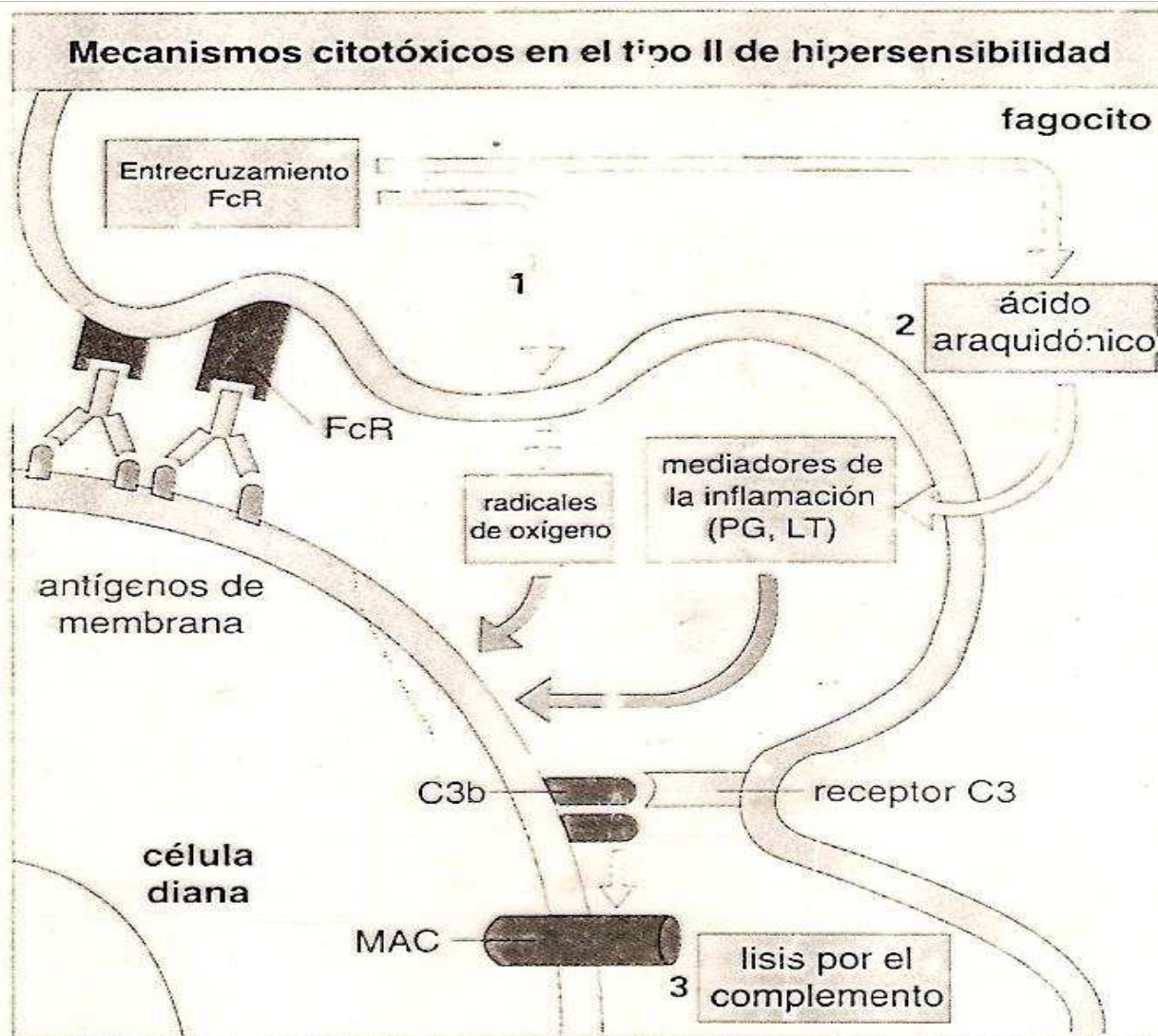


Fig. 1.7 El anticuerpo unido al antígeno de membrana lo opsoniza para que sea fagocitado produciendo: (1) entrecruzamiento de los receptores Fc (FcR), activando la secreción de radicales de oxígeno por la membrana celular; (2) aumento de la activación celular y liberación de ácido araquidónico para producir prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT); (3) después de la unión del anticuerpo, se deposita C3b al activarse la vía lítica.

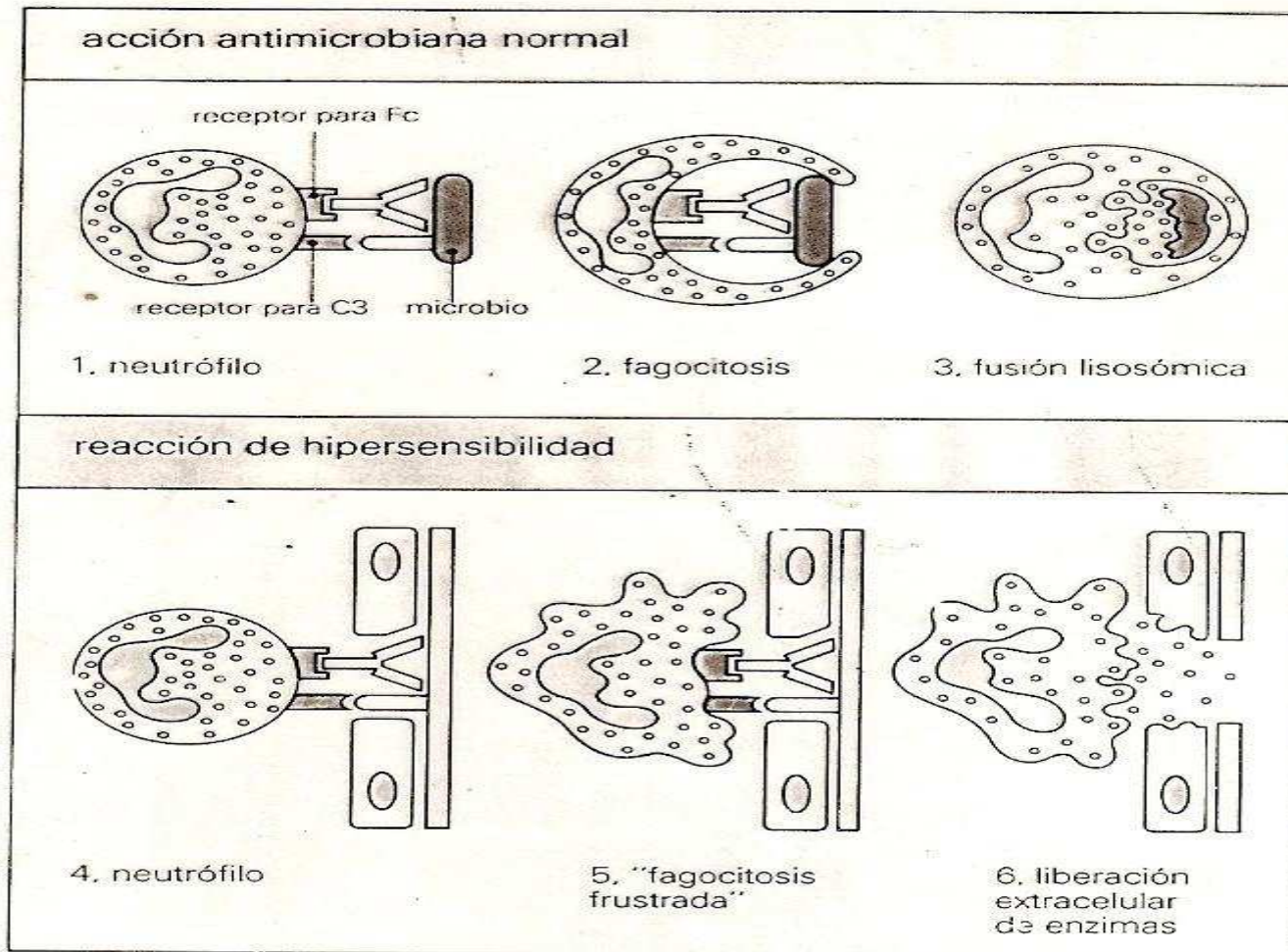


Fig. 20.8 Mecanismos de lesión. Las lesiones causadas por los neutrófilos reflejan su acción antibacteriana normal. Los neutrófilos se unen a los microbios mediante sus receptores para Fc y C3 (1). Después, el microbio es fagocitado (2), y destruido cuando los lisosomas se funden para formar el fagolisosoma (3). Las células del huésped recubiertas con anticuerpos son fagocitadas de modo similar en las reacciones de hipersensibilidad, pero cuando la diana es grande, por ejemplo una membrana basal (4), los neutrófilos no tienen la capacidad para fagocitarla (5) y liberan sus lisosomas hacia el exterior, causando de este modo lesiones a las células vecinas (6).

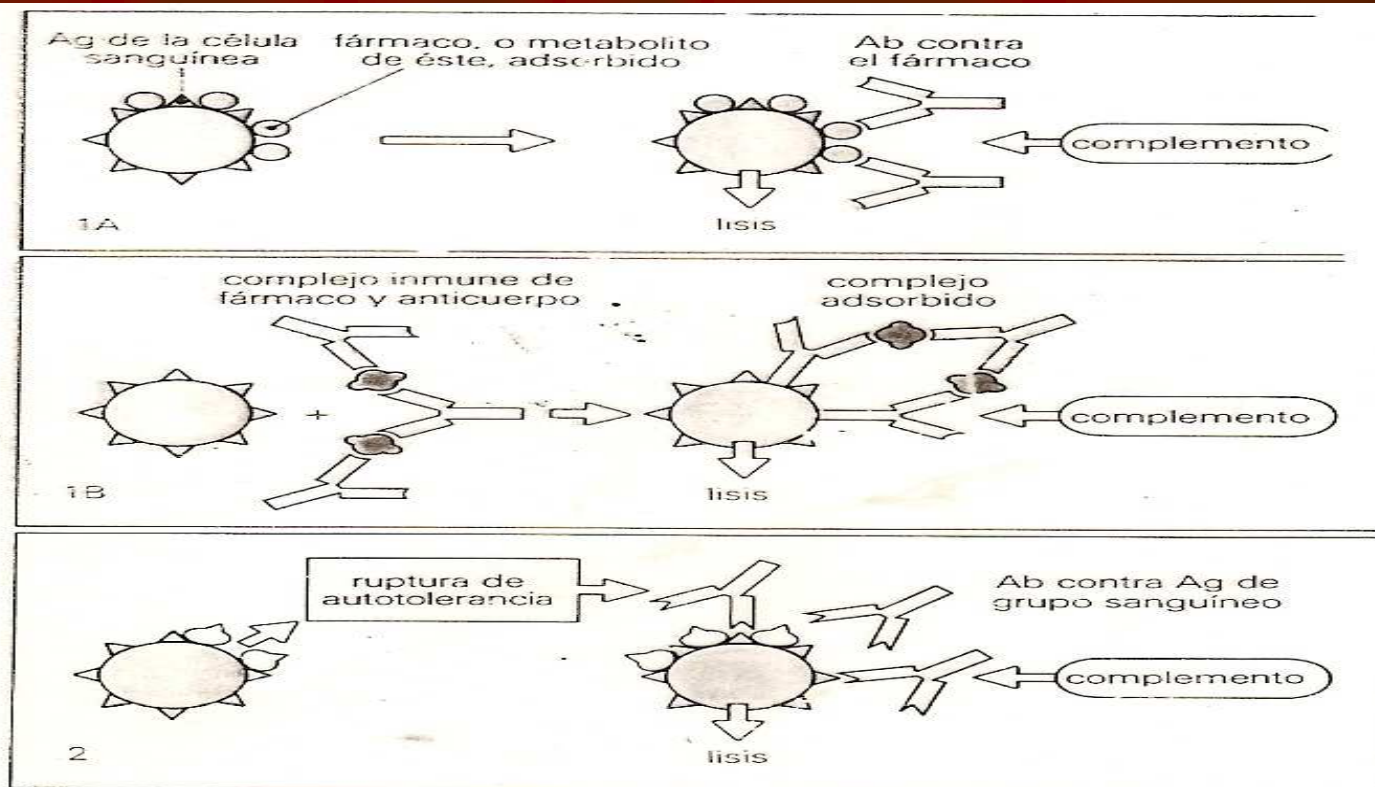


Fig. 20.17. Reacciones contra las células sanguíneas inducidas por fármacos. Tres mecanismos por los cuales un medicamento puede inducir reacciones contra los elementos sanguíneos:

1A. Los fármacos (o sus metabolitos) se adsorben a las membranas celulares. Si el paciente fabrica anticuerpos contra ellos, esos anticuerpos se unirán a las células y se producirá su lisis mediada por el complemento.

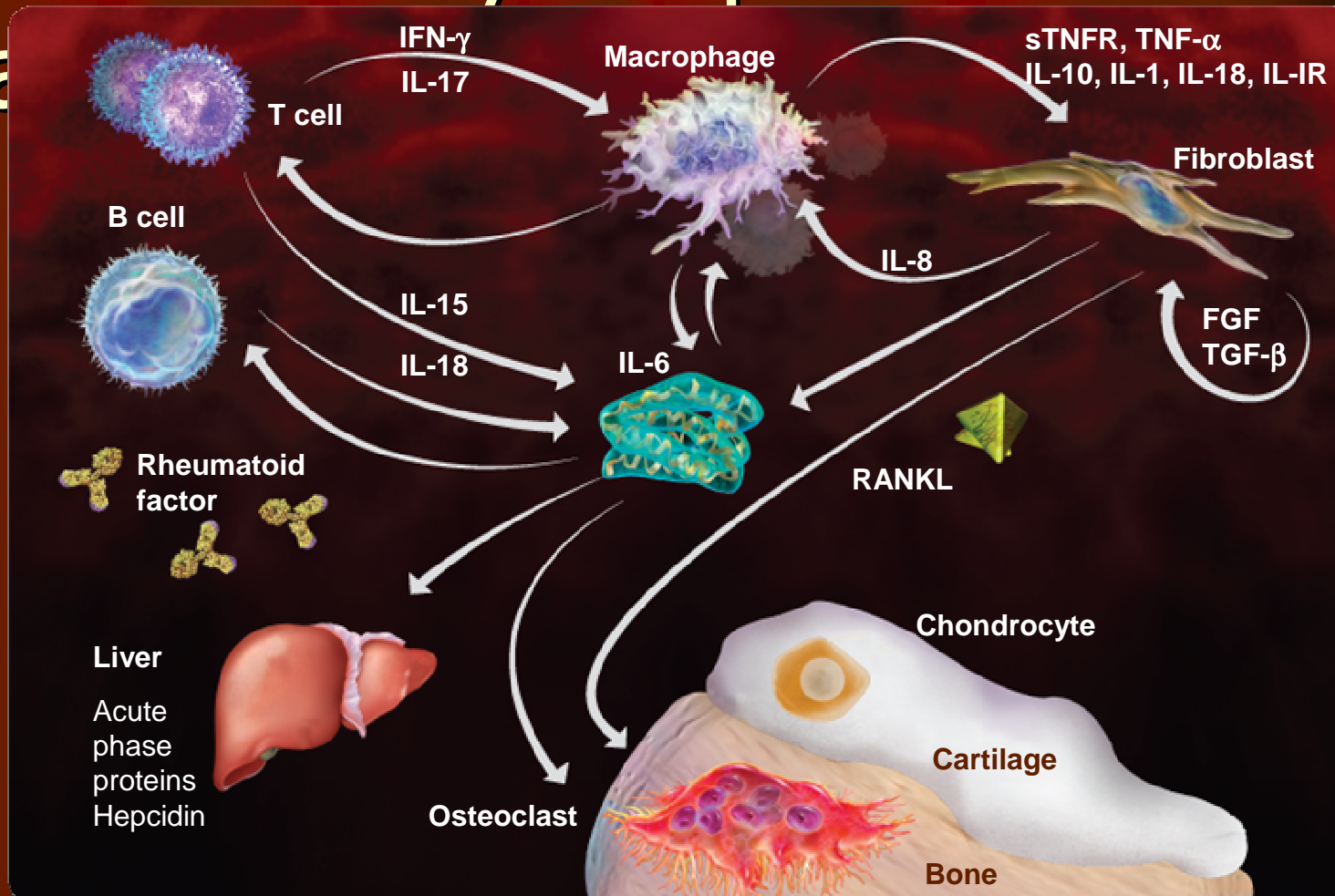
1B. Los complejos inmunes formados por el fármaco y el anticuerpo se adsorben en el eritrocito. Este fenómeno parece estar mediado por el receptor para C3b y/o el receptor para Fc de la inmunoglobulina. No se sabe si la unión dependiente del Fc es específica. El daño se produce por lisis mediada por el complemento.

2. Los fármacos, presumiblemente adsorbidos en las membranas celulares, inducen una ruptura de la autotolerancia, posiblemente por estimulación de células Th. Esto conduce a formación de anticuerpos contra otros antígenos de grupo sanguíneo en la superficie celular.

Obsérvese que en 1A y en 1B el anticuerpo está dirigido contra el fármaco, mientras que en 2 está dirigido contra antígenos normales de la superficie celular; por tanto, en 2, los anticuerpos pueden destruir a las células sin necesidad de que hayan adsorbido el fármaco.

Pathophysiology: RA

Inflammatory Response Involves



$IFN-\gamma$ =interferon gamma; IL =interleukin; $sTNFR$ =soluble tumor necrosis factor receptor; $TNF-\alpha$ =tumor necrosis factor alpha; FGF =fibroblast growth factor; $TGF-\beta$ =tissue growth factor beta; RA=rheumatoid arthritis; $RANKL$ =receptor activated nuclear factor- κB ligand.

Adapted from: 1. Firestein GS. *Nature*. 2003;423:356-361; 2. Choy E, Panayi G. *N Engl J Med*. 2001; 344:907-916; 3. Smolen JS, et al. *Lancet*. 2007;370:1861-1974; 4. Smolen JS, Steiner G. *Nat Rev Drug Disc*. 2003;2:473-488.