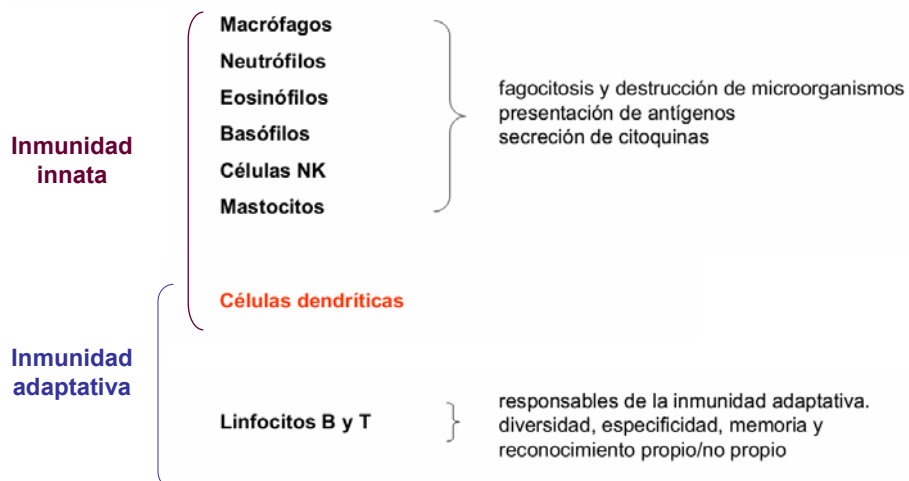


Sistema Inmune:

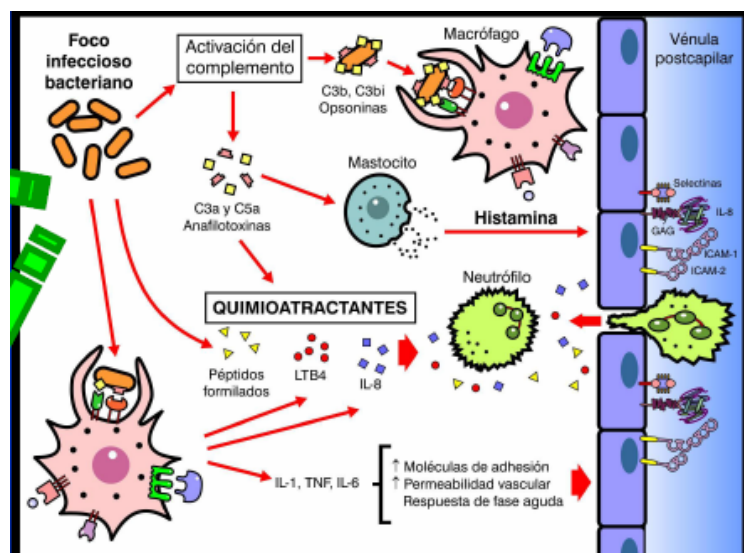
- Sistema de defensa ante infecciones (bacterias, virus, parásitos, hongos) y neoplasias.
- Compuesto por diferentes tipos celulares que circulan por el organismo.
- Cada tipo celular posee vías de activación y respuestas particulares.

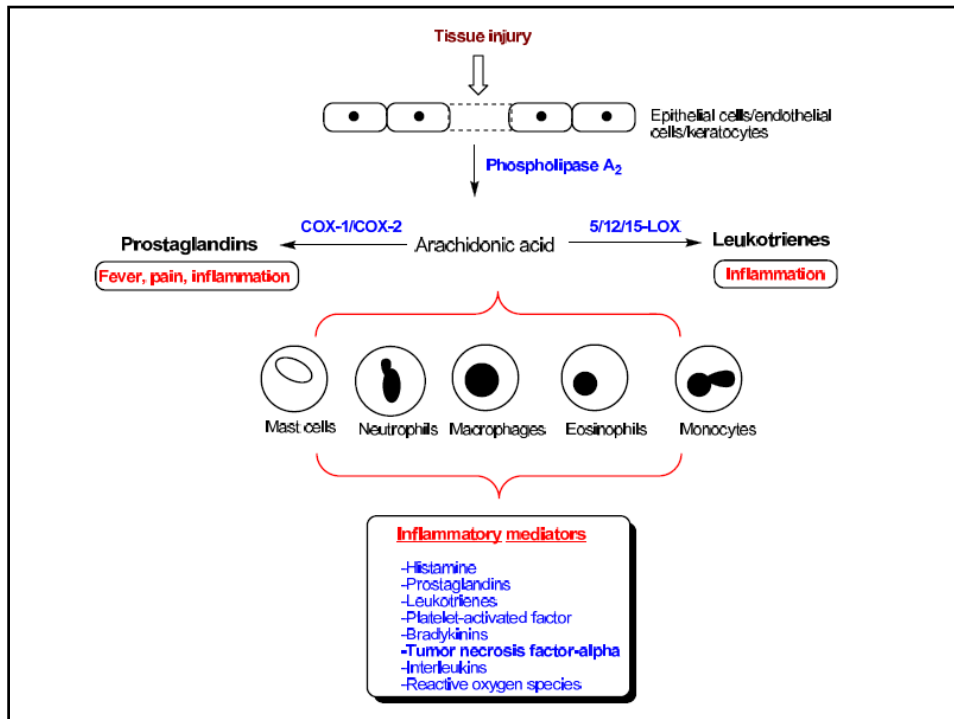
CELULAS DEL SISTEMA INMUNE



Inhibidores de la respuesta inflamatoria

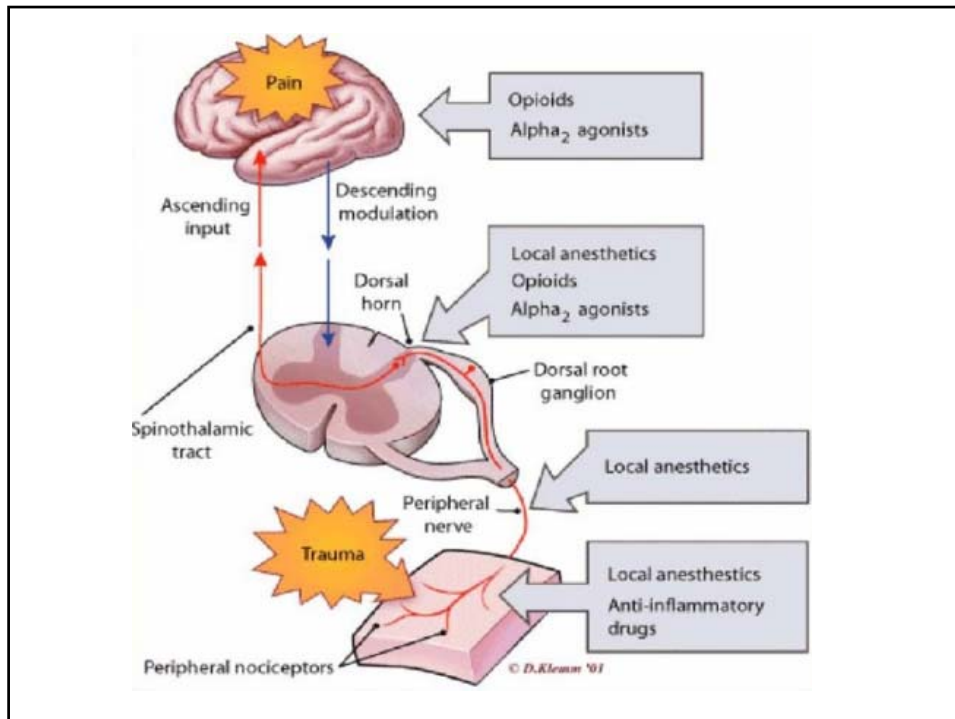
Respuesta inflamatoria aguda



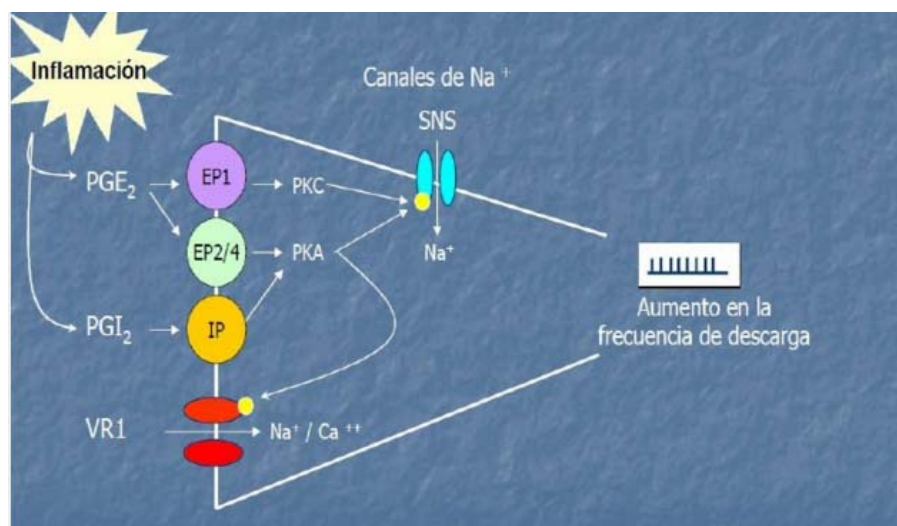


Características locales del proceso inflamatorio

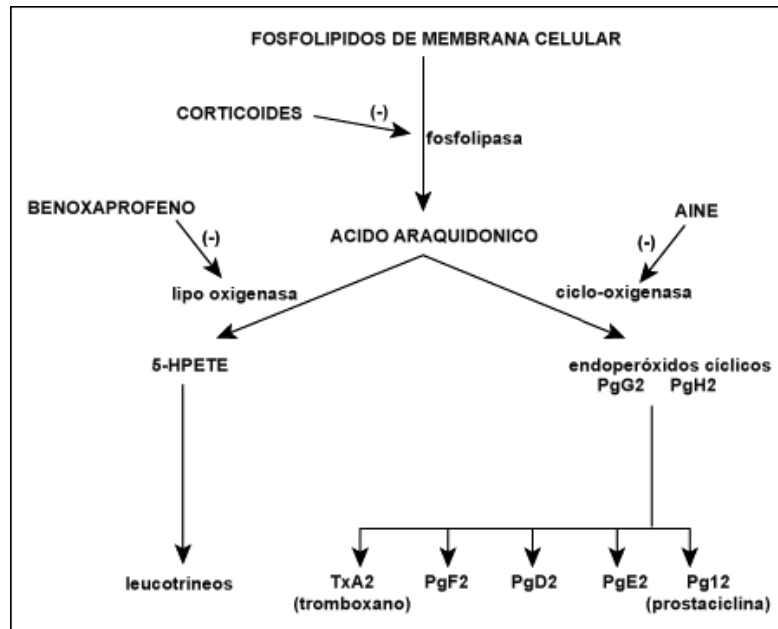
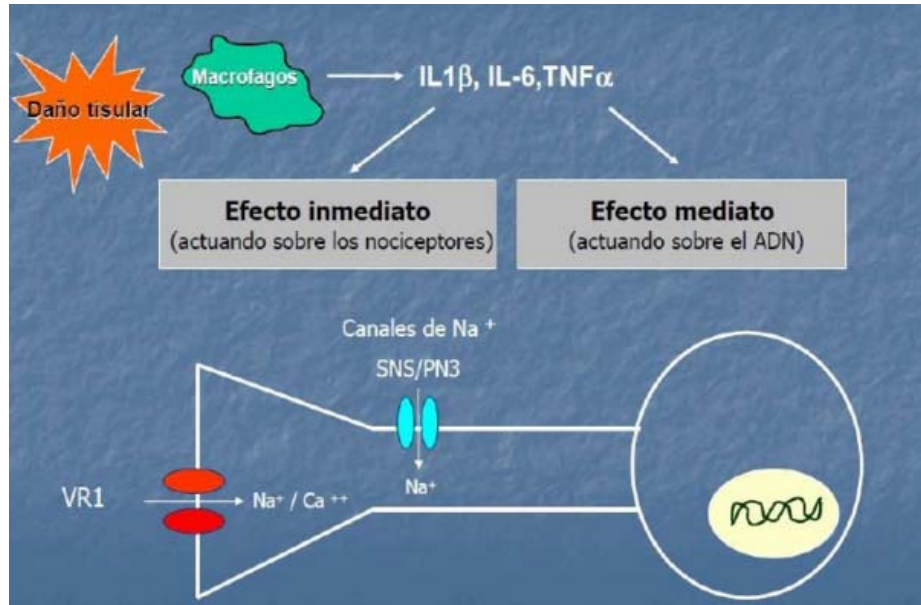
- Rubor
 - Calor
- } Debido al incremento del flujo sanguíneo
-
- Edema → Debido al pasaje de células y líquido desde la sangre a los tejidos
 - Dolor → Debido a la estimulación de terminales nerviosas



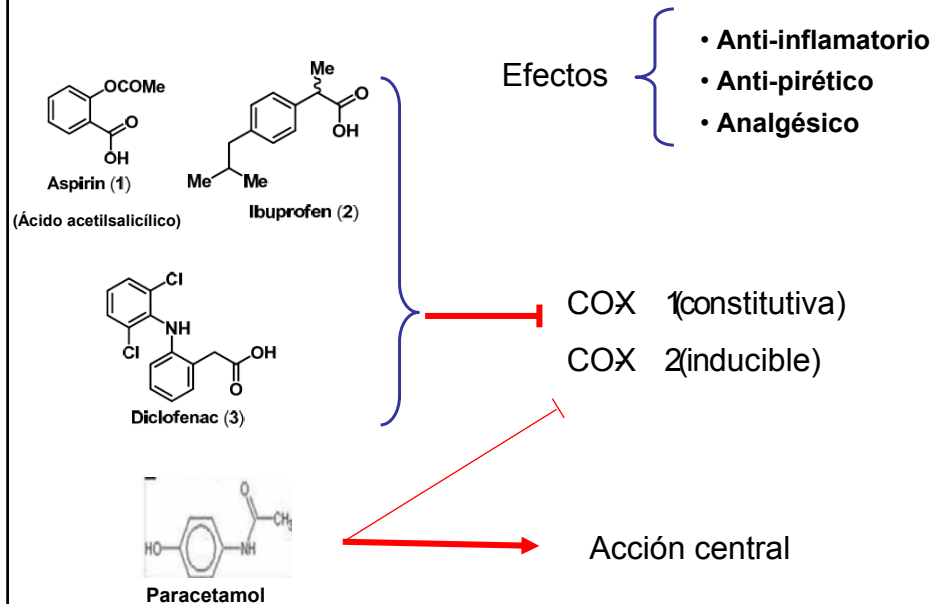
Mecanismo de inducción de fiebre y dolor. Prostaglandinas



Mecanismo de inducción de fiebre y dolor. Citoquinas

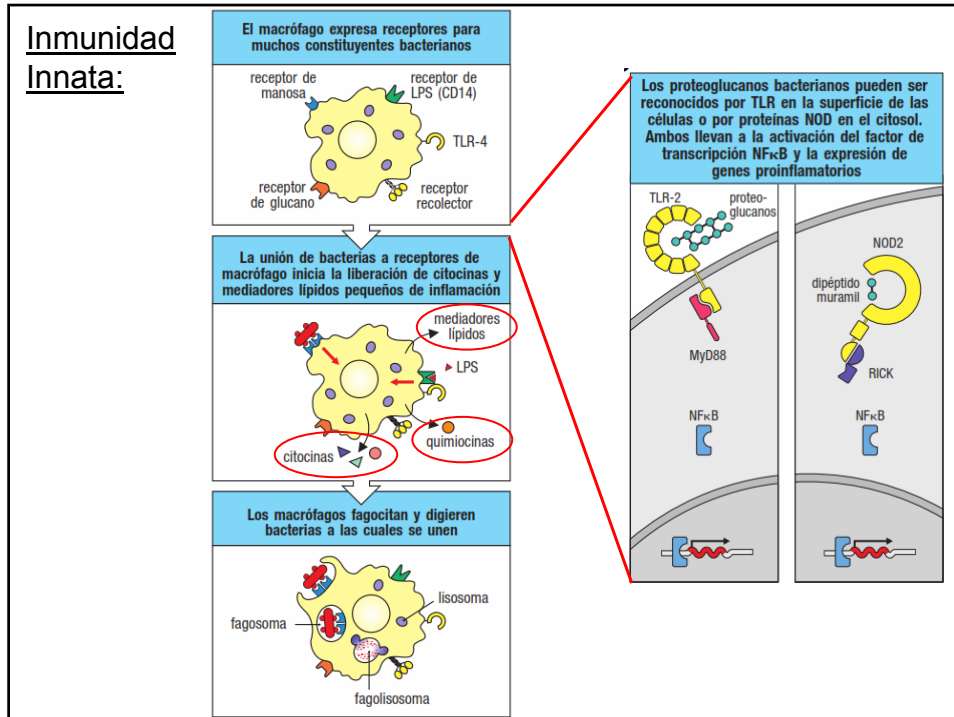


Anti-inflamatorios no esteroideos (AINE)

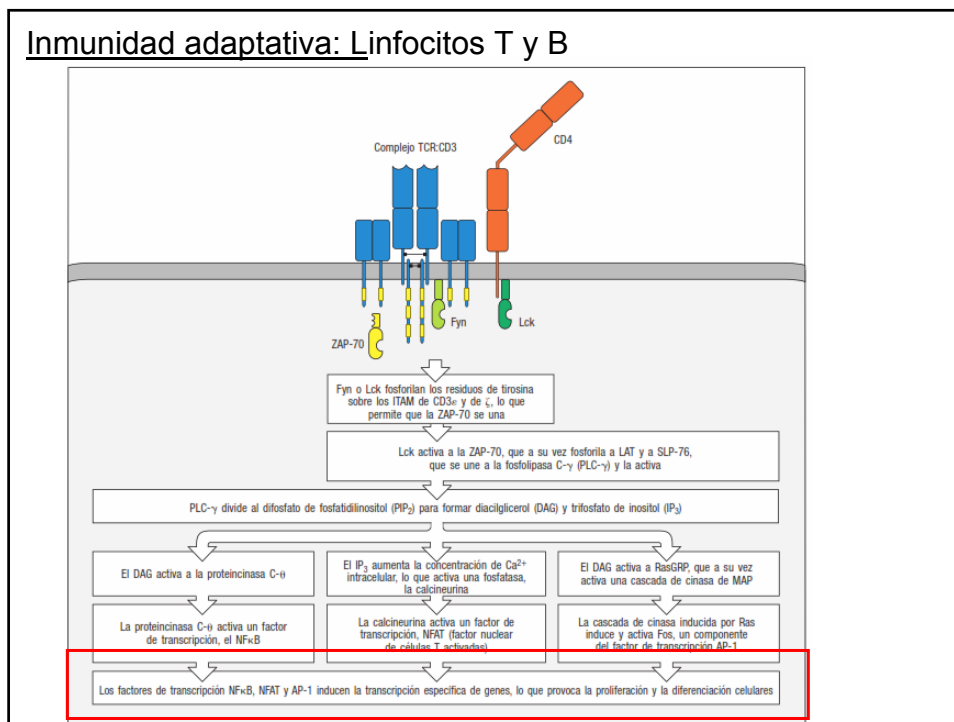


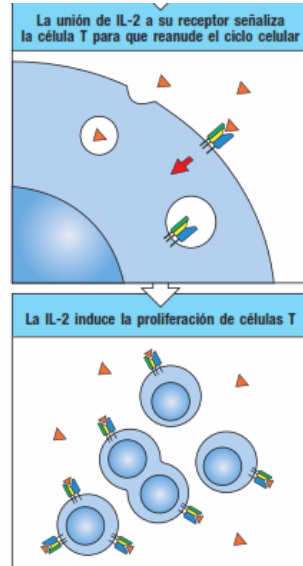
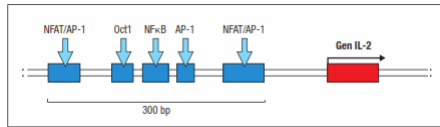
Inhibidores de la respuesta
inmune adaptativa

Inmunidad Innata:



Inmunidad adaptativa: Linfocitos T y B



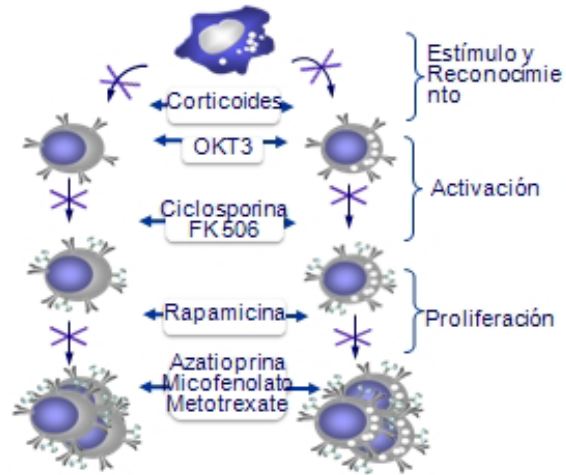


La respuesta inmune puede ser beneficiosa o perjudicial:

Antígeno	Efecto de la respuesta al antígeno	
	Respuesta normal	Respuesta deficiente
Agente infeccioso	Inmunidad protectora	Infección recurrente
Sustancia inocua	Alergia	Respuesta nula
Órgano injertado	Rechazo	Aceptación
Órgano propio	Autoinmunidad	Autotolerancia
Tumor	Inmunidad tumoral	Cáncer

**Drogas
inmunosupresoras**

Drogas inmunosupresoras



Inducen inmunosupresión sistémica:



Riesgo de infecciones

Glucocorticoides

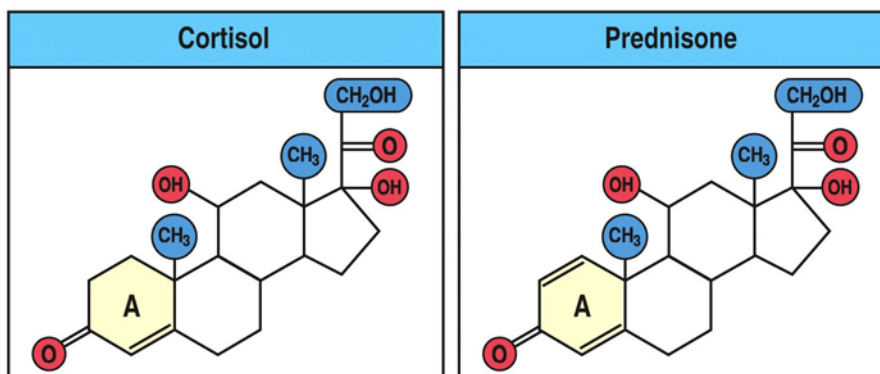
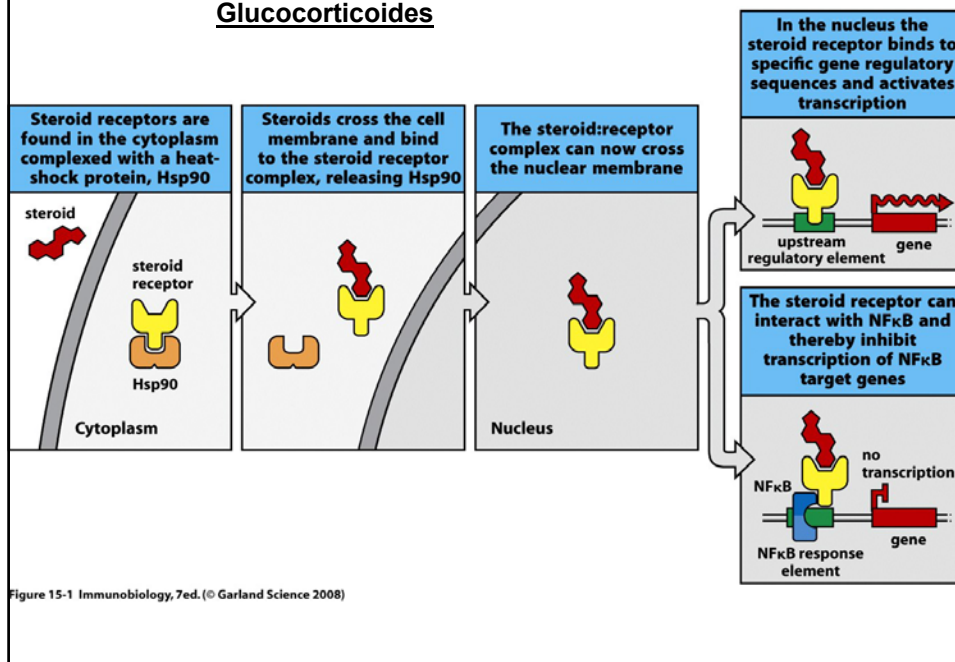


Figure 14-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Glucocorticoides



Corticosteroid therapy

Effect on	Physiological effects
↓ IL-1, TNF-α, GM-CSF ↓ IL-3, IL-4, IL-5, CXCL8	↓ Inflammation caused by cytokines
↓ NOS	↓ NO
↓ Phospholipase A ₂ ↓ Cyclooxygenase type 2 ↑ Lipocortin-1	↓ Prostaglandins and Leukotrienes
↓ Adhesion molecules	Reduced emigration of leukocytes from vessels
↑ Endonucleases	Induction of apoptosis in lymphocytes and eosinophils

Figure 14-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Ciclosporina A:

es ampliamente utilizada en el trasplante de órganos, y el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la psoriasis, artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Tacrolimus (FK506):

tiene aplicación fundamentalmente en trasplantes.

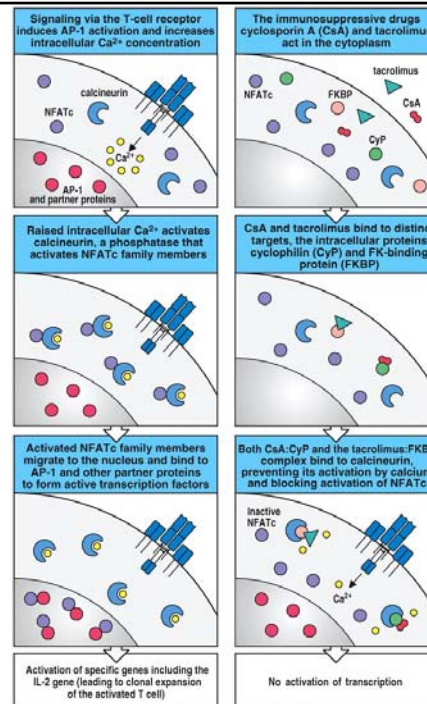
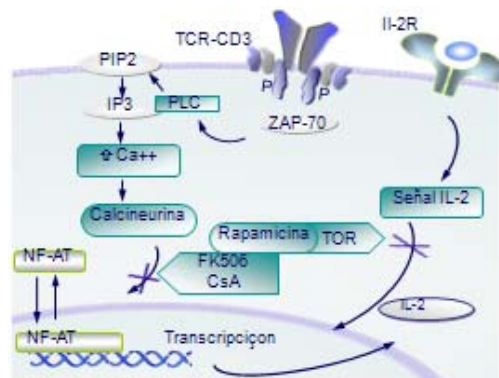


Figure 14-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Immunological effects of cyclosporin A and tacrolimus	
Cell type	Effects
T lymphocyte	Reduced expression of IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF- α Reduced proliferation following decreased IL-2 production Reduced Ca^{2+} -dependent exocytosis of granule-associated serine esterases Inhibition of antigen-driven apoptosis
B lymphocyte	Inhibition of proliferation secondary to reduced cytokine production by T lymphocytes Inhibition of proliferation following ligation of surface immunoglobulin Induction of apoptosis following B-cell activation
Granulocyte	Reduced Ca^{2+} -dependent exocytosis of granule-associated serine esterases

Figure 14-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Rapamicina (sirolimus):



-Presenta homología estructural con el tacrolimus y se une al mismo receptor intracelular (FKBP12),

-Inhibe a TOR1-2 por unión directa: impide la activación del complejo ciclina/cdk necesario para la transición de la fase G1 a la fase S.

-Se utiliza en el trasplante de órganos y como profilaxis de enfermedades autoinmunes como la diabetes.

Inductores de citotoxicidad de linfocitos:

-Antagonistas de purinas y pirimidinas como **Micofenolato mofetil** y **Azatioprina**,

-Agentes alquilantes como la **ciclofosfamida**

-Antifolatos como **Metotrexato**,

El micofenolato también bloquea la interacción de leucocitos con endotelios vasculares impidiendo así su reclutamiento hacia los sitios de inflamación.

Se utilizan en trasplantes en combinación con corticoides y ciclosporina o FK506. También se emplean en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, y vasculitis.

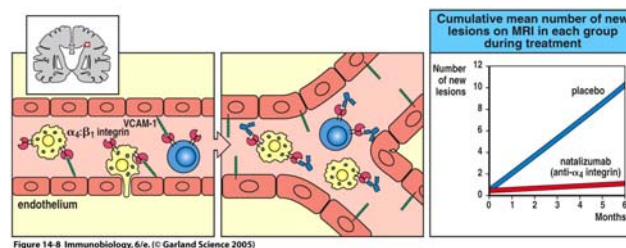
Anticuerpos monoclonales

Dirigidos contra marcadores celulares específicos: elimina células particulares (ej. anti-CD4, OKT3: anti-CD3)

Dirigidos contra moléculas específicas: bloquea funciones inmunes particulares (ej. Anti-TNF α)

Autoinmunidad

-Tratamiento con anticuerpos anti-integrina VLA4 ($\alpha 4\beta 1$) en pacientes con esclerosis múltiple

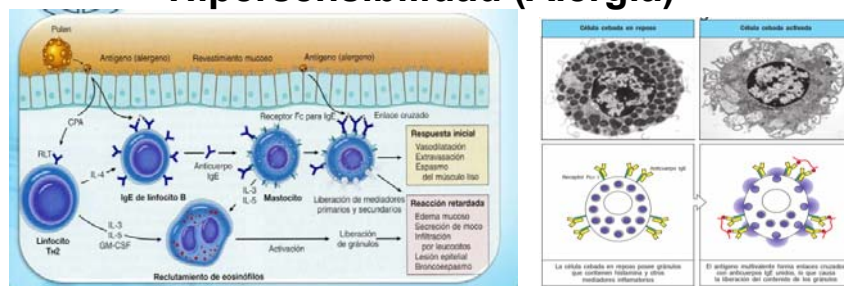


-Tratamiento con anticuerpos anti-TNF α en pacientes con artritis reumatoidea

Therapeutic agents used to treat human autoimmune diseases				
Target	Therapeutic agent	Disease	Disease outcome	Disadvantages
Integrins	$\alpha_4\beta_1$ integrin-specific monoclonal antibody (mAb)	Relapsing/remitting multiple sclerosis (MS) Rheumatoid arthritis (RA) Inflammatory bowel disease	Reduction in relapse rate; delay in disease progression	Increased risk of infection; progressive multifocal encephalopathy
B cells	CD20-specific mAb	RA Systemic lupus erythematosus (SLE) MS	Improvement in arthritis, possibly in SLE	Increased risk of infection
HMG-coenzyme A reductase	Statins	MS	Reduction in disease activity	Hepatotoxicity; rhabdomyolysis
T cells	CD3-specific mAb	Type 1 diabetes mellitus	Reduced insulin use	Increased risk of infection
	CTLA4-immunoglobulin fusion protein	RA Psoriasis MS	Improvement in arthritis	
Cytokines	TNF-specific mAb and soluble TNFR fusion protein	RA Crohn's disease Psoriatic arthritis Ankylosing spondylitis	Improvement in disability; joint repair in arthritis	Increased risk of tuberculosis and other infections; slight increase in risk of lymphoma
	IL-1 receptor antagonist	RA	Improves disability	Low efficacy
	IL-15-specific mAb	RA	May improve disability	Increased risk of opportunistic infection
	IL-6 receptor-specific mAb	RA	Decreased disease activity	Increased risk of opportunistic infection
	Type I interferons	Relapsing/remitting MS	Reduction in relapse rate	Liver toxicity; influenza-like syndrome is common

Figure 15-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Hipersensibilidad (Alergia)



-Anti-histamínicos: bloquean a los receptores H1 de histamina.

-Corticoesteroides: inhiben respuesta inmune.

-Agonistas de receptores adrenérgicos α y β : broncodilatador, vasoconstrictor, estimulación cardíaca, inhibidor de degranulación de mastocitos.

No modulan la respuesta de células Th a antígenos alérgicos.