

FIGURA 46-4. Hipersensibilidad del tipo IV. Las respuestas de tipo IV están mediadas por los linfocitos T a través de tres vías distintas. En la primera, los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (T_{H1}) reconocen antígenos solubles (Ag) y liberan interferón- γ (IFN- γ) para activar las células efectoras, en este caso los macrófagos (M ϕ), y producen el daño tisular. En las respuestas mediadas por los T_{H2} predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_{H2} producen citocinas para reclutar y activar los eosinófilos produciendo su desgranulación y linfocitos de daño tisular (CTL). En la tercera vía, el daño está causado directamente por los linfocitos T citotóxicos. IL=interleucina.

antígeno de superficie de la hepatitis B es todavía relativamente insuficiente. Algunos pacientes anictéricos pueden presentar una artritis aguda. La crioglobulinemia mixta esencial, que puede asociarse a la infección por el virus de la hepatitis C, es una vasculitis mediada por inmunocomplejos en la que el depósito de complejos que contienen IgG, IgM y antígenos de la hepatitis C causa una inflamación de los nervios periféricos, los riñones y la piel. La enfermedad del suero también puede aparecer en receptores de órganos trasplantados tratados con anticuerpos monoclonales múridos específicos frente a los linfocitos T humanos para evitar el rechazo y en pacientes con infarto de miocardio tratados con la enzima bacteriana estreptocinas para producir una trombólisis.

El lupus eritematoso sistémico (cap. 274), la enfermedad autoinmunitaria por inmunocomplejos prototípica, se caracteriza por IgG circulantes dirigidos contra constituyentes celulares frecuentes, habitualmente ADN y proteínas ligadoras de ADN. Se depositan inmunocomplejos pequeños en la piel, las articulaciones y los glomérulos e inician la lesión tisular local.

Reacciones de hipersensibilidad del tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad del tipo IV (fig. 46-4), también conocidas como *reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado*, están mediadas por linfocitos T efectoras específicas frente al antígeno. Se distinguen de otras reacciones de hipersensibilidad por el tiempo que transcurre entre la exposición al antígeno y la respuesta (de 1 a 3 días). Las células dendríticas o los macrófagos captan el antígeno, lo procesan y lo presentan. Se estimula a los linfocitos efectoras cooperadores del tipo 1 (T_{H1}) que reconocen el antígeno específico (que son escasos y tardan tiempo en llegar) para que liberen quimiocinas, que reclutan macrófagos en la zona y liberan citocinas que median la lesión tisular. El IFN- γ activa los macrófagos y potencia la liberación por estas células de mediadores inflamatorios, mientras que el TNF- α y el TNF- β activan las células endoteliales, aumentan la permeabilidad vascular y dañan el tejido local. El prototipo de reacción de hipersensibilidad del tipo IV es la prueba de la tuberculina, pero pueden producirse reacciones parecidas tras el contacto con antígenos sensibilizadores (p. ej., hiedra venenosa, ciertos metales) que provocan reacciones epidérmicas caracterizadas por eritema, infiltración celular y vesículas. Los linfocitos T CD8⁺ también pueden mediar la lesión por toxicidad directa.

Al contrario que las reacciones de hipersensibilidad mediadas por T_{H1} , en las que los efectoras son los macrófagos, en las respuestas mediadas por T_{H2} predominan

los eosinófilos. Los linfocitos T_{H2} efectoras se asocian a la lesión tisular en el asma crónica (cap. 87). Los linfocitos T_{H2} producen citocinas que reclutan y activan a los eosinófilos (IL-5 y eotaxina), lo que lleva a la desgranulación, una mayor lesión tisular y una lesión crónica e irreversible de la vía respiratoria.

Los linfocitos T_{H17} , miembros del linaje de linfocitos T, producen citocinas de la familia IL-17 que regulan los efectoras innatos y organizan la inflamación local al inducir la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, reclutar neutrófilos y potenciar la producción de citocinas T_{H2} para amplificar las respuestas alérgicas y autoinmunitarias. Los linfocitos T_{H17} se han implicado en la dermatitis de contacto, la dermatitis atópica, el asma y la artritis reumatoide.

En algunas enfermedades autoinmunitarias, los linfocitos T efectoras reconocen de forma específica antígenos propios y causan una lesión tisular, bien a través de una citotoxicidad directa o a través de respuestas inflamatorias mediadas por macrófagos activados. En la diabetes mellitus insulino dependiente del tipo 1, los linfocitos T median la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos. A los linfocitos T productores de IFN- γ específicos frente a las proteínas básicas de la mielina se les ha implicado en la esclerosis múltiple. La artritis reumatoide es otra enfermedad autoinmunitaria causada, al menos en parte, por linfocitos T_{H1} activados.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:67-71. *Revisión de esta afección fibroinflamatoria sistémica.*
- Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2062-2066. *Revisión de los antígenos incitadores sospechados.*
- Mauri C. Regulation of immunity and autoimmunity by B cells. *Curr Opin Immunol.* 2010;22:761-767. *Revisión.*

47

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN Y LA REPARACIÓN TISULAR

GARY S. FIRESTEIN

LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Los mecanismos de defensa del huésped han evolucionado para reconocer rápidamente los microorganismos patógenos, volverlos inofensivos y reparar el tejido dañado. Esta secuencia de acontecimientos compleja y muy bien regulada también pueden desencadenarla estímulos ambientales como sustancias mecánicas y químicas nocivas. En circunstancias normales, respuestas muy bien controladas protegen contra una lesión adicional y eliminan el tejido dañado. En las enfermedades, sin embargo, la inflamación patológica puede llevar a una destrucción de la matriz extracelular (MEC) y a una disfunción orgánica.

Iniciación de la respuesta inflamatoria

Cuando el tejido normal se encuentra con un microorganismo patógeno, las células residentes resultan estimuladas por su unión a receptores que activan un brazo antiguo de la defensa del huésped conocido como *inmunidad innata*. Al contrario que la *inmunidad adaptativa*, que proporciona una exquisita especificidad antigénica, las respuestas de la inmunidad innata reconocen patrones habituales de los patógenos (cap. 44). Los receptores citoplasmáticos adicionales pueden percibir señales de «peligro» de un ambiente tóxico o del estrés celular, como el urato o el adenosina trifosfato (ATP). Los mecanismos innatos están diseñados para las respuestas rápidas (de minutos a horas), en comparación con el sistema adaptativo más lento que puede tardar de días a semanas en organizarse. Además de dirigir los acontecimientos iniciales, que son críticos para la defensa del huésped, las células del sistema innato, como las células dendríticas, organizan la cascada adaptativa subsecuente mediante la generación de quimiocinas que organizan el tejido linfático y la presentación de antígenos a los linfocitos. La inmunidad innata proporciona una continuidad intergeneracional desde el momento en que los receptores están codificados en la línea germinal y se transmiten inmutados a la progenie para proteger la especie. Por el contrario, cada individuo debe generar su propio sistema adaptativo mediante mutaciones somáticas complejas y reorganización de genes. Esto proporciona una defensa a medida de cada individuo de la especie; su complejidad y belleza permiten la especificidad además de oportunidades para el error, tales como las respuestas contra los autoantígenos en la autoinmunidad.

Receptores de reconocimiento de patrón e inmunidad innata

La familia de proteínas del receptor de tipo *toll* (TLR, del inglés *toll-like receptor*), que se unen a estructuras moleculares de los microorganismos patógenos que

normalmente no se encuentran en las células de los mamíferos, son elementos críticos del sistema inmunitario innato. Algunos se expresan en la superficie celular, como el TLR2, al que activan sobre todo peptidoglicanos y lipoproteínas bacterianas, y el TLR4, al que activa el lipopolisacárido (LPS, o endotoxina). Otros se expresan predominantemente en la capa interna de las vesículas citoplasmáticas, como el TLR9, al que activan secuencias bacterianas no metiladas que son ricas en estructuras CpG, o el TLR3 y el TLR7 que son importantes para la defensa antivírica debido a que se unen al ARN vírico bicatenario o unicatenario, respectivamente. Además de moléculas exógenas, algunas estructuras endógenas pueden unirse a los TLR, como las proteínas del choque térmico y las lipoproteínas de densidad baja oxidadas (oxLDL). Esto último podría ser especialmente importante en la patogenia de la aterosclerosis, donde TLR4 es activado por las LDL presentes dentro de las placas vasculares. Los factores quimiotácticos derivados de la célula endotelial y de los macrófagos locales pueden entonces reclutar linfocitos T activados en el ateroma.

La transmisión de señales desde los TLR2 y TLR4 progresa a través de proteínas adaptadoras y converge en una cinasa conocida como MyD88, que orquesta varias cascadas posteriores. Al dirigir la fosforilación de la cinasa β IkB (IKK β), MyD88 activa el factor nuclear κ B (NF- κ B), un interruptor general para los genes inflamatorios. La translocación de NF- κ B al núcleo celular estimula la producción de citocinas (p. ej., interleucina 6 [IL-6], IL-8 y factor de necrosis tumoral [TNF]), la maquinaria para la liberación de prostaglandinas (p. ej., ciclooxigenasa 2 [COX2]) y genes que regulan la MEC (p. ej., metaloproteinasas). Esta respuesta rápida es normalmente transitoria, aunque puede persistir en estados morbosos. También hay vías independientes de MyD88 que estimulan la inmunidad innata. Por ejemplo, el estímulo de TLR3 por virus ARN usa una vía separada en la que intervienen IKK β y el factor regulador del interferón 3 (IRF-3). El IRF-3, combinado con otros factores de transcripción, induce la expresión de genes como el del interferón β (IFN- β) para establecer un estado antivírico. Estos genes protegen primariamente contra microorganismos patógenos al iniciar mecanismos de defensa clave. Sin embargo, estas mismas vías pueden crear un ambiente peligroso que sea tóxico para las células normales mediante la producción de radicales de oxígeno, óxido nítrico y otros intermediarios reactivos. Estas moléculas pueden dañar el ADN y lesionar células vecinas, o incluso llevar a neoplasias (e-Tabla 47-1). Por ejemplo, la inflamación prolongada en el colon, como en la colitis ulcerosa, se asocia al adenocarcinoma. El aumento en la expresión de COX2 debido a la translocación de NF- κ B es otro mecanismo que también contribuye al desarrollo de tumores en las zonas inflamadas. Una observación no prevista es que el propio NF- κ B también puede aumentar directamente la carcinogénesis al servir de señal de supervivencia para las células dañadas que serían normalmente eliminadas por apoptosis.

Los mecanismos de transducción de la señal del TLR, iniciada por categorías amplias de estructuras no pertenecientes a mamíferos, integran los estímulos ambientales y generan una respuesta amplia contra los microorganismos patógenos. El ajuste fino de las defensas del huésped contra estructuras únicas de los microorganismos patógenos con el fin de proporcionar una inmunidad duradera requiere el sistema inmunitario adaptativo, más lento y preciso. Aunque es más lenta y primitiva, la inmunidad innata proporciona señales que activan las respuestas adaptativas. Por ejemplo, los TLR pueden estimular las células dendríticas (cap. 44), que ha interiorizado y procesado el antígeno, para emigrar de los tejidos periféricos a los órganos linfáticos centrales. Las células dendríticas también pueden producir citocinas y, después de madurar, presentan antígenos a los linfocitos T en el contexto de las moléculas de histocompatibilidad principal de la clase II y las proteínas coestimuladoras de la superficie. Los linfocitos T activados pueden migrar entonces al tejido para potenciar y amplificar la respuesta del huésped. Los linfocitos T también ayudan a los linfocitos B, con lo que estimulan la producción de anticuerpos y activan otros componentes de la inmunidad innata (p. ej., el sistema del complemento).

El inflammasoma y las respuestas inmunitarias innatas

Los receptores que pueden reconocer las señales de «peligro» y los patógenos potenciales están presentes en el citoplasma celular. El inflammasoma es uno de los sistemas mejor caracterizados e incluye el receptor humano de tipo Nod (NLR, del inglés *Nod-like receptor*) de una familia de 22 miembros de proteínas citoplasmáticas. Las proteínas NLR activadas reclutan proteínas adicionales para formar un complejo con la caspasa-1 y la molécula adaptadora denominada proteína de tipo speck asociada a la apoptosis (ASC). La activación de la caspasa-1 es una de las funciones críticas de los inflammasomas, con la consecuente escisión y activación de IL-1, IL-18 e IL-33.

Los trastornos del inflammasoma pueden producir enfermedades autoinflamatorias. Los síndromes prototípicos, conocidos como enfermedad autoinflamatoria familiar fría, enfermedad de Muckle-Wells y enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID, del inglés *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*) son debidos a mutaciones no conservadas del gen NLR que codifica la criopirina (también denominada NALP3). Estas tres enfermedades raras se caracterizan por una activación anómala del inflammasoma con liberación aberrante de la IL-1 β procesada. Las manifestaciones clínicas, que comprenden fiebre, exantema, sordera y artritis, dependen de la sustitución del aminoácido específico así como de otras influencias

genéticas peor definidas. Se ha demostrado el papel crítico de la IL-1 en estudios que han empleado tratamiento con inhibidores de la IL-1 que evitan las recurrencias y, en algunos casos, parece revertir la enfermedad orgánica terminal. Parece que el inflammasoma también desempeña un papel clave en otras enfermedades comunes como la gota, en la que los cristales de urato pueden activar el inflammasoma. Los inhibidores de la IL-1 también parecen ser eficaces en algunos pacientes, aunque se necesitan estudios controlados a largo plazo.

Inmunocomplejos y complemento

El sistema del complemento (cap. 49) es otro mecanismo de defensa que conecta la inmunidad innata y el brazo humoral de la inmunidad adaptativa. La vía clásica del complemento, activada por inmunocomplejos que contienen la inmunoglobulina G (IgG) y la IgM, y la vía alternativa, activada por productos bacterianos, convergen en el tercer componente del complemento, C3, con la liberación mediante proteólisis de fragmentos que amplifican la respuesta inflamatoria y median la lesión tisular. Las anafilotoxinas C3a y C5a aumentan directamente la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso. El C3a y el C3a desArg también inducen la producción de TNF e IL-1 β por las células mononucleares de la sangre periférica. El C5a induce la liberación de histamina por el mastocito, con lo que media indirectamente el aumento de la permeabilidad vascular. El C5a también activa los leucocitos y potencia su quimiotaxis, adhesión y desgranulación, con la liberación de proteasas y metabolitos tóxicos. El C5b se une a la superficie de las células y los microorganismos y es el primer componente en el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana C5b-9.

Los sujetos con alteraciones en los primeros componentes del complemento, en especial C1q, C2 y C4, suelen tener una incidencia ligeramente mayor de infección, pero muestran un mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico (LES) (cap. 274). Los mecanismos del aumento de las enfermedades se relacionan probablemente con la eliminación ineficaz de inmunocomplejos. En el LES también puede haber un aumento de la activación y el consumo de proteínas del complemento acompañado de concentraciones plasmáticas bajas de C3 y C4, en especial asociado a exacerbaciones de la enfermedad. El déficit de C3 o C5 causa una mayor propensión a las infecciones bacterianas, mientras que los defectos en los componentes tardíos que forman el complejo de ataque de la membrana dan lugar a una mayor incidencia de bacteriemia por *Neisseria*.

Estrés ambiental y lesión tisular

La lesión tisular debida a un traumatismo directo o estímulos nocivos inicia también una respuesta inflamatoria y se asocia a una lesión microvascular, una extravasación de leucocitos a través de las paredes vasculares y a la fuga de plasma y proteínas hacia el tejido. Como se ha comentado, el inflammasoma actúa como un sensor que puede iniciar este programa en algunos casos. En otros, como en la isquemia, los canales iónicos sensibles al ácido en la superficie celular pueden detectar el estrés ambiental por disminución del pH tisular. La formación del trombo en el lugar de la lesión vascular comienza la cascada inflamatoria por medio de la liberación de aminas vasoactivas (p. ej., serotonina), la liberación de proteasas lisosomales y la formación de eicosanoides. Las plaquetas también pueden regular la cicatrización con la liberación de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor transformador del crecimiento β (TGF- β).

Segunda onda de la respuesta inflamatoria

La activación de la inmunidad innata lleva rápidamente a la llegada de muchas células inflamatorias. Las células residentes, como las células endoteliales vasculares, los mastocitos, las células dendríticas y los fibroblastos intersticiales, responden liberando mediadores solubles, como los eicosanoides y las citocinas proinflamatorias (e-Tabla 47-2). Estos mediadores amplifican la respuesta inflamatoria y reclutan más leucocitos. Las células locales estimuladas, junto a las células inflamatorias recién llegadas, liberan intermediarios reactivos tóxicos del nitrógeno y oxígeno así como una miríada de proteasas, sobre todo metaloproteinasas de la matriz (MMP), serina-proteasas y cisteína-proteasas. Estas moléculas están diseñadas para destruir microorganismos infecciosos y eliminar células dañadas, con lo que limpian la zona lesionada para la reparación tisular. El estímulo prolongado de los mecanismos inflamatorios agudos puede dar lugar a una destrucción tisular intensa. Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, la respuesta fisiológica normal es un programa exquisitamente coordinado que utiliza enzimas proteolíticas para reestructurar la MEC y promover un ambiente adecuado para la curación de la herida en lugar de para la lesión tisular.

Respuesta celular

La infiltración de células inflamatorias en la zona de la lesión tisular inicial suele progresar de una forma ordenada. El proceso comienza con la liberación de quimioquinas y mediadores solubles por las células residentes, incluidos los fibroblastos intersticiales, los mastocitos y las células endoteliales vasculares. Las señales producidas por estos acontecimientos alteran el perfil local de moléculas de adhesión y crea un gradiente quimiotáctico que recluta células del torrente sanguíneo. Los mastocitos, en

particular, actúan como centinelas y pueden desgranularse en cuestión de segundos liberando aminas vasoactivas. En la mayoría de las respuestas agudas, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) son las primeras células inflamatorias que se extravasan de la circulación y llegan a la zona de la lesión, seguidos más tarde de las células mononucleares bajo la influencia de señales separadas.

La mayoría de los fibroblastos tisulares y las células endoteliales vasculares están inactivas antes de que los PMN migren al tejido. Sin embargo, se puede activar a estas células residentes para que proliferen y migren hacia la zona de la lesión así como para que sinteticen citocinas, proteasas y componentes de la MEC. Se liberan factores de crecimiento como el factor de crecimiento del fibroblasto básico (bFGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos. Junto al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), estos factores de crecimiento liberados en la zona contribuyen a la proliferación celular y a la amplificación de la respuesta inflamatoria y también inducen la maduración de las células dendríticas que procesan los antígenos. Además, los fibroblastos y las células endoteliales secretan proteínas nuevas de la MEC, MMP y otras enzimas que digieren la MEC. El equilibrio entre las proteasas y la producción de MEC varía a medida que el tejido se reestructura durante el curso de la inflamación. Al principio la respuesta favorece la actividad proteolítica para limpiar la infraestructura dañada. A esto le sigue un cambio a una mayor producción de MEC nueva para reparar el tejido y curar la herida.

El aumento de la permeabilidad vascular, causado por la ruptura de las uniones intercelulares herméticas endoteliales, permite que proteínas transportadas por la sangre, como el fibrinógeno, la fibronectina y la vitronectina, se extravasen a la MEC perivascular. La interacción con la MEC preexistente permite el ensamblaje de nuevos ligandos para un subgrupo de moléculas de adhesión (p. ej., integrinas $\alpha 5\beta 1$ y $\alpha v\beta 3$). Este aumento de la permeabilidad vascular y el cambio en los perfiles de las moléculas de adhesión y ligandos, junto a la liberación de moléculas quimiotácticas, permiten el reclutamiento de leucocitos en las zonas de inflamación. Algunas quimiocinas implicadas son la IL-8 (para los neutrófilos), la proteína-1 quimioatrayente del macrófago (MCP-1) para los monocitos, la RANTES (citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su activación; para monocitos y eosinófilos) y la IL-16 (para linfocitos T $CD4^+$). Además, las quimiocinas reclutan subgrupos específicos de células al unirse a receptores de quimiocina.

La combinación precisa de quimiocinas y moléculas de adhesión vascular presentes en una lesión inflamatoria determina la especificidad del momento y acontecimiento para el reclutamiento de subgrupos de células inflamatorias. La unión de las integrinas presentes en los leucocitos también prolonga la supervivencia celular una vez que han pasado al tejido, al evitar su apoptosis. La función central de ciertas parejas de moléculas de adhesión-ligando se ha confirmado en enfermedades humanas. Por ejemplo, $\alpha 4\beta 1$ desempeña una función clave en el reclutamiento de linfocitos en el sistema nervioso central en la esclerosis múltiple y el bloqueo de esta interacción suprime la actividad de la enfermedad (cap. 419). Los eosinófilos también usan los mismos receptores de adhesión para migrar al pulmón en el asma inducida por alérgenos (cap. 87).

La mayor expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y de la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), así como la mayor expresión de quimiocinas, también es evidente en otros tipos de células, como el epitelio de la vía respiratoria tras la provocación con alérgeno en el asma. Hay una llegada rápida y transitoria de neutrófilos en las enfermedades alérgicas de la vía respiratoria, junto a una activación de los linfocitos T y los mastocitos locales. Estos neutrófilos producen mediadores lipídicos, intermediarios reactivos del oxígeno y proteasas como la elastasa, que pueden contribuir a la obstrucción del flujo aéreo, el daño epitelial y la reestructuración. La elastasa del neutrófilo, junto a las quimiocinas liberadas por los linfocitos T y los mastocitos reclutados y activados por el alérgeno, sirve para reclutar eosinófilos.

Mediadores solubles

Citocinas proinflamatorias

Las citocinas proinflamatorias, a menudo derivadas de los macrófagos y los fibroblastos, son mediadores que activan el sistema inmunitario. Los miembros proinflamatorios de la familia de la IL-1 (IL- α , IL-1 β , IL-18 e IL-33) y el TNF tienen actividades pleiotrópicas y pueden potenciar la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, inducir la proliferación de células endógenas y estimular la presentación del antígeno. La IL-1 y el TNF también aumentan la expresión de enzimas que degradan la matriz, como la colagenasa y la estromelisin. Además, estimulan la síntesis de otros mediadores inflamatorios como la prostaglandina E_2 (PGE_2) de los fibroblastos. Los inhibidores del TNF son fármacos eficaces en enfermedades inflamatorias como la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal, y los inhibidores de la IL-1 son beneficiosos en enfermedades génicas como el síndrome de Muckle-Wells y el síndrome autoinflamatorio por frío familiar.

La IL-1 y el TNF constituyen sólo una pequeña fracción de la respuesta aguda de las citocinas. Muchos otros factores participan también, como la IL-6 y sus citocinas relacionadas (IL-11, osteopontina y factor inhibidor de la leucemia), que pueden

inducir reactivos de fase aguda y desplazar una respuesta inmunitaria hacia un fenotipo T cooperador del tipo 1 (T_H1) o T_H2 (cap. 46). El GM-CSF puede regular la maduración de la célula dendrítica, aumentar la expresión del antígeno leucocitario humano (HLA-DR) en estas células y potenciar la presentación del antígeno. La linfocina $IFN-\gamma$ de tipo T_H1 , aunque generalmente considerada parte de la onda secundaria que aparece tras la activación del linfocito T, también puede inducir la expresión de HLA-DR, incrementar la expresión de moléculas de adhesión en la célula endotelial e inhibir la producción de colágeno. La IL-1, la IL-6 y la IL-23 coordinan la diferenciación hacia linfocitos $Th17$, un fenotipo que se cree desempeña un papel muy importante en la inflamación y la autoinmunidad gracias a la producción de los miembros de la familia de IL-17 (IL-17A a F). De éstas, la IL-17A y quizás la IL-17F son de especial importancia puesto que actúan en sinergia con la IL-1 y el TNF. El factor de crecimiento $TGF-\beta$ dirige las células hacia el fenotipo de linfocito T regulador (Treg), que puede suprimir las respuestas específicas de antígeno de otros linfocitos T (véase más adelante).

Las citocinas desempeñan una función clave en el establecimiento y la perpetuación de las enfermedades inflamatorias. En la artritis reumatoide (cap. 272), las redes autocrina y paracrina intervienen de forma crítica en la perpetuación de la inflamación. Los efectos de la IL-1 y el TNF son a menudo centrales para una sinovitis continua, y hay pruebas crecientes de que la IL-15 participa aumentando la producción de TNF. La IL-17A contribuye a la activación del sinoviocito, y la IL-18 puede inducir la diferenciación del linfocito T hacia un fenotipo T_H1 . Los factores como el MCP-1 reclutan y activan macrófagos en ateromas que contienen oxLDL y células espumosas. En el asma alérgica (cap. 87), la IL-13 está surgiendo como una citocina inflamatoria central. La IL-13 actúa a través de la unión a receptores presentes en la superficie celular para la IL-4 y los ratones que carecen de IL-4R son relativamente resistentes a padecer asma. Un inhibidor de la IL-23, ustekinumab, ha mostrado una eficacia sorprendente en la psoriasis, lo que indica un papel primordial de esta vía en las dermatopatías inflamatorias.

Eicosanoides

Además de las citocinas y los inmunocomplejos, las respuestas inflamatorias locales llevan a la liberación de eicosanoides, que son moléculas derivadas de los lípidos. Como los lípidos están en la membrana celular, son sustratos de fácil disposición para la síntesis de mediadores. Estas moléculas son funcionales en la inmediatez a las zonas de síntesis y sus semividas son de segundos a minutos. Los eicosanoides no se almacenan sino que se producen a partir de los lípidos de las membranas cuando la activación celular por traumatismo mecánico, citocinas, factores de crecimiento u otros estímulos conducen a la liberación de ácido araquidónico. La fosfolipasa A_2 citosólica (cPLA $_2$) es la enzima clave en la producción de eicosanoides. Los acontecimientos específicos de células y dependientes de agonistas coordinan la translocación de cPLA $_2$ a la cubierta nuclear, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, donde puede interactuar con la ciclooxigenasa (COX) (en el caso de la síntesis de prostaglandinas) o la 5-lipooxigenasa (en el caso de la síntesis de leucotrienos).

Prostaglandinas

Los prostanooides se producen cuando se libera ácido araquidónico de la membrana plasmática de las células dañadas por las fosfolipasas y son metabolizados por las ciclooxigenasas e isomerasas específicas (cap. 36). Estas moléculas actúan en las neuronas sensitivas periféricas y en zonas centrales dentro de la médula espinal y el encéfalo para provocar el dolor y la hiperalgesia. Su producción aumenta en la mayoría de los procesos inflamatorios agudos, como la artritis y las enfermedades intestinales inflamatorias. En respuesta a pirógenos exógenos y endógenos, la PGE_2 derivada de la COX2 media una respuesta febril central. Además, las prostaglandinas actúan de forma sinérgica con la bradicinina y la histamina aumentando la permeabilidad vascular y el edema. Las concentraciones de prostaglandinas suelen ser muy bajas en los tejidos normales y aumentan con rapidez en la inflamación aguda, mucho antes del reclutamiento de leucocitos. La inducción de la COX2 con estímulos inflamatorios es probablemente responsable de las concentraciones elevadas de prostanooides en la inflamación crónica.

La COX2 también interviene de forma fundamental en las interacciones entre las plaquetas y las células endoteliales al aumentar la producción de prostaciclina (PGI_2) en las células endoteliales (cap. 36). El mayor riesgo de infarto de miocardio asociado al uso de inhibidores selectivos de la COX2 podría relacionarse con la producción sin oposición de tromboxano A_2 por la COX1 en las plaquetas. La producción de prostaciclina también protege contra la aterosclerosis en ratones hembra y el bloqueo de la COX2 anula este efecto beneficioso. Así pues, los inhibidores de la COX pueden aumentar potencialmente los fenómenos trombóticos.

Leucotrienos

Además de las prostaglandinas, un grupo diferente de enzimas dirige los metabolitos del ácido araquidónico hacia la síntesis de leucotrienos (cap. 87). Su importancia relativa depende del órgano diana específico de una respuesta inflamatoria. Por ejemplo, los antagonistas de los receptores de los leucotrienos han demostrado su

eficacia en el asma, mientras que enfoques similares han sido menos espectaculares en la artritis reumatoide. Al contrario que las prostaglandinas, los leucotrienos los producen sobre todo células inflamatorias como los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos. La 5-lipooxigenasa es la enzima clave en esta cascada al transformar el ácido araquidónico liberado en leucotrieno epóxido A_4 (LTA_4) en concierto con la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP). Al LTA_4 lo puede hidrolizar una LTA_4 -hidrolasa citosólica en LTB_4 , un potente quimiotáctico del neutrófilo y estimulador de la adhesión del leucocito a las células endoteliales. El LTA_4 también puede conjugarse con el glutatión para formar LTC_4 por medio de la LTC_4 -sintasa en la cubierta nuclear. El LTC_4 migra fuera de la célula, usando transportadores como la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos, y puede ser metabolizado fuera de la célula a LTD_4 y LTE_4 . Estos tres leucotrienos cisteínicos forman la «sustancia de reacción lenta de la anafilaxia» por su capacidad para inducir una contracción lenta y sostenida del músculo liso. Favorecen la fuga de plasma de las vénulas poscapilares, aumentan la expresión de moléculas de adhesión de la superficie celular y producen broncoconstricción.

Histamina

La histamina es una amina vasoactiva producida por los basófilos y los mastocitos que aumenta mucho la fuga capilar. En los basófilos, la histamina se libera en respuesta a las secuencias bacterianas formilmetionil-leucil-fenilalanina (f-MLP), los fragmentos del complemento C3a y C5a y la IgE. El edema resultante puede observarse fácilmente en la clínica en los casos de urticaria (cap. 260 y 448) y rinitis alérgica (cap. 259). A pesar de la producción de histamina en el asma y en la sinovitis aguda, los antihistamínicos tienen un mínimo efecto en estos trastornos. El estímulo para la liberación de histamina de los gránulos del mastocito es el mismo que en los basófilos, excepto por la falta de receptores para f-MLP en este tipo de célula. La histamina puede ejercer una acción sinérgica con el LTB_4 y el LTC_4 producido en la zona. Además, la histamina potencia el rodamiento y la adhesión firme del leucocito e induce huecos en el recubrimiento celular endotelial, lo que aumenta la extravasación de leucocitos.

Cininas

Las cininas inducen vasodilatación, edema y contracción del músculo liso, así como dolor e hiperalgesia mediante la estimulación de las fibras C. Se forman a partir de cininógenos de masa molecular alta y baja por la acción de calicreínas proteasas de serina en el plasma y los tejidos periféricos. Los principales productos de la digestión del cininógeno son la bradicinina y la lisil-bradicinina. Estos productos tienen una afinidad alta por el receptor B2, que se expresa ampliamente y es responsable de la mayoría de los efectos comunes de las cininas. Los péptidos desArg-BK y Lis-desArg-BK los generan carboxipeptidasas, y se unen al subtipo de receptor de cinina B1, que no se expresa en los tejidos normales pero aumenta con rapidez los ligandos de los TLR y las citocinas. El receptor de cinina B2 se interioriza con rapidez y se desensibiliza, mientras que el receptor B1 sigue siendo muy reactivo. Las acciones de la cinina se asocian a la producción secundaria de otros mediadores de la inflamación, como el óxido nítrico, los productos derivados del mastocito y las citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8. Además, las cininas pueden aumentar la producción de IL-1 a través del estímulo inicial del TNF y pueden aumentar la producción de prostanooides mediante la activación de la fosfolipasa A_2 y la liberación de ácido araquidónico.

Mecanismos de lesión tisular en la inflamación

Oxígeno y nitrógeno reactivos

Los macrófagos, los neutrófilos y otras células fagocitarias pueden generar grandes cantidades de intermediarios reactivos del oxígeno (ROI, del inglés *reactive oxygen intermediates*) e intermediarios reactivos del nitrógeno (RNI, del inglés *reactive nitrogen intermediates*) que son tóxicos y pueden matar directamente microorganismos patógenos. Tanto los ROI como los RNI también son moléculas críticas de transducción de señales que regulan la expresión de los genes inflamatorios.

Estas moléculas tienen efectos nocivos en el tejido normal al dañar el ADN, oxidar los lípidos de membrana y nitrosilar las proteínas. La liberación de intermediarios reactivos pueden iniciarla productos microbianos como el LPS y las lipoproteínas, citocinas como IFN- γ e IL-8 y por la unión de la IgG al receptor para el Fc. Estos acontecimientos inducen la translocación de varias proteínas citosólicas, como las guanosina-trifosfatasa (GTPasa) Rac2 y de la familia Rho al complejo membranario que porta el citocromo c, con la activación posterior del dinucleótido de fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH)-oxidasa. La reacción catalizada por la NADPH-oxidasa lleva a la producción de superóxido que, a su vez, aumenta el peróxido de hidrógeno, los radicales y aniones hidroxilo, el ácido hipocloroso y las cloraminas.

En algunos casos, los ROI pueden contribuir directamente a la iniciación de enfermedades crónicas. La oxidación de lípidos produce aldehídos que sustituyen lisinas en la apolipoproteína B-100. Esta estructura alterada se une a TLR2 para inducir la producción de citocinas o es interiorizada por los macrófagos, lo que lleva

a la producción de células espumosas y hebras grasas, las lesiones primarias de la aterosclerosis (cap. 70). Después, los epítomos alterados en las proteínas dañadas del huésped pueden presentarse a los linfocitos T para iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa que amplifique la lesión vascular inflamatoria.

Las óxido nítrico-sintasas (NOS) convierten la L-arginina y el oxígeno molecular en L-citrulina y óxido nítrico (NO). Se conocen tres isoformas de NOS: NOS neuronal (nNOS o NOS1) y NOS de célula endotelial (eNOS o NOS3) se expresan de forma constitutiva, mientras que la NOS del macrófago (macNOS, iNOS o NOS2) la inducen citocinas inflamatorias como el TNF- α y el IFN- γ así como los productos de virus, bacterias, protozoos y hongos, y la tensión baja de oxígeno y el pH ambiental bajo.

Junto a las prostaglandinas, la producción de NO por la NOS2 y de ROI por la NADPH-oxidasa es un mecanismo clave por el que los macrófagos entorpecen paradójicamente la proliferación del linfocito T. Esto podría controlar los procesos inflamatorios o eliminar linfocitos T autorreactivos, y es al menos en parte responsable de la inmunodepresión que se ve en ciertas infecciones y neoplasias malignas.

Proteasas

La producción de enzimas que degradan la MEC representa un mecanismo clave de recambio tisular en la inflamación. La reconfiguración de la matriz reestructura el tejido dañado, libera factores de crecimiento unidos a la matriz y citocinas, prepara el tejido para su invasión por vasos sanguíneos nuevos y altera el ambiente local para permitir la adherencia y retención de células recién reclutadas.

Las MMP son una familia de más de 20 endopeptidasas extracelulares que participan en la degradación y reestructuración de la MEC (tabla 47-1). Se producen en forma de proenzimas y requieren una proteólisis limitada o una desnaturalización parcial para exponer su zona catalítica. Su nombre deriva de su dependencia de iones metálicos (superfamilia zinc/metzincin) para su actividad y de su capacidad potente de degradar las proteínas estructurales de la MEC. Las MMP también pueden escindir moléculas de superficie celular y otras proteínas pericelulares que no están en la matriz, regulando así el comportamiento celular. Por ejemplo, las MMP pueden modificar el crecimiento celular digiriendo proteínas de la matriz asociadas a factores de crecimiento. El FGF y el TGF- β muestran afinidades altas por moléculas de la matriz que sirven como depósito de estas citocinas en su estado activado. La proteólisis de la matriz libera algunos factores de crecimiento y puede hacerlos disponibles

TABLA 47-1 METALOPROTEINASAS MATRICIALES (MMP) HABITUALES Y SUS SUSTRATOS

FAMILIA DE MMP	SUSTRATOS DE LA MATRIZ	OTROS SUSTRATOS
Colagenasas	Colágenos I, II, III, VII y X Agregcana	Pro-MMP-1, 2, 8, 9 y 13 Pro-TNF- α
Entactina	Inhibidores de la α_1 -proteinasas Gelatina Tenascina	
Gelatinasas	Agregcana Colágeno desnaturalizado Elastina Fibronectina Laminina Vitronectina	Pro-MMP-1, 2 y 13 Pro-TNF- α Pro-IL-1 β TGF- β latente
Matrilisinas	Proteoglicanos Colágenos desnaturalizados Entactina Fibrina, fibrinógeno Fibronectina Gelatina Laminina Tenascina Vitronectina	Pro-MMP-2 y 7 Pro-TNF- α Ligando Fas unido a la membrana (FasL) Plasminógeno β 4 integrinas
Estromelisin	Proteoglicanos Agregcana Colágeno III, IV, V, IX, X y XI Entactina Fibrina, fibrinógeno Fibronectina Gelatina Laminina Tenascina Vitronectina	Pro-MMP-1, 3, 7, 8, 9, 10 y 13 Pro-TNF- α Pro-IL-1 β Plasminógeno Inhibidores de la α_1 -proteinasas

IL = interleucina; MMP = metaloproteinasas matriciales; TGF = factor transformador del crecimiento; TNF = factor de necrosis tumoral.

a receptores de la superficie celular. Además, las MMP pueden escindir y activar directamente factores de crecimiento. Las MMP influyen en la migración del linfocito T al alterar las uniones entre la matriz y las células o de las células entre sí. Por ejemplo, a la molécula de adhesión integrina $\beta 4$ la escinde la MMP-7. La MMP-3 y la MMP-7 digieren la cadherina E y no sólo rompen las uniones entre las células endoteliales sino que estimulan la migración celular.

La degradación de la MEC suelen iniciarla las colagenasas, que escinden el colágeno natural. El colágeno desnaturalizado es después reconocido y degradado más por las gelatinasas y las estromelinas. Al contrario que las colagenasas, las estromelinas muestran una especificidad amplia por el sustrato y actúan sobre muchas proteínas de la MEC, como el proteoglicano, la fibronectina, la laminina y muchas proteínas del cartílago. Las estromelinas también pueden amplificar el proceso de reestructuración mediante la activación de la colagenasa a través de una proteólisis limitada. La expresión de genes de MMP pueden inducir muchas citocinas proinflamatorias, como el TNF, la IL-1, la IL-17 y la IL-18, a través de las vías de transducción de señales de la cinasa MAP.

Otras muchas clases de proteasas reestructuran la matriz, como las serina-proteasas y las cisteína-proteasas. Los PMN infiltrantes en las zonas de inflamación liberan concentraciones altas de serina-proteasas, como la tripsina, la quimiotripsina y la elastasa, que pueden digerir directamente la MEC o activar las formas proenzimáticas de MMP secretadas. La familia de las ADAM (desintegrina y metaloproteína) puede escindir el dominio extracelular de los receptores de citocinas. Estas proteasas de la MEC incluyen dos miembros de la familia agreganasa. Una de estas agreganasas (la agreganasa 2 o ADAMTSS) se ha implicado en la artrosis puesto que en los modelos de ratones con artrosis que carecen de esta enzima hay una menor destrucción del cartílago.

Reparación tisular y resolución de la inflamación

La inflamación es una respuesta fisiológica normal, pero puede provocar lesiones graves al huésped si se le permite persistir. Por ello son necesarios mecanismos adicionales para restablecer la homeostasia una vez que se ha iniciado esta respuesta. La supresión de la inflamación aguda mediante la retirada o desactivación de mediadores y células efectoras permite al huésped reparar los tejidos dañados mediante la elaboración de factores de crecimiento y citocinas adecuados (fig. 47-1). Como en la generación inicial de una respuesta inflamatoria, los componentes de la resolución son una respuesta celular (apoptosis y necrosis), la formación de mediadores solubles (como citocinas antiinflamatorias y antioxidantes) y la producción de efectores directos (como los inhibidores de proteasas).

Eliminación de células inflamatorias

Las células pueden eliminarse de un lugar inflamado mediante diversos mecanismos. En primer lugar, el flujo celular puede disminuirse por la producción de factor quimiotáctico y la expresión de molécula de adhesión vascular. En segundo lugar, se pueden liberar células, especialmente linfocitos, desde el tejido y volver a la circulación a través de los vasos linfáticos. En tercer lugar, las células sometidas a estrés pueden sufrir una necrosis con la liberación de sus contenidos al ambiente local. Quizás, el

mecanismo más crítico para eliminar células de un lugar inflamado sea la muerte celular programada, o apoptosis.

La apoptosis es un proceso muy bien regulado en las células eucariotas que lleva a la muerte celular y marca la membrana de superficie para una eliminación rápida por los fagocitos. Este proceso de limpieza no desencadena ninguna respuesta inflamatoria, al contrario que la muerte celular producida por la necrosis. Los fagocitos PMN tienen una semivida muy corta en el tejido y la persistencia o liberación de su contenido al microambiente tras su muerte puede ser perjudicial. En algunos trastornos, como la vasculitis leucocitoclástica (cap. 278), la apoptosis abundante del neutrófilo se ve fácilmente en el estudio histopatológico; de hecho, es uno de los criterios anatomopatológicos para su diagnóstico. Otras células, como los linfocitos T, sufren una apoptosis tras su activación para evitar respuestas abrumadoras del huésped. La apoptosis defectuosa o incluso la persistencia de células apoptóticas que no se eliminan puede contribuir a las enfermedades inflamatorias crónicas y a las enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, la pérdida de tolerancia a antígenos propios podría participar en las respuestas autoinmunitarias en el LES.

El compromiso de una célula en su apoptosis pueden iniciarlo varios factores, como los ROI en el microambiente celular, así como las señales producidas a través de varias vías de receptores de muerte (p. ej., FasL/Fas y ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF [TRAIL]). El primero puede dañar el ADN, que es un subproducto frecuente del ambiente genotóxico creado por la inflamación. Si la lesión del ADN es excesiva, la reparación por medio de mecanismos muy estrechamente regulados se termina y comienza la muerte celular programada. La carga de mutaciones inducida por los ROI o RNI en la inflamación crónica podría acumularse con el tiempo y llevar finalmente a sustituciones de aminoácidos en proteínas reguladoras clave. Finalmente, como se ha observado en la colitis ulcerosa, pueden aparecer enfermedades neoplásicas.

La retirada de los cuerpos apoptóticos, o de los restos de células apoptóticas empaquetadas, es rápida y pueden realizarla los macrófagos, los fibroblastos, las células epiteliales y endoteliales, las células musculares y las células dendríticas. Los receptores de superficie usados en el reconocimiento y engullido de células apoptóticas son las integrinas (p. ej., $\alpha v \beta 3$), las lectinas, los receptores basurero, el transportador con bloque ligador de trifosfato de adenosina (ATP) 1, el receptor de LPS, el CD14 y los receptores del complemento CR3 y CR4. Sin embargo, algunas de estas moléculas membranas pueden utilizarse en las vías proinflamatoria y apoptótica, y su divergencia puede basarse en diferentes ligandos y moléculas accesorias.

Las células apoptóticas muestran una serie de patrones moleculares asociados a la membrana que interactúan con receptores presentes en los fagocitos. Los detalles de las interacciones entre las células apoptóticas y los fagocitos sólo se conocen parcialmente. Una característica general de las células apoptóticas es la pérdida de la asimetría fosfolipídica, con la presentación externa de fosfatidilserina. La fosfatidilserina exteriorizada puede ser suficiente para desencadenar la fagocitosis, pero hay otras estructuras apoptóticas de la superficie celular.

Aunque algunas células inflamatorias e inmunitarias se eliminan, otras líneas celulares se expanden durante la fase de resolución. Las células mesenquimales, en especial los fibroblastos, proliferan y producen matriz nueva que puede contraerse para

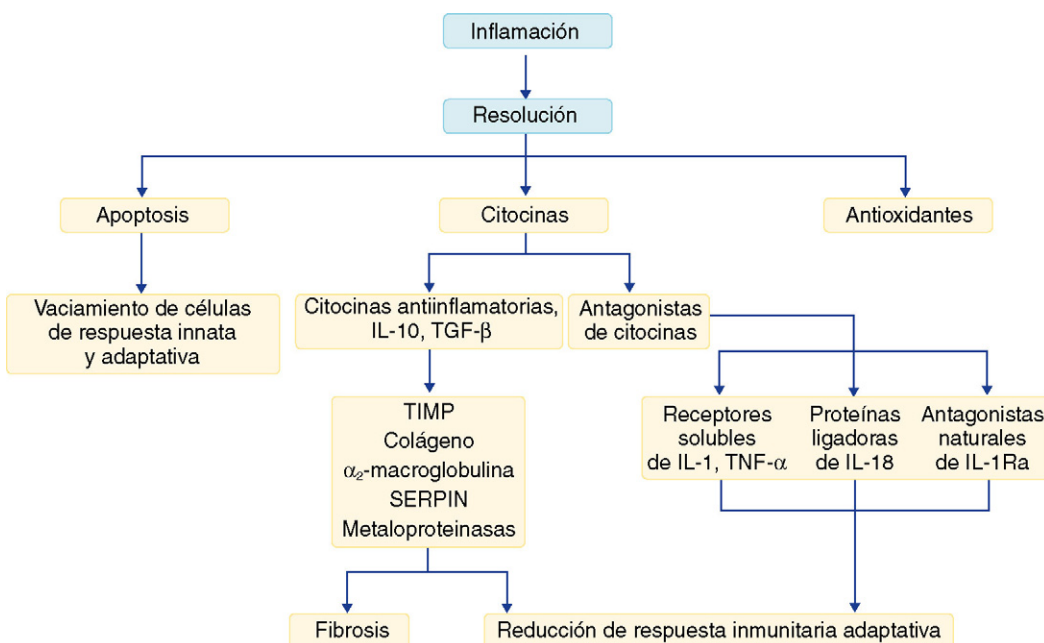


FIGURA 47-1. Mecanismos antiinflamatorios que resuelven la inflamación y conducen a la reparación de la matriz extracelular. IL = interleucina; SERPIN = inhibidores de la serina proteasa; TGF = factor transformador del crecimiento; TIMP = inhibidor tisular de metaloproteinasas; TNF = factor de necrosis tumoral.

formar una cicatriz fibrosa. Los factores de crecimiento producidos en la zona como el PDGF y el TGF- β inducen la síntesis de ADN en las células estromales. Además, las células progenitoras mesenquimales que residen en el tejido o migran desde la sangre periférica pueden diferenciarse en la línea apropiada específica del órgano. Las células pluripotenciales pueden, en presencia del ambiente adecuado, convertirse en adipocitos, condrocitos, células óseas u otras células estromales diferenciadas.

Mediadores solubles

Citocinas antiinflamatorias

Las células residentes e infiltrantes liberan una diversidad de citocinas antiinflamatorias. El TGF- β y la IL-10 son ejemplos producidos por los macrófagos, los fibroblastos intersticiales o los linfocitos T. Algunas citocinas del linfocito T, como la IL-4, la IL-10 y la IL-13, suprimen la expresión de MMP por las células estimuladas por la IL-1 o el TNF. Además de aumentar la proliferación del fibroblasto, el TGF- β suprime la producción de colagenasa, aumenta el depósito de colágeno y reduce la actividad de las MMP al inducir la producción de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). La fase de reparación es anormal en enfermedades en las que la fibrosis tisular representa una manifestación patológica importante. Por ejemplo, la esclerodermia (cap. 275) se caracteriza por una fibrosis difusa y se acompaña de concentraciones altas de TGF- β y de una mayor producción de MEC.

Los receptores señuelo de citocinas también pueden reducir la respuesta inflamatoria. Los receptores también pueden desprenderse de la superficie celular tras su escisión proteolítica y pueden absorber citocinas, con lo que evitan que se unan a receptores funcionales en las membranas celulares. Estos inhibidores de citocinas pueden liberarse en forma de un intento coordinado de evitar una inflamación sin control, como en el choque séptico (cap. 108), en el que la endotoxina induce la producción de receptores solubles después de la producción inicial masiva de TNF e IL-1. También se producen otros tipos de proteínas ligadoras de citocinas como mecanismos reguladores, como la proteína ligadora de IL-18 (IL-18BP), que es un receptor relacionado con la superfamilia de Ig que captura IL-18. En la reestructuración ósea (cap. 251) son necesarias las interacciones entre el receptor activador de NF- κ B (RANK) con el ligando de RANK para la resorción mediada por los osteoclastos. El antagonista competitivo osteoprotegerina (OPG) es un miembro de la familia del receptor del TNF que se une al ligando de RANK e inhibe la activación del osteoclasto.

La necesidad de que haya un control estrecho de la citocina proinflamatoria IL-1 se demuestra por la existencia de dos mecanismos separados. Un receptor señuelo de IL-1, conocido como IL-1R del tipo II, tiene las formas membranaria y soluble que neutralizan la actividad de la IL-1. Además, un antagonista natural de la IL-1, IL-1Ra, puede unirse a receptores funcionales para la IL-1 y competir con la IL-1 α o la IL-1 β . Pero el IL-1Ra no transduce la señal a la célula y bloquea las funciones biológicas de la IL-1 del ambiente. El equilibrio entre la producción de IL-1 e IL-1Ra depende de muchas influencias. Por ejemplo, los monocitos producen más IL-1, mientras que los macrófagos maduros producen IL-1Ra.

Prostanoides y ciclooxigenasa

La COX2 inducida por mediadores proinflamatorios aparece pronto y puede contribuir a las respuestas inflamatorias. Sin embargo, la expresión tardía de COX2 en el proceso ha llevado a especular que también actúa en la resolución de la inflamación. Esta regulación podría ocurrir a través de la formación de prostaglandinas ciclopentenonas (CypPG). Los prostanoides pueden servir de ligandos para los receptores activados por el proliferador del peroxisoma (PPAR) (cap. 213). Hay tres clases principales de receptores PPAR, PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ , todos los cuales se unen al ADN como heterodímeros asociados al receptor del retinoide X. La activación de PPAR γ por las CypPG se asocia a la supresión de las vías de la transcripción de la proteína activadora 1 (AP-1) y del activador y transductor de la señal (STAT) en los macrófagos. Se ha demostrado la eficacia de una diversidad de agonistas naturales y sintéticos del PPAR en modelos de lesión por isquemia y reperfusión, artritis y enfermedades inflamatorias de la vía respiratoria.

Inhibidores de efectores directos

Antioxidantes

Las enzimas antioxidantes que pueden inactivar los intermediarios tóxicos y protegen los tejidos normales son la catalasa y la superóxido-dismutasa. La catalasa es una enzima peroxisómica que cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Las superóxido-dismutasas (SOD) catalizan la dismutación del superóxido en peróxido de hidrógeno, que después es eliminado por la catalasa o la glutatión-peroxidasa. Las glutatión peroxidadas y la glutatión-reductasa son mecanismos adicionales para mantener el equilibrio de reducción y oxidación y la eliminación de metabolitos tóxicos. La producción insuficiente de antioxidantes intracelulares como el glutatión puede suprimir las respuestas linfocitarias y podría ser responsable de la transmisión defectuosa de señales por el receptor del linfocito T y de la inmunidad reducida en los linfocitos T derivados de la sinovial de la artritis reumatoide (cap. 272).

Las interacciones de los radicales libres con las moléculas que les rodean puede generar especies de radicales secundarias en una reacción en cadena que se propaga a sí misma. Los antioxidantes rompedores de cadenas son pequeñas moléculas que pueden recibir o donar un electrón y así formar productos intermedios estables con un radical. Estas moléculas antioxidantes se clasifican en moléculas de fase acuosa (vitamina C, albúmina, glutatión reducido) o de fase lipídica (vitamina E, ubiquinol 10, carotenoides y flavonoides). Además, las proteínas ligadoras de metales de transición (ceruloplasmina, ferritina, transferrina y lactoferrina) pueden servir de antioxidantes al secuestrar cationes de hierro y cobre y así inhibir la propagación de radicales hidroxilo.

Inhibidores de proteasas

Los inhibidores de las proteasas regulan la función de las proteasas endógenas y reducen la probabilidad de daño colateral en los tejidos. Estas proteínas forman dos clases funcionales, los inhibidores de la zona activa y el α_2 -macroglobulina (α_2 M). La última clase de inhibidores de las proteasas actúa mediante la unión covalente de la proteasa a la cadena α_2 M, lo que bloquea el acceso a los sustratos. La α_2 M se une a todas las clases de proteasas y, después de formar un enlace covalente, las conduce a las células a través de una endocitosis mediada por receptores con su posterior inactivación enzimática. La familia de inhibidores de las serina-proteasas (SERPIN) es el miembro más abundante de la primera clase de inhibidores de las proteasas y desempeña una función importante en la regulación de la resolución del coágulo sanguíneo y la inflamación, como indican muchos de sus nombres: antitrombina III, inhibidores del activador del plasminógeno 1 y 2, α_2 -antiplasmina, α_1 -antitripsina y calistatina.

La familia de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) bloquea la función de la mayoría de MMP. Los TIMP se unen a las MMP activadas y bloquean de un modo irreversible sus zonas catalíticas. Algunos ejemplos de enfermedades con un equilibrio desfavorable entre TIMP y MMP son la pérdida de cartílago en la artritis y la regulación de las metástasis tumorales. El desequilibrio entre TIMP y MMP en las formas destructivas de artritis parece causado por la capacidad productiva limitada de inhibidores de proteasas, que se ve abrumada por la expresión enorme de MMP. Mientras que la IL-1 y el TNF- α inducen a las MMP, la IL-6, el TGF- β y otros factores de crecimiento suprimen la producción de MMP y aumentan las concentraciones de TIMP. Por tanto, el perfil de citocinas tiene una influencia central en el estado de la reestructuración. Cuando predominan las citocinas proinflamatorias, el equilibrio favorece la destrucción de la matriz; en presencia de inhibidores de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento aumenta la producción de proteínas de la matriz y los TIMP inhiben las MMP.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Davis DM. Mechanisms and functions for the duration of intercellular contacts made by lymphocytes. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:543-555. *Exposición detallada de las relaciones estructurales y funcionales de moléculas de adhesión clave en relación con la comunicación intercelular.*
- Karin M. The I κ B kinase: a bridge between inflammation and cancer. *Cell Res.* 2008;18:334-342. *Expone los mecanismos que relacionan la inflamación con el cáncer, con especial atención al NF- κ B.*
- Lee SB, Kaluri R. Mechanistic connection between inflammation and fibrosis. *Kidney Int.* 2010;78:S22-S26. *Revisión.*
- Martinson F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:229-265. *Revisión de cómo el inflammasoma regula la inmunidad innata y la defensa del huésped.*
- Wang J, Hori K, Ding J, et al. Toll-like receptors expressed by dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring. *J Cell Physiol.* 2011;226:1265-1273. *Argumentación sobre la manipulación de estos receptores para mejorar la cicatrización.*

48

INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

MEGAN SYKES

DEFINICIÓN

El trasplante clínico engloba el trasplante de órganos e islotes de Langerhans, en los que es necesario superar la respuesta inmunitaria del huésped contra el injerto (HCI) para evitar el rechazo, así como el trasplante de células hematopoyéticas (TCH; cap. 181), en el que debe contenerse no sólo el HCI sino la respuesta inmunitaria del injerto contra el huésped (ICH). Como los preparados de médula o de células progenitoras de la sangre periférica movilizadas contienen linfocitos T, su administración a receptores condicionados y por tanto inmunocompetentes, se asocia al riesgo de enfermedad por ICH. Los órganos trasplantados incluyen la córnea, el riñón, el hígado, el corazón, el pulmón, el intestino delgado, el páncreas e incluso la mano y la cara. Es probable que la lista de células alógenas trasplantadas se expanda