

IMPORTANCIA DE LA INMUNIDAD INNATA EN LA DEGENERACIÓN DISCAL:

INFECCIÓN O DAÑO TISULAR. Función del macrófago tisular:

1.- Los patógenos que llegan al tejido tras el daño tisular, compiten por los nutrientes de nuestras células y liberan toxinas que dañan aquellas células que no resisten y se fragmentan células.

2.- La función del macrófago tisular es la de censar todos los marcadores de daño, chequear el tejido y recopilar información acerca de cómo están las células. **Al recibir estímulos de las células muertas se activa, en el caso de bacterias o restos de las mismas puede fagocitarlas y exponer en su superficie los restos de la bacteria, virus u hongo.**

3.- Al mismo tiempo, las células que han sobrevivido, secretan sustancias (eicosanoides) para avisar al macrófago del daño o la noxa.

- **El macrófago detecta: 1.- restos celulares. 2.- directamente del patógeno. 3.- sustancias secretadas por las células que han sobrevivido.**

ACTIVACIÓN INMUNIDAD INNATA:

La activación de mastocitos, macrófagos y otras células va a producir:

a. Liberación de mediadores: aminas vasoactivas (como la histamina), C5a, TNF α y eicosanoides. Hacen que la unión entre células disminuya, se separen y entre ellas salga líquido y proteínas.

b. Este aumento permeabilidad vascular va a hacer que se concentren las células en el interior del vaso (**hemoconcentración local**). Así, van a estar más en contacto entre ellas y con la pared vascular, a la cual se van a adherir.

c. Activación del endotelio (expresión de moléculas de adhesión). Los EFECTOS sobre el endotelio son: aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, salida de plasma y leucocitos (diapédesis).

d. Activación de leucocitos. También van a expresar moléculas de adhesión y van a salir de los vasos, dando lugar a un exudado inflamatorio.

El **sistema del complemento** es uno de los componentes fundamentales de la conocida [respuesta inmunitaria](#) defensiva ante un agente hostil (por ejemplo, [microorganismos](#)). Consta de un conjunto de [moléculas plasmáticas](#) implicadas en distintas [cascadas bioquímicas](#), cuyas funciones son potes. Fue descubierto hace más de un [siglo](#), al comprobarse la capacidad [bactericida](#) del suero



INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 3

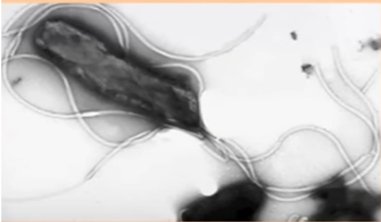
fresco, acción mediada por dos factores: uno **termoestable** (los **anticuerpos** específicos frente a **microorganismos**) y otro **termolábil**, al que se denominó **complemento**. Los componentes propiamente dichos se nombran con la letra C y un número: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, y C9. Iniciar la respuesta **inflamatoria**, facilitar la **fagocitosis** y dirigir la **lisis** de **células** incluyendo la **apoptosis**.¹ Constituyen un 15% de la fracción de **inmunoglobulina** del **suero**. C3a, C4a y C5a tienen funciones de **anafilotoxinas**, favorecen la degranulación de **células cebadas**, liberando así **Histamina**, sustancia que favorece la **inflamación**. C4b se une de manera **covalente** a la **membrana** de la **célula** invasora o a un complejo inmune y a C2b en presencia de **Mg⁺⁺**, formando la C3 convertasa de la vía clásica, llamada C4bC2b. La C3 convertasa tiene potente acción **proteolítica** sobre el factor C3, fragmentándola en C3a y C3b (C3a es también **anafilotoxina**). La unión de C3b sobre la membrana en cuestión es un crítico elemento para el proceso de la **opsonización** por **fagocito**. Los pequeños fragmentos que resultan de la fragmentación de componentes del complemento, C3a, C4a y C5a, son llamados **anafilotoxinas**. Estas se unen a receptores en **células cebadas** y **basófilos**. La interacción induce su degranulación, liberando **histamina** y otras sustancias farmacológicamente activas. Estas sustancias aumentan la permeabilidad y **vasodilatación**. Asimismo, C3a, C5a y C5b67 inducen **monocitos** y **neutrófilos** a adherirse al **endotelio** para iniciar su extravasación.

PAMP (PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A PATÓGENOS):

- La inflamación es uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad innata. Metchnikov ya habló de la inmunidad innata hace más de un siglo, pero no fue hasta hace 20 años que se redescubrió.
- Recordemos que la inmunidad innata no tiene una especificidad tan fina como la adaptativa: reconoce patrones distribuidos en varias clases de patógenos (PAMP) a través de los TOLLR. Sus mecanismos efectores son la fagocitosis e inflamación.
- Sin la **inflamación** no existiría nuestra especie.

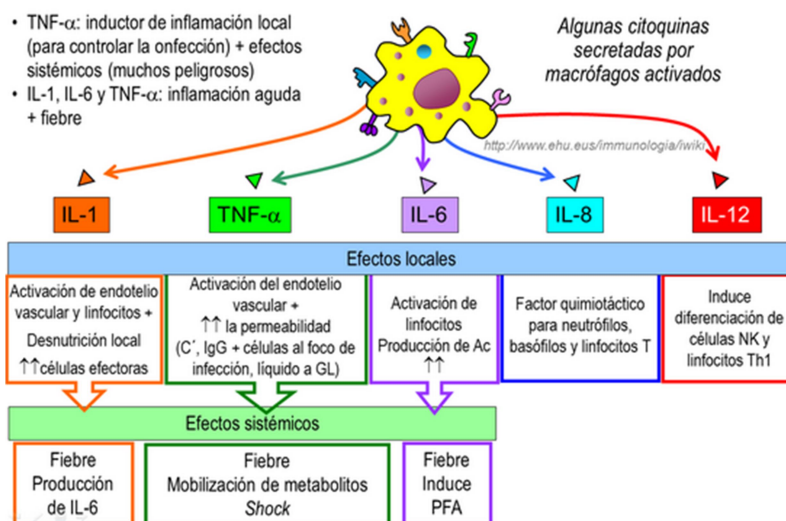
La inmunidad está siempre actuando, es un hecho fisiológico y constante. Pero ojo, porque estos mecanismos vigilantes que se ponen en marcha frente a patógenos también pueden volverse en contra del individuo y dar lugar a las **enfermedades autoinflamatorias**. Se producen cuando la RI se pone en marcha frente a elementos contra los que no tiene que reaccionar, como estructuras propias, y que se ponga en marcha de una forma exagerada y descontrolada. Antes sucedía al contrario, pero hoy en día es difícil demostrar que una enfermedad no tiene un componente inmunológico.

PAMP	Receptor	DAMP	Receptor
Lipopolisacárido	TLR 4	Proteína de choque térmico	TLR 4
Lipomananos	TLR 2	ADN en citosol	TLR 9
Flagelina	TLR 5	ADN extracelular	TLR 1/2
		Prostaglandina E ₂	EP



La activación del macrófago, por cualquiera de las tres vías (restos celulares, patógenos ,sust secretadas por células supervivientes)hace que aumente la función de una proteína llamada FACTOR NUCLEAR KAPPA B. NFkB.

El macrófago tiene en su superficie los TOLL receptors. ANALICEMOS LOS PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A PATÓGENOS (PAMP) Si lo que tenemos es un lipopolisacárido (componente de las bacterias gran negativas) se activa el TLR 4. Si lo que tenemos son Lipomananos (típico de las micobacterias, como la tuberculosis) se activa el TLR 2. LA FLAGELINA (de las bacterias con flagelos, la mayoría) activa el TLR 5. Abajo podemos ver una helicobacteri pylori. ADEMÁS TENEMOS LOS DAMPS, que son patrones moleculares asociados a daño (o alarminas). Estas sustancias se liberan cuando es el tejido el que está sufriendo. Todo esto está dentro de la célula y, al dañarse esta se expone al macrófago, se exponen las proteínas, el ADN DEL CITOSOL Y EL ADN DE LA CÉLULA QUE SE EXPONE AL MEDIO EXTRACELULAR. Además, las células que sobreviven y detectan un daño, van a liberar otras sustancias (prostaglandina, serotonina, bradicinina, ATP, etc)



Fisiología

El TNF α está relacionado con los [glóbulos blancos](#) de la [sangre](#), el [endotelio](#) y otros tejidos en el transcurso de distintas agresiones celulares, como por ejemplo las [infecciones](#). Su estimulación está relacionada con otros mediadores celulares como la [interleucina 1](#) y endotoxinas [bacterianas](#). El TNF ejerce distintas funciones en diferentes órganos, como la activación de la producción de otros mediadores como las interleucinas 1 a la 6.

- En el [hipotálamo](#) actúa sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, estimulando la liberación de [hormona liberadora de corticotropina](#) (CRH, del inglés *corticotropin releasing hormone*).
- Suprime el apetito; por eso se la llama caquexina, porque la [caquexia](#) es una pérdida importante de peso en las enfermedades graves como el [cáncer](#).
- [Fiebre](#).
- En el [hígado](#) estimula la reacción inflamatoria aguda, activando la síntesis de [proteína C reactiva](#) y otros mediadores celulares.
- En otros órganos aumenta la resistencia a la [insulina](#).

La liberación de TNF- α produce activación local del [endotelio](#) vascular, liberación de [óxido nítrico](#) con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, [inmunoglobulinas](#) y [complemento](#), provocando la activación de los [linfocitos](#) T y B. También aumenta la activación y adhesión plaquetarias, y probablemente la oclusión vascular sea la causa de la necrosis tumoral, de donde proviene su nombre. Las funciones del TNF se deben a su unión a 2 receptores celulares diferentes, TNFR1 y TNFR2,² que se localizan en diferentes células como [neutrófilos](#), células endoteliales y [fibroblastos](#). Además, estos receptores se encuentran en forma soluble en el suero y en el líquido sinovial. Aunque localmente los efectos del TNF- α son beneficiosos, cuando el TNF actúa por todo el organismo tales efectos son desastrosos, provocando síndromes como el [shock séptico](#) y la [coagulación intravascular diseminada](#).



INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 3

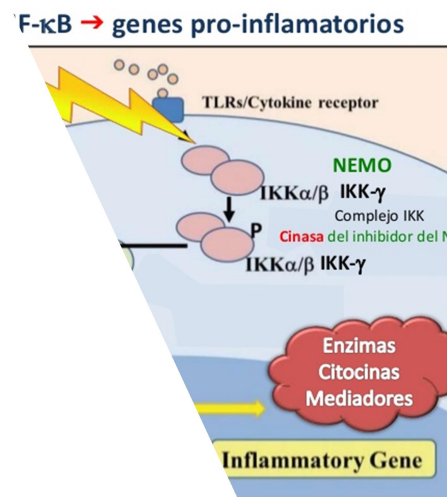
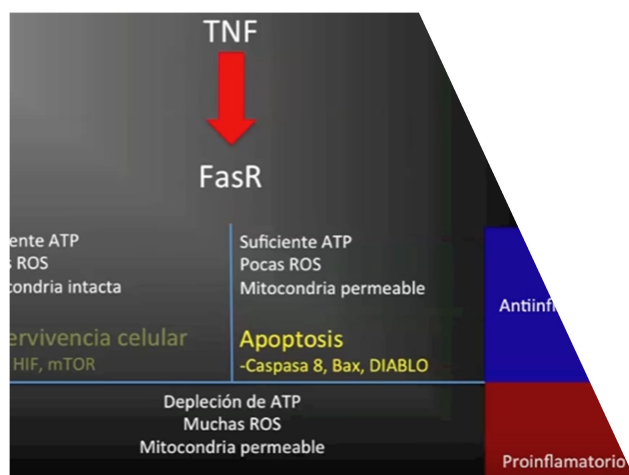
Es posible la inhibición de $\text{TNF}\alpha$ o de su receptor celular con anticuerpos monoclonales tales como [infliximab](#) (Remicade®), [etanercept](#) (Enbrel®), o [adalimumab](#) (Humira®), que se utilizan en tratamientos modernos de varias enfermedades autoinmunitarias como la [artritis reumatoide](#), la [espondilitis anquilosante](#), la [enfermedad de Crohn](#) y la [psoriasis](#).

El consumo de estos fármacos puede aumentar el riesgo de contraer [tuberculosis](#) o reactivar una infección latente, sobre todo con infliximab y adalimumab.

El **interferón γ** (IFN- γ), también llamado [interferón](#) inmunitario o de tipo II, es un tipo de [citocina](#) producida por [linfocitos T CD4+](#) y [linfocitos natural killer \(NK\)](#) cuya función más importante es la activación de los [macrófagos](#), con aumento en la [capacidad fagocitaria](#) de estos, tanto en las respuestas inmunitaria innatas como las respuestas celulares adaptativas. Previamente interviene en el reclutamiento de [monocitos](#) de la circulación. Cuando este es maduro presenta una estructura de homodímero antiparalelo que se une al receptor del interferón- γ ([IFNGR](#)). Este receptor está formado por dos subunidades llamadas IFNGR1 e IFNGR2. El interferón- γ tiene un importante papel en la inmunidad innata. Por lo tanto, ayuda a luchar contra algunas bacterias y, además, inhibe la replicación de [virus](#). Esta citoquina estimula y modula el sistema inmune. Es el único interferón de tipo II, siendo serológicamente distinto del interferón tipo I, se une a diferentes receptores y es codificado por un locus distinto del cromosoma.

Otra de sus funciones es dirigir la diferenciación de linfocitos T CD4+ en linfocitos Th1, lo que ocurre en respuesta a los microbios, activando también a células dendríticas, macrófagos y linfocitos *natural killer* para inducir mayor secreción de [IL-12](#), la cual promueve más diferenciación a Th1, amplificando fuertemente la reacción.

También aumenta la expresión de [complejo mayor de histocompatibilidad](#) I y II en células infectadas por virus, e inhibe a linfocitos Th2 disminuyendo la síntesis de [Inmunoglobulina E](#)

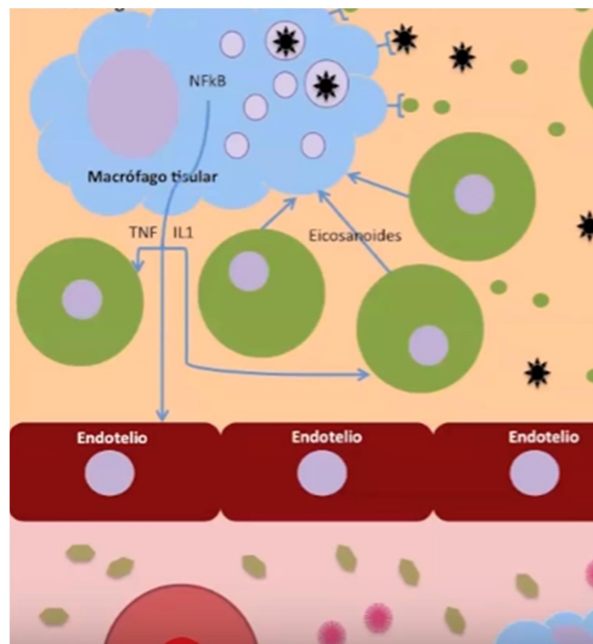


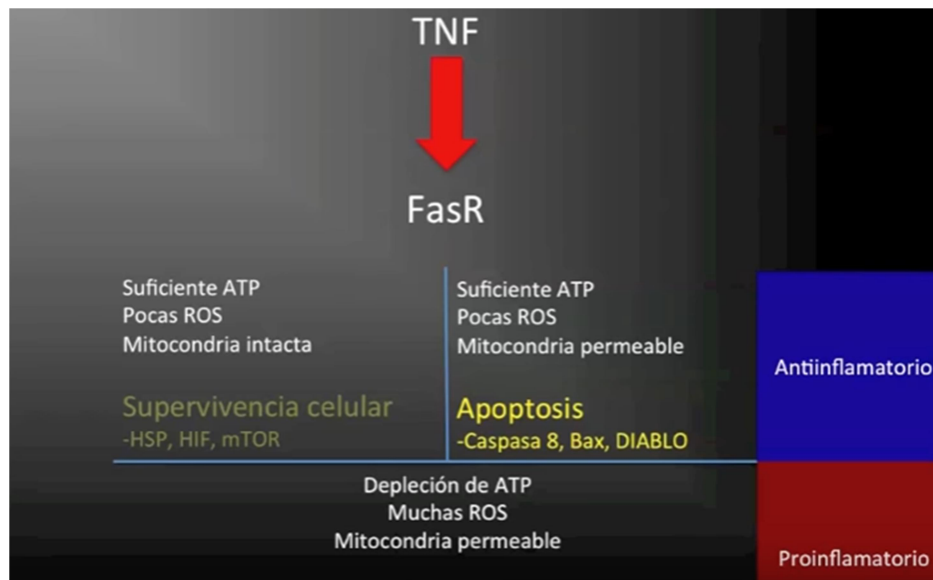
El factor nuclear kappa B viaja al núcleo celular y hace que se produzcan quimiocinas (cxc4, cxc8. que van a llamar a otras células del sistema inmune) y citocinas. Las más importantes son el factor de necrosis tumoral y la interleukina 1, 2 , el interferón gamma,. Estas citocinas van a tener influencia sobre las células de alrededor y sobre el endotelio. En las células del tejido las citocinas(QUE HAN VIAJADO A ESTAS CÉLULAS→ activan los receptores de estas células y genera cambios importantes en las mismas. El FACTOR DE NECROSIS TUMORAL activa su receptor (fasr) o tnfr1 , y las células van a sufrir un proceso de autoevaluación.

¿QUÉ HACE EL MACRÓFAGO?

- El macrófago tisular censa todos los marcadores de daño tisular-celular, chequear el tejido y recopilar información acerca de cómo están las células.

En 2017 Liccicardone et al demostraron que tras la manipulación se reduce el TNF ALFA





J Manipulative Physiol Ther. 2006 Jan;29(1):14-21.

Spinal manipulative therapy reduces inflammatory cytokines but not substance P production in normal subjects.

Teodorczyk-Injeyan JA¹, Injeyan HS, Ruegg R.

Author information

¹ Division of Research, Canadian Memorial Chiropractic College, Toronto, Ontario, Canada.

Abstract

OBJECTIVE: To examine the effect of a single spinal manipulation therapy (SMT) on the in vitro production of inflammatory cytokines, tumor necrosis factor alpha, and interleukin (IL) 1beta, in relation to the systemic (in vivo) levels of neurotransmitter substance P (SP).

METHODS: Sixty-four asymptomatic subjects were assigned to SMT, sham manipulation, or venipuncture control group. SMT subjects received a single adjustment in the thoracic spine. Blood and serum samples were obtained from subjects before and then at 20 minutes and 2 hours after intervention. Whole-blood cultures were activated with lipopolysaccharide (LPS) for 24 hours. Cytokine production in culture supernatants and serum SP levels were assessed by specific immunoassays.

RESULTS: Over the study period, a significant proportion ($P \leq .05$) of sham and control subjects demonstrated progressive increases in the synthesis of tumor necrosis factor alpha and IL-1beta. Conversely, in a comparable proportion of cultures from SMT-derived subjects the production of both cytokines decreased gradually. Normalization of the observed alterations to reflect the changes relative to self-baselines demonstrated that, within 2 hours after intervention, the production of both cytokines increased significantly ($P < .001$ to $.05$) in both controls. In contrast, a significant ($P < .001$ to $.05$) reduction of proinflammatory cytokine secretion was observed in cultures from SMT-receiving subjects. In all study groups, serum levels of SP remained unaltered within 2 hours after intervention.

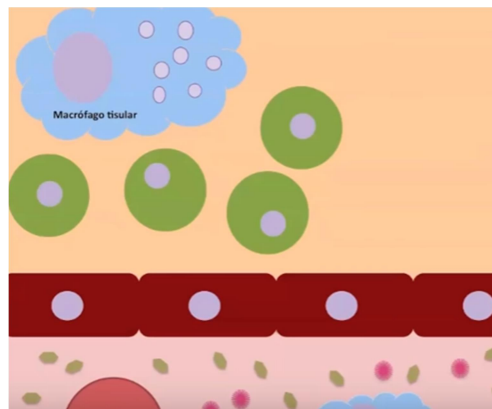
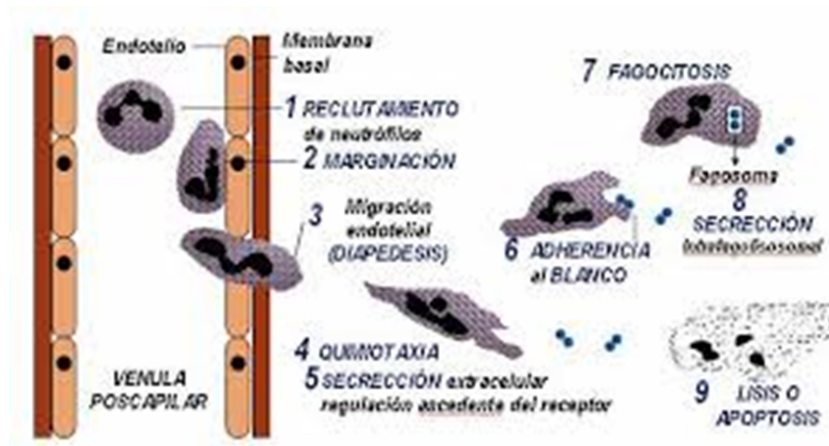
CONCLUSIONS: SMT-treated subjects show a time-dependent attenuation of LPS-induced production of the inflammatory cytokines unrelated to systemic levels of SP. This suggests SMT-related down-regulation of inflammatory-type responses via a central yet unknown mechanism.

Teodorczyk-Injeyan et al. OBSERVARON REDUCCIÓN DEL TNF ALFA TRAS LA MANIPULACIÓN OSTEOPÁTICA.



RESOLUCIÓN

- EL NEUTRÓFILO HACE APOPTOSIS Y YA NO HACE HOSTIL EL AMBIENTE. YA NO HAY CÉLULAS NECROSADAS Y SE ACTIVAN LAS VÍAS ANTIINFLAMATORIAS DEL MACRÓFAGO.
- EL MACRÓFAGO SECRETA EL TGF B (FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA) QUE GENERA MITOSIS EN LAS CÉLULAS SANAS.
- CUANDO EL TEJIDO SE ANTIINFLAMA SE RECUPERA DEL DAÑO PRODUCIDO POR LA INVASIÓN.



Resolución de la inflamación

Una vez la inflamación ha cumplido su función es necesario que cese. Llega un momento en el que el macrófago cambia y empieza a sintetizar lo contrario: **moléculas antiinflamatorias** (IL4, IL-10, TGFβ...).

La inflamación del tejido se resolverá mediante fibrosis o *ad integrum*.

La **interleucina-4 (IL-4)** es una [glucoproteína](#) del grupo de las [citocinas](#), que pesa unos 20 [kDa](#) y producida por las células T de tipo 2 (Th2), [basófilos](#), [mastocitos](#) y [eosinófilos](#) activados. Actúa como antiinflamatorio al bloquear la síntesis de [IL-1](#), [TNF-alfa](#), [IL-6](#) y la [proteína](#) inflamatoria del [macrófago](#).

La IL-4 participa en la regulación del [sistema inmunitario](#) en múltiple niveles. Entre otras funciones, promueve la diferenciación de [linfocitos](#) Th2, la proliferación y diferenciación de linfocitos B y es un potente inhibidor de la [apoptosis](#). La IL-4 desempeña un papel importante en el desarrollo de [enfermedades](#) atópicas como el [asma](#), la [dermatitis atópica](#) o la [anafilaxis](#) sistémica.

La **interleucina-10 (IL-10 o IL10)**, también conocida como factor de inhibición de la síntesis de citocinas (CSIF sus siglas en inglés), es una [citocina](#) con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por los [linfocitos T](#) y los [macrófagos](#).

Ha sido demostrada su presencia en las [placas ateroscleróticas](#) humanas, observándose en estudios experimentales que niveles bajos de IL-10 favorecen el desarrollo de lesiones ateroscleróticas más extensas y morfológicamente más inestables.¹

Interleukina 4:

- La **interleucina-4 (IL-4)** es una glucoproteína del grupo de las citocinas, que pesa unos 20 kDa y producida por las células T de tipo 2 (Th2), basófilos, mastocitos y eosinófilos activados. Actúa como antiinflamatorio al bloquear la síntesis de IL-1, TNF-alfa, IL-6 y la proteína inflamatoria del macrófago.
- La IL-4 participa en la regulación del sistema inmunitario en múltiple niveles. Entre otras funciones, promueve la diferenciación de linfocitos Th2, la proliferación y diferenciación de linfocitos B y es un potente inhibidor de la apoptosis. La IL-4 desempeña un papel importante en el desarrollo de enfermedades atópicas como el asma, la dermatitis atópica o la anafilaxis sistémica (dado que las síntesis de IgE DEPENDE DE ESTA INTERLEUKINA).

Factor de crecimiento transformante beta

El **factor de crecimiento transformante beta** (por sus siglas en [inglés](#) **TGF-β**, abreviatura de *transforming growth factor beta*) pertenece a una superfamilia de [factores de crecimiento](#) que incluye tres [isoformas](#) para TGF-β (1,2,3) y otros factores variados, como la [proteína morfogenética ósea \(BMP\)](#), [activinas](#), [inhibinas](#) y la [hormona antimülleriana](#).¹

- Son un tipo de proteínas, denominados [citocinas](#), que están involucradas en procesos celulares como [hematopoyesis](#), [proliferación celular](#), [angiogénesis](#), [diferenciación](#), [migración](#) y [apoptosis](#) celular, por lo que es fundamental durante la [embriogénesis](#) y el [desarrollo](#).²

INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 3

- La molécula con una función más amplia es TGF- β 1 y es la que se utiliza como factor de referencia. Es una proteína homodimérica, producida por una gran variedad de células, como [plaquetas](#), [células endoteliales](#), [linfocitos](#) y [macrófagos](#).

Se sintetiza como un precursor inactivo, que debe ser escindido proteolíticamente para generar la proteína activa. Esta se une a dos [receptores celulares](#) (tipo I y II) con actividad [serina-treonina kinasa](#), y desencadena la [fosforilación](#) de factores citoplásmicos denominados [Smads](#), de los que existen diferentes formas (1,2,3,5,8). Estos Smads fosforilados se unen a Smad4 para formar heterodímeros que entran en el núcleo y se asocian a otras proteínas de unión a [ADN](#) para activar o inhibir la [transcripción](#) de genes específicos. TGF- β tiene muchos efectos diferentes (se dice por ello que tiene un efecto pleiotrópico), a veces opuestos, en función del tipo de tejido afectado y el tipo de daño.

Factor de crecimiento transformante beta

- En la mayoría de las células epiteliales, TGF- β es un inhibidor del crecimiento, ya que promueve la expresión de inhibidores del [ciclo celular](#) de las familias [Cip/Kip](#) e [INK4/ARF](#). En cuanto a las células del [mesénquima](#), el efecto de TGF- β depende del entorno, pero puede promover la invasión y la [metástasis](#) durante el crecimiento de un tumor. A menudo, durante el desarrollo de un tumor se pierde TGF- β , lo que proporciona una ventaja adaptativa a las células tumorales.
- TGF- β es un agente fibrogénico importante, que estimula la [quimiotaxis](#) hacia los [fibroblastos](#) y aumenta la expresión de [colágeno](#), [fibronectina](#) y [proteoglicanos](#). Además disminuye la actividad de las [proteasas](#) de la [matriz extracelular](#) y aumenta las actividades inhibitoras de proteasas, lo que resulta en una disminución de la degradación del colágeno.

Factor de crecimiento transformante beta

- Por todo ello, TGF- β está implicado en el desarrollo de fibrosis en varios procesos de inflamación crónica, sobre todo en los pulmones, los riñones y el hígado. Además se observa una expresión elevada de TGF- β en cicatrices hipertróficas, esclerosis sistémicas y en el síndrome de Marfan.
- TGF- β tiene una fuerte acción antiinflamatoria, pero puede aumentar algunas funciones inmunes.



TGFB1

Es un péptido, una molécula compuesta de unos pocos aminoácidos, pertenece a la familia de las citoquinas

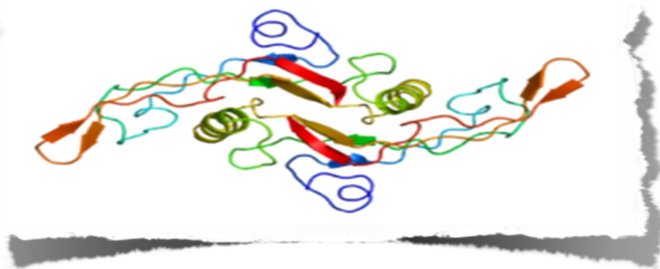
Desempeña un papel fundamental en la regulación del sistema inmune, en la regeneración del tejido, la diferenciación celular

La presencia de TGF-1 se deriva de la lesión tisular y la presencia de histamina (es producida por macrófagos /linfocitos y plaquetas + + +)

Estimula los fibroblastos y por lo tanto conduce a la fibrosis

Por lo tanto, un proceso inflamatorio se convierte en un círculo vicioso

Leask A, Abraham DJ. 2004. TGF-beta signaling and the fibrotic response. FASEB J. 18(7):816-27.



[Zhongguo Gu Shang. 2019 Apr 25;32\(4\):377-382. doi: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.04.017.](#)

[Progress on relationship between transforming growth factor-beta1 and tendinopathy].

[Article in Chinese]

[Gao F](#), [Li CB](#), [Zhou JB](#), [Shen XZ](#), [Hu B](#), [Lu M](#), [Liu YF](#), [Zhang BQ](#), [Fang YH](#), [Liu YJ](#)¹.

⊕ Author information

Abstract

As a common soft tissue disease, the mechanism of tendinopathy has not been clarified and is lack of effective treatment method. Change of tissue fibrosis is the one of the main pathological features. Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), which is one of the important factor, participated in fibrosis. Inconsonant expressions of TGF-β1 could be found in tendinopathy. The studies are still controversial, but the vast majority of studies had showed that TGF-β1 was abnormal, and it is given priority to increase, which means that TGF-β1 plays an important role in the process of tendinopathy. In the process of tendon injuries and repairs, the time of TGF-β1 increasing is inconsistent. The time for TGF-β1 plays a significant role has not been determined. TGF-β1 has abnormal expressions in both tendinopathy and tendon repairs, which are two opposite processes. Thus, it may not be a one-way adjustment factor, but has a pleiotropic. Recent studies showed that TGF-β1 was considered as binding to receptor and transferring signal into the cell. Now there are three different receptors are found. The classical pathway of TGF-β1 in intracellular signal transduction is mainly through activation of Smad pathway. In the same time, there are also some non-classical pathways. TGF-β1 could break balance of extracellular matrix, which may be a reason to cause tendinopathy. But the regulations of TGF-β1 on the extracellular matrix are complex and diverse, further studies are required. Existing researches showed that the performance of treatments on tendinopathy is unsatisfied by blocking TGF-β1 downstream pathway. Therefore, it is a good way to study the upstream mechanism of produce TGF-β1. It may be an effective method to find new targets to inhibit the development of tendinopathy better by finding the original source of TGF-β1.

Copyright© 2019 by the China Journal of Orthopaedics and Traumatology Press.

INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 3

El TGF β 1, SUS EXPRESIONES ANORMALES, PARTICIPA EN LA TENDINOSIS ROMPIENDO EL EQUILIBRIO EN LA MATRIZ EXTRACELULAR Y EN LA FIBROSIS.

PROBLEMAS DEL TGF BETA (SI NO SE TRABAJA CON READAPTACIÓN O CON TRATAMIENTO DE LA FASCIA)

Elementos que aumentan el metabolismo de los fibroblastos*

- Citoquinas o interleuquinas (efecto paracrino o endocrino).
- NGF (factor de crecimiento nervioso).
- TGF o factor de crecimiento transformante beta (producido por los macrófagos o por los mismos fibroblastos; Leask et Abraham, 2004).
- Prostaglandinas y bradiquinina (de origen tisular).
- Sustancia P (liberada por los nociceptores), que conlleva la producción de citoquinas por las células del sistema inmunitario.

Cuales son los fenómenos que determinan la alteración de la fascia en general: se trata de una suma de fenómenos.

La célula que produce todos los elementos del sistema fascial es el fibroblasto. Produce colágeno, elastina, proteoglicanos, las enzimas que rompen todas las moléculas o bien las sustancias que inhiben el proceso de reabsorción de todas estas moléculas.

El fibroblasto cambia su metabolismo según las fuerzas de tensión, de compresión y de las sustancias presentes en el tejido fascial.

La membrana del fibroblasto están enganchadas a las fibras de colágeno y cuando se contrae un músculo, la fascia se deforma, el colágeno desliza, los fibroblastos están estirados y reciben una información de mecano-transducción dentro de su membrana que produce la expresión génica de producción de colágeno en esta dirección.

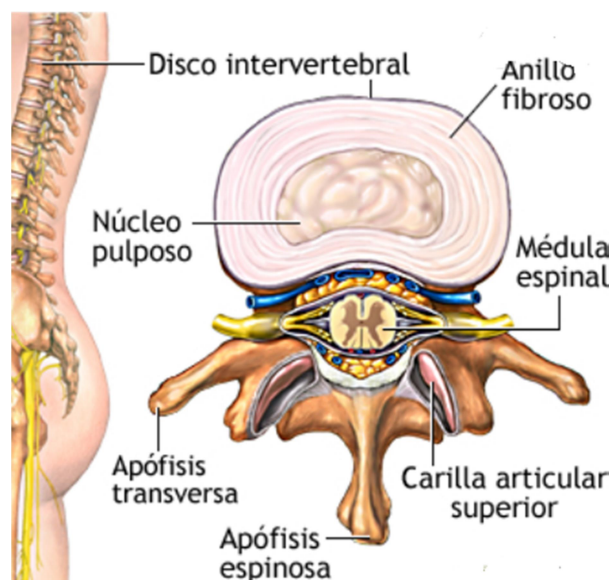
La manipulación articular que normaliza un músculo, permite al fibroblasto de volver a deformarse en varias direcciones, ya que está comprimido por la contracción muscular y al mismo tiempo estirado.

Un traumatismo, una disfunción somática, una inflamación, las informaciones de los nociceptores pueden influir en el metabolismo del fibroblasto. Cuando disminuye el dolor, disminuye la hiperactividad de los fibroblastos. La lesión fascial puede en retorno fijar una disfunción somática.

Recordar que el ácido hialurónico puede formar cadenas muy largas donde se fijan las sustancias proinflamatorias.

DISCO INTERVERTEBRAL:

- El disco intervertebral es una estructura situada entre dos vértebras adyacentes a nivel tanto cervical como dorsal y lumbar. Está compuesto por dos partes:
- **Núcleo pulposo** (*nucleus pulposus*): es la parte central, de tipo gelatinosa. Absorbe fuerzas de compresión entre las vértebras
- **Anillo fibroso** (*annulus fibrosus*): formado por un anillo externo de colágeno, que rodea a una zona más amplia de fibrocartílago, de forma que limita la rotación entre vértebras.



- *Una parte central*, el núcleo pulposo, sustancia gelatinosa que deriva embriológicamente de la cuerda dorsal del embrión. Se trata de una gelatina transparente, compuesta por un 88% de agua y por tanto muy hidrófila, y está químicamente formada por una sustancia fundamental a base de [mucopolisacáridos](#). Se ha identificado en ella sulfato de condroitina mezclado con proteínas, cierto tipo de [ácido hialurónico](#) y keratosulfato. Desde el punto de vista histológico, el núcleo contiene fibras colágenas y células de aspecto condrocitario, células conjuntivas y raras aglomeraciones de células cartilaginosas. No hay vasos ni nervios en el interior del núcleo. Sin embargo, el núcleo está tabicado por tractos fibrosos que parten de la periferia.
- *Una parte periférica*, el anillo fibroso, conformado por una sucesión de capas fibrosas concéntricas, cuya oblicuidad está cruzada cuando se pasa de una capa a la contigua, las fibras son verticales en la periferia y, cuanto más se aproximan al centro, más oblicuas son. De manera que, las más oblicuas son las internas. En el centro, en contacto con el núcleo, las fibras son casi horizontales y describen un largo trayecto helicoidal de una meseta a otra. De este modo, el núcleo se halla encerrado en un compartimento inextensible entre las mesetas vertebrales por arriba y por abajo, y el anillo fibroso. Este anillo constituye un verdadero tejido de fibras, que en el individuo joven impide cualquier exteriorización de la sustancia del núcleo. Éste está comprimido en su pequeño compartimento, de tal modo

que cuando se secciona el disco horizontalmente se puede apreciar cómo brota la sustancia gelatinosa del núcleo por encima del plano de la sección. Este mismo fenómeno también se puede constatar cuando se realiza un corte sagital de la columna vertebral

TOMADO DE ORDOÑEZ, Patiño, 2020)

- Los brazos meníngeos del nervio espinal, llamado nervio sinu vertebral recurrente, inervan el espacio alrededor del disco. Este nervio sale desde la raíz dorsal en el ganglio y desde el foramen se divide en una porción mayor ascendente y una menor descendente.

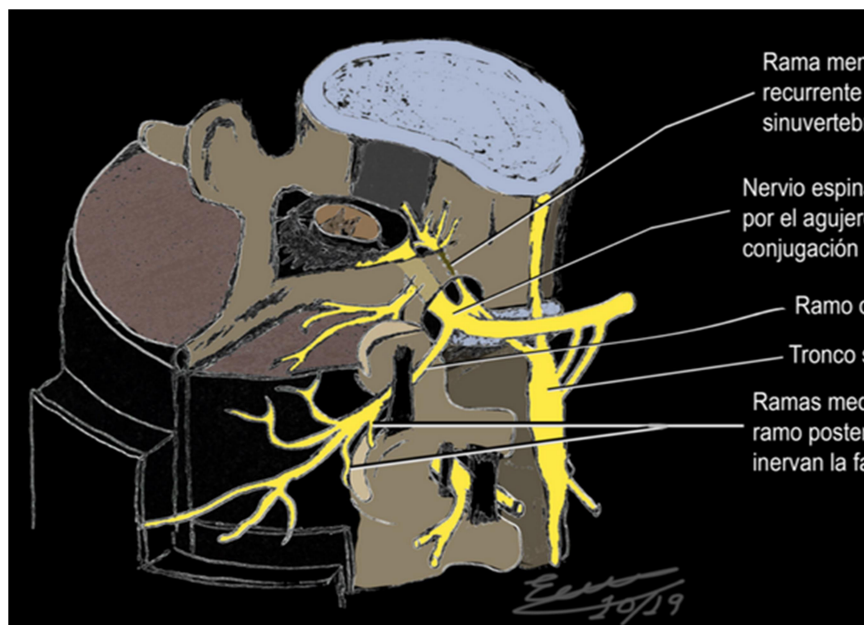


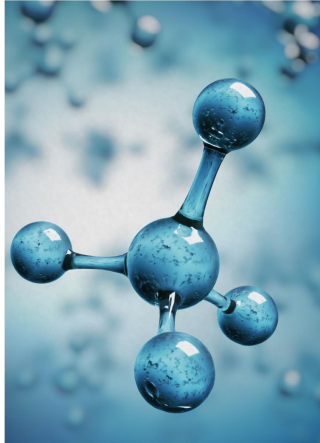
Figura 1. Anatomía de los nervios espinales lumbares. El cuerpo vertebral está principalmente inervado por la rama meníngea recurrente del nervio sinuvertebral, mientras las articulaciones facetarias son inervadas por las ramas mediales del ramo dorsal del nervio espinal.

El nervio sinuvertebral está formado por una rama comunicante que sale desde varios ganglios cervicales. El anillo está inervado tanto en el hombre como en los animales, pero no el núcleo pulposo.

El ligamento longitudinal común anterior recibe inervación aferente desde las raíces dorsales de los ganglios. El ligamento longitudinal común posterior recibe inervación nociceptiva abundante y este nervio inerva a su vez las hojas externas del anillo fibroso desde el nervio recurrente.

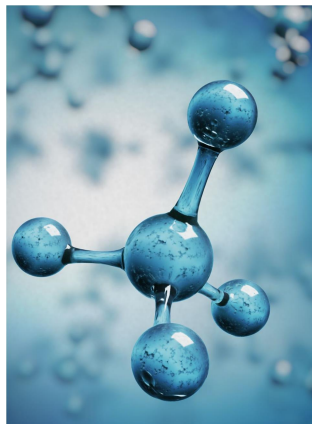
Estructura:

- Desde el punto de vista biológico tanto el núcleo como el anillo fibroso son parecidos: los dos contienen agua, colágeno y proteoglicanos. Las diferencias estriban en las concentraciones relativas de estos componentes y en el tipo de colágeno que predomina en cada uno de ellos.
- Así, **mientras que en el núcleo se encuentran sobre todo fibras de colágeno de tipo II (de naturaleza elástica), en el anillo hay una gran concentración de colágeno tipo I, capaz de soportar tensiones.**



Estructura:

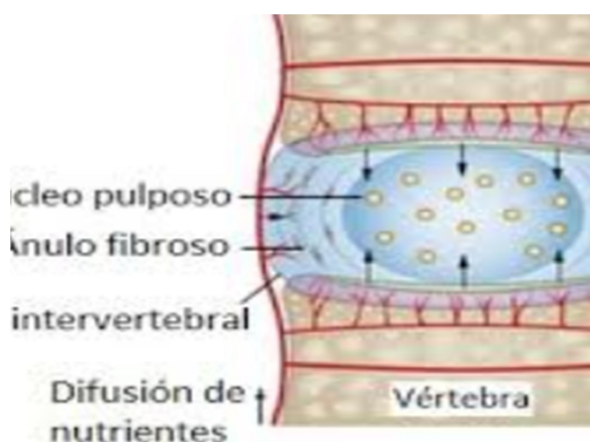
- La degeneración de un disco reduce su contenido de proteoglicanos y por tanto su capacidad hidrofílica.
- A medida que el disco se deshidrata su elasticidad y su habilidad para almacenar energía y distribuir cargas disminuyen gradualmente; estos cambios hacen que el disco sea más vulnerable a las solicitaciones, lo que terminará repercutiendo en las relaciones articulares interapofisarias.



PLACA CARTILAGINOSA TERMINAL:

- Capas de cartílago que se sitúan en la parte superior e inferior del **disco** y son una de las vías principales de difusión de glucosa para la nutrición de las células que conforman el **disco intervertebral**

Carlos Ruiz Wills, Baptiste Foata, Miguel Á. González Ballester, Jaro Karppinen, Jérôme Noailly (2018), "Theoretical Explorations Generate New Hypotheses About the Role of the Cartilage Endplate in Early intervertebral Disk Degeneration", *Frontiers Physiology*, 19 de septiembre, <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01210>



Las **placas terminales cartilaginosas** son unas capas de cartílago de aproximadamente 1 mm de espesor que recubren la superficie del cuerpo vertebral hasta el reborde óseo que lo circunda; histológicamente consisten en cartílago hialino y fibroso. Las placas terminales son las responsables de la nutrición del disco por difusión, actuando además como barreras físicas para evitar la intrusión del núcleo pulposo en el hueso trabecular de los cuerpos vertebrales.

Cuando se ejerce una presión importante sobre el eje del raquis, como en la bipedestación, el agua que contiene la sustancia cartilaginosa del núcleo pasa a través de los orificios de la meseta vertebral hacia el centro de los cuerpos vertebrales. Si se mantiene esta presión estática durante todo el día, a última horas de la noche el núcleo estará menos hidratado que al inicio de la mañana.

CARTÍLAGO: PLACA CART TERMINAL.



Proteases

Collagenases
Stromelysins
Gelatinases

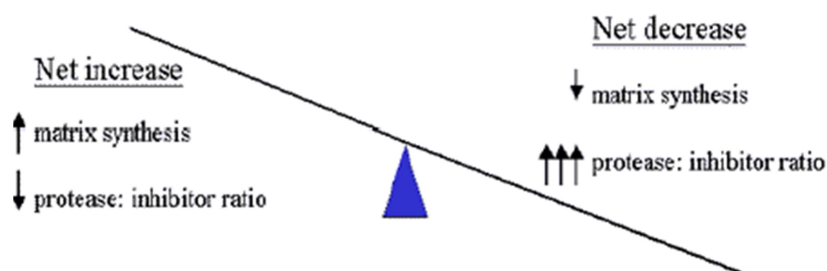
Protease Inhibitors

TIMP-1
TIMP-2
 α -2-macroglobulin

Constituents of Cartilage

- Cellular (chondrocytes): 1-2%
- Liquid phase: 70-80%
- Solid phase: 20-30%
 - Collagen: type II and others
 - Proteoglycans: aggrecan and others

Cartilage Remodeling



TIMP1 is an inhibitory molecule that regulates matrix metalloproteinases (MMPs), and disintegrin-metalloproteinases (ADAMs and ADAMTSs).^[5] In regulating MMPs, TIMP1 plays a crucial role in extracellular matrix (ECM) composition, wound healing,^[6] and pregnancy.^{[7][8][9]} The dysregulated activity of TIMP1 has been implicated in cancer.^[10] In pregnancy, TIMP1 plays a regulatory role in the process of implantation, particularly the cytotrophoblast invasion of the uterine endometrium.^[11] Additionally, it plays a role in regulating the transcriptional profile of fetal and placental tissues associated with the early stages of pregnancy.^[12] Studies attribute this role to a mechanism involving the chromatin structure at the TIMP1 promoter region, implicating new pharmaceutical possibilities for the therapeutic regulation of TIMP1. Accordingly, TIMP1 can be manipulated *in vitro* using techniques, like the TIMP1 knock-out.^[1]



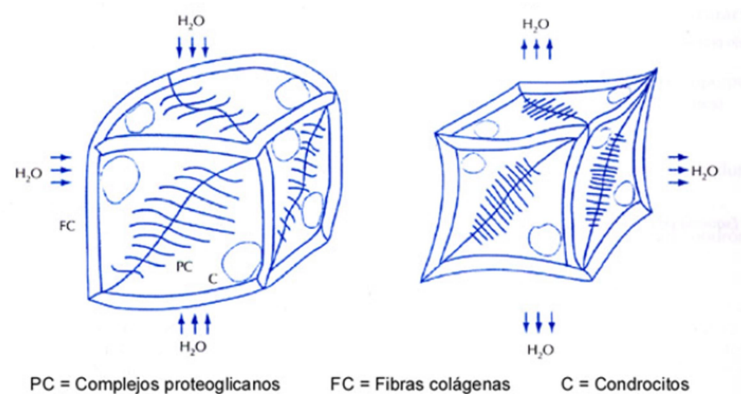
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PARTE 3

In adrenocortical cells the trophic hormone ACTH induces expression of TIMP-1 and the increase in TIMP expression is also associated with decreased collagenase activity.

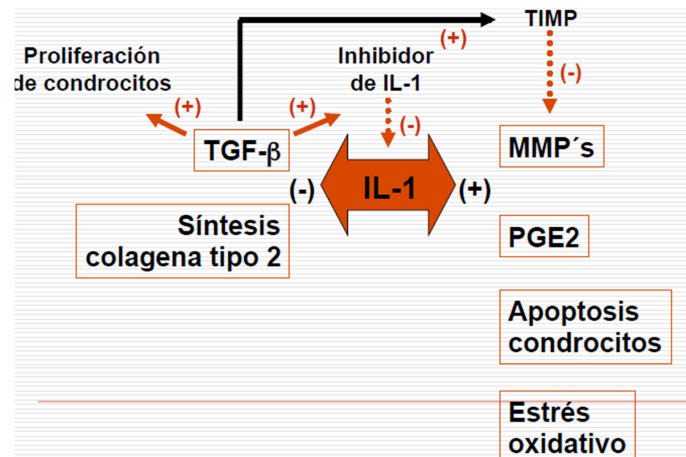
Tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP2) is a [gene](#) and a corresponding [protein](#). The gene is a member of the [TIMP](#) gene family. The protein is thought to be a [metastasis suppressor](#).

As a result, the encoded protein may be critical to the maintenance of tissue [homeostasis](#) by suppressing the proliferation of quiescent tissues in response to [angiogenic](#) factors, and by inhibiting protease activity in tissues undergoing remodelling of the extracellular matrix.

La **Alfa-2 macroglobulina** (abreviada $\alpha 2M$ o A2M) es una [proteína plasmática](#) encontrada en la [sangre](#). Se produce en el [hígado](#) y es un componente mayor de la banda alfa-2 de la [electroforesis](#) de las [proteínas](#). Función: Inactiva a la trombina y a los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. Además de funcionar como anticoagulante activa el factor estimulante de melanocitos promoviendo la proliferación celular. Es la antitrombina más potente.



REMODELADO DEL CARTÍLAGO:



TIMP ES UN INHIBIDOR DE LAS METALOPROTEASAS.

¿QUÉ RESEÑAN LAS INVESTIGACIONES RECIENTES? Andrea Combi y Marco Testa

- Papel central que el Sistema neuroendocrino disfuncional puede jugar en el dolor musculoesquelético.
- Se han encontrado niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, TNF ALFA, INTERLEUKINA -1 , 6, 8 en pacientes con espondiloartrosis.
- De hecho, se postula que las modificaciones estructurales que acontecen en las placas cartilaginosas terminales pueden ser la consecuencia del aumento de la infiltración de células inmunes y no solo resultado del envejecimiento.



Pain. 2014 Aug;155(8):1605-12. doi: 10.1016/j.pain.2014.05.007. Epub 2014 May 9.

Basal inflammation and innate immune response in chronic multisite musculoskeletal pain.

Generaal E¹, Vogelzangs N², Macfarlane GJ³, Geenen R⁴, Smit JH², Dekker J⁵, Penninx BW².

Author information

- 1 Department of Psychiatry and EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. Electronic address: e.generaal@ggzingeest.nl.
- 2 Department of Psychiatry and EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.
- 3 Musculoskeletal Research Collaboration (Epidemiology Group), University of Aberdeen, Aberdeen, UK.
- 4 Department of Clinical and Health Psychology, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
- 5 Department of Psychiatry and EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; Department of Rehabilitation Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

Abstract

Dysregulation of the immune system may play a role in chronic pain, although study findings are inconsistent. This cross-sectional study examined whether basal inflammatory markers and the innate immune response are associated with the presence and severity of chronic multisite musculoskeletal pain. Data were used on 1632 subjects of the Netherlands Study of Depression and Anxiety. The Chronic Pain Grade questionnaire was used to determine the presence and severity of chronic multisite musculoskeletal pain. Subjects were categorized in a chronic multisite musculoskeletal pain group (n=754) and a control group (n=878). Blood levels of the basal inflammatory markers C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha were determined. To obtain a measure of the innate immune response, 13 inflammatory markers were assessed after lipopolysaccharide (LPS) stimulation in a subsample (n=707). Subjects with chronic multisite musculoskeletal pain showed elevated levels of basal inflammatory markers compared with controls, but statistical significance was lost after adjustment for lifestyle and disease variables. For some LPS-stimulated inflammatory markers, we did find elevated levels in subjects with chronic multisite musculoskeletal pain both before and after adjustment for covariates. Pain severity was not associated with inflammation within chronic pain subjects. An enhanced innate immune response in chronic multisite musculoskeletal pain may be examined as a potential biomarker for the onset or perpetuation of chronic pain.

Copyright © 2014 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

KEYWORDS: C-reactive protein; Central sensitization; Chronic pain; Cytokines; Immune system; Innate immune response; Lipopolysaccharide

Clin Orthop Relat Res. 2015 Jun;473(6):1903-12. doi: 10.1007/s11999-014-3774-8.

Molecular basis of intervertebral disc degeneration and herniations: what are the important translational questions?

Kadow T¹, Sowa G, Vo N, Kang JD.

Author information

- 1 Ferguson Laboratory for Orthopaedic and Spine Research, Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, University of Pittsburgh, E1641 Biomedical Science Tower, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA, 15261, USA.

Abstract

BACKGROUND: Intervertebral disc degeneration is a common condition with few inexpensive and effective modes of treatment, but current investigations seek to clarify the underlying process and offer new treatment options. It will be important for physicians to understand the molecular basis for the pathology and how it translates to developing clinical treatments for disc degeneration. In this review, we sought to summarize for clinicians what is known about the molecular processes that causes disc degeneration.

RESULTS: A healthy disc requires maintenance of a homeostatic environment, and when disrupted, a catabolic cascade of events occurs on a molecular level resulting in upregulation of proinflammatory cytokines, increased degradative enzymes, and a loss of matrix proteins. This promotes degenerative changes and occasional neurovascular ingrowth potentially contributing to the development of pain. Research demonstrates the molecular changes underlying the harmful effects of aging, smoking, and obesity seen clinically while demonstrating the variable influence of exercise. Finally, oral medications, supplements, biologic treatments, gene therapy, and stem cells hold great promise but require cautious application until their safety profiles are better outlined.

CONCLUSIONS: Intervertebral disc degeneration occurs where there is a loss of homeostatic balance with a predominantly catabolic metabolic profile. A basic understanding of the molecular changes occurring in the degenerating disc is important for practicing clinicians because it may help them to inform patients to alter lifestyle choices, identify beneficial or harmful supplements, or offer new biologic, genetic, or stem cell therapies.

PMID: 25024024 PMCID: PMC4418989 DOI: 10.1007/s11999-014-3774-8

[Indexed for MEDLINE] [Free PMC Article](#)

Kadow T, Sowa G, Vo N, Kang JD. Molecular basis of intervertebral disc degeneration and herniations: what are the important translational questions?. Clin Orthop Relat Res. 2015;473(6):1903-1912. doi:10.1007/s11999-014-3774-8

Kepler CK, Ponnappan RK, Tannoury CA, Risbud MV, Anderson DG. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. Spine J. 2013;13(3):318-330. doi:10.1016/j.spinee.2012.12.003

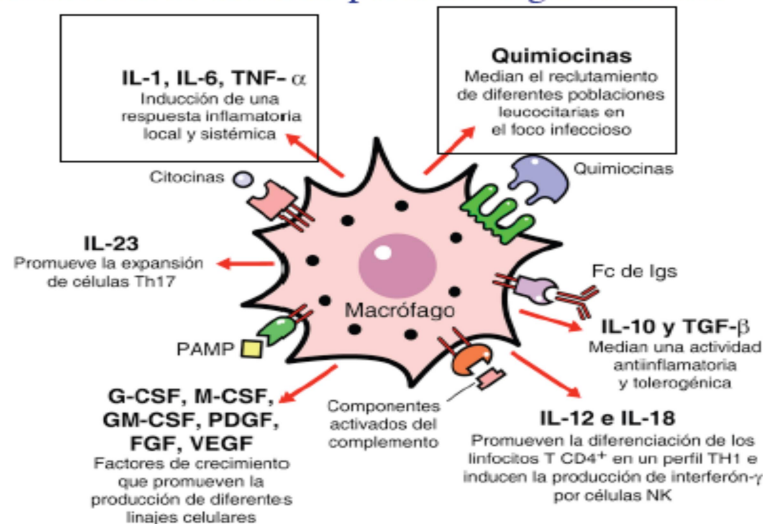
- KEPLER AFIRMA QUE LOS FACTORES GENÉTICOS REPRESENTAN ALREDEDOR DEL 75% DE LA SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL A LA DEGENERACIÓN DEL DIV Y TIENEN UN PESO MAYOR QUE LOS FACTORES AMBIENTALES COMO EL TABACO .
- SIN EMBARGO ESTOS FACTORES INCLUYEN UN INCREMENTO EN LA EXPRESIÓN DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS Y UNA REDUCCIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE MATRIZ EXTRACELULAR.

Citoquinas proinflamatorias (tipo Th1)	Citoquinas antiinflamatorias (tipo Th2)
Acción estimulante sobre el sistema inmunitario	Acción supresora sobre el sistema inmunitario
IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, TNF-α, IFN-γ	IL-4, IL-5, IL-10, TNF-β
• Estimulación de la inflamación, comienzo de cascada inflamatoria • Importante en la reacción inmediata frente a estímulos potencialmente dañinos	• Inhibición de la inflamación, disminución de la inflamación después de una reacción de defensa • Importante para completar la reacción inflamatoria

Las [citoquinas](#) pueden actuar sinérgicamente o antagónicamente. Se pueden clasificar en dos tipos dependiendo de su acción: **proinflamatorias (tipo Th1) o antiinflamatorias (Th2)** (tabla 1). Las citoquinas proinflamatorias son importantes en la etapa inicial del proceso inflamatorio mientras que las antiinflamatorias son esenciales para la regulación y el término de la inflamación. El equilibrio entre ambos tipos de citoquinas es el que lleva a una respuesta inflamatoria adecuada



Producción de citocinas por macrófagos activados



Funciones efectoras de los linfocitos Th17

Sus funciones están orientadas a protección frente a **bacterias extracelulares** y **hongos**.

- Su principal acción se relaciona con la **secreción de citocinas** como IL-17, que reclutan neutrófilos a los lugares de infección. Estos neutrófilos ingieren y matan a los microbios extracelulares
- Sirven para **mantener la función normal epitelial** en el intestino y la piel. En el mismo contexto, pueden ser importantes para **combatir infecciones intestinales**.
- Los linfocitos Th17 son también importantes en la patogenia de muchas enfermedades inflamatorias como [psoriasis](#), [artritis reumatoide](#), [enfermedad inflamatoria intestinal](#) y [esclerosis múltiple](#).³

Concepto y nomenclatura

- Las CITOCINAS son **moléculas solubles que median la comunicación entre células**.
- Son secretadas por células activadas, y actúan sobre otras células promoviendo funciones efectoras de la inmunidad natural y de la inmunidad adaptativa.
- * Ojo: citocina = interleuquina. En un principio se llamaron así porque se mediaban la acción de un leucocito a otro, pero después se descubrió que también median la comunicación entre otras células.



En la *imagen* vemos un linfocito reconociendo una CPA (un macrófago en este caso) mediante su TCR. Pero esto no es suficiente para que se active y prolifere: necesita la IL-2. La CPA activada (macrófago tisular) (porque ha reconocido un Ag) le tiene que enviar IL-1, la cual le dice al linfocito que segregue IL-2 y que además forme receptores para esa IL-2. Por tanto, también es necesario que el linfocito tenga receptores para esta IL-1, si no activaría muchas otras células.

Características generales CITOQUINAS

1. Son proteínas de **bajo peso molecular**.
2. Acción **muy potente**: son activas a concentraciones de 10^{-10} y 10^{-15} .
3. Son producidas por **células activadas**.
4. Actúan **vía receptores** particulares.
5. **Amplifican** la respuesta inmunitaria.
6. Algunas actúan como **factores de crecimiento**.
7. Tienen efectos **pleiotrópicos** y **redundantes**. Una citocina puede producir varios efectos, a la vez que un mismo efecto puede estar mediado por varias citocinas distintas. Si solo fuera una la encargada de una acción, esta podría alterarse y perderse la función. Como es importante, hay citocinas de repuesto.
8. Actúan localmente.

Citoquinas en la inflamación

- Las citocinas o citoquinas son polipéptidos producidos, fundamentalmente, por los linfocitos y macrófagos activados, aunque también pueden ser originados por el tejido conjuntivo. Según la célula que las produzca toman su nombre: linfocinas, monocinas e interleucinas o interleuquinas.
- Es el principal medio de comunicación intercelular ante una agresión iniciando la respuesta inflamatoria.
- En la actualidad se conocen no menos de 33 interleucinas.
- **Los linfocitos Th1 producen las interleucinas proinflamatorias IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6, etc.**
- **Los linfocitos Th2 producen las interleucinas antiinflamatorias IL-4, IL-10, etc.**
- El proceso complejo de la inflamación está regido en parte por el balance entre los linfocitos Th1 y Th2.

Hay citocinas proinflamatorias y otras antiinflamatorias. La interleucina (interleukina) es una citoquina, su nombre proviene del griego leukós (blanco) y kiné (movimiento), actúa como mensajera química a corta distancia; su principal función es regular los eventos que atañen a las funciones del sistema inmune y en el mecanismo de la inflamación.