



# Inmunidad, inflamación y Micro-Inmunoterapia

Dra. Lourdes Reig

## I. Introducción

La inflamación es una respuesta inmunitaria fisiológica necesaria y normal ante un trauma o una infección. Si bien esta respuesta es esencial para la salud, el fracaso en **resolver adecuadamente la inflamación aguda** puede contribuir a la disfunción del tejido y al desarrollo de la **inflamación crónica**<sup>1</sup>, implicada en enfermedades crónicas y degenerativas.

La Micro-Inmunoterapia puede jugar un papel importante en los procesos inflamatorios. Por su estructura y composición, la fórmula **ARTH** tiene por objetivo actuar de forma específica sobre diversas fases de la inflamación **aguda o subaguda**, así como sobre la **tendencia a la persistencia y cronicidad del proceso**.

En este documento, vamos a detallar cuales son las bases de la **Micro-Inmunoterapia** para enfrentarse a la **inflamación**. Antes presentaremos un breve resumen de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la inflamación, así como sus características y diferentes fases.

## II. Inmunidad e Inflamación

### 1. Fase de respuesta inflamatoria

**Inflamación: Tumor – Rubor– Calor – Dolor – Impotencia Funcional**

- La **inflamación** es una **respuesta necesaria y normal** ante el daño al tejido vivo<sup>2</sup>.
- La **respuesta inflamatoria** puede estar provocada por lesiones mecánicas, toxinas químicas, invasión de microorganismos (infección), reacciones de hipersensibilidad y otras causas<sup>2</sup>.
- Durante la respuesta inflamatoria se producen tres eventos importantes:
  - El **suministro de sangre a la zona afectada aumenta**.
  - La **permeabilidad capilar se incrementa**.
  - Los **leucocitos migran** desde los capilares de los espacios intersticiales hacia la zona de lesión<sup>2</sup>.

La **respuesta inflamatoria** representa un proceso biológico y bioquímico complejo que involucra células del sistema inmune y una gran cantidad de **mediadores biológicos**. Moléculas de **comunicación “célula a célula”** conocidas como **citoquinas** juegan un papel extremadamente importante en la mediación de este proceso<sup>2</sup>.

### Tipos de inflamación y relación con el sistema inmune

**Inflamación aguda:** es una respuesta estándar, cuyas células efectoras principales son los **neutrófilos y las células endoteliales**. Consideramos como inflamación subaguda una inflamación que comienza de forma gradual y tiene muchas probabilidades de progresar posteriormente a una inflamación de tipo crónico.

**Inflamación crónica:** Inflamación que dura más de quince días. La célula efectora principal es el **macrófago** y en los infiltrados inflamatorios se pueden encontrar fibroblastos, colágeno y leucocitos mononucleares. Teniendo en cuenta que los procesos crónicos son de larga duración, es habitual la presencia de diversas fases inflamatorias. En estos casos, se pueden encontrar en una misma lesión diferentes **fases de inflamación aguda, en progresión, combinadas con fases propias de la inflamación crónica**.

**“Inflamación es sinónimo de inmunidad”**

### 2. Fase de Resolución de la Inflamación

La respuesta inflamatoria **está controlada por una serie de eventos**, que limitan la duración y la intensidad de la **inflamación aguda**<sup>3</sup>.

→ La **resolución de la inflamación** está dirigida por un conjunto de **mediadores endógenos pro-resolución** que regulan los procesos celulares específicos, necesarios para **eliminar las células inflamatorias del sitio de la lesión y para restaurar la homeostasis del tejido**<sup>3</sup>.

→ Los **defectos en las vías antiinflamatorias endógenas** predisponen al desarrollo de las enfermedades **inflamatorias crónicas**<sup>3</sup>.

→ Estos mecanismos antiinflamatorios y pro-resolución están íntimamente vinculados, sin embargo, el **verdadero objetivo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias debe ser inhibir la inflamación persistente y restaurar la función del tejido**<sup>3</sup>.

Unos **mecanismos** de resolución **inadecuados o deficientes** pueden ser la base del **fenotipo inflamatorio** que caracteriza a muchas enfermedades humanas **crónicas y degenerativas**<sup>4</sup>.

### III. Modo de acción de la Micro-Inmunoterapia en procesos inflamatorios: fórmula ARTH

Por su estructura y composición, la fórmula **ARTH** proyecta una acción terapéutica sobre los mediadores proinflamatorios y células inmunes implicadas en las diferentes fases de la **inflamación**.

#### Resumen de las fases de la inflamación aguda

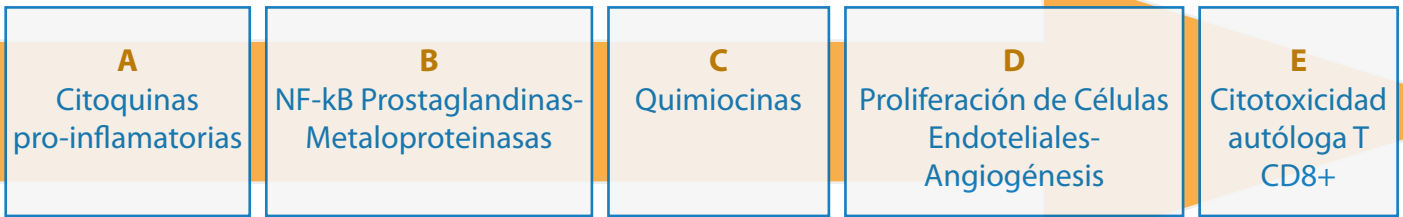
La **inflamación** es una respuesta fisiológica a un trauma del tejido o una infección. Los **neutrófilos**, que circulan en el torrente sanguíneo, son las primeras células inflamatorias a ser reclutadas en el sitio de la inflamación. En respuesta a las señales de reclutamiento proporcionadas por las **quimiocinas** (péptidos quimiotácticos), los neutrófilos atraviesan el revestimiento de células endoteliales de los vasos sanguíneos. Este proceso implica una **cascada con eventos de adhesión y activación de neutrófilos** en la barrera endotelial<sup>5</sup>.

#### 1. Fórmula ARTH: Composición\*

Interleucina-1	17 CH
Interleucina-2	12 CH
Factor de necrosis tumoral alfa	17 CH
SNA-HLA I	16 CH
SNA-HLA II	16 CH
SNA-ARTH	16 CH

A continuación, tomando como ejemplo el uso terapéutico de la fórmula ARTH en osteoartritis, se describe la cascada secuencial y la acción de los diferentes componentes de la fórmula sobre la inflamación.

## 2. Fórmula ARTH: Cascada Secuencial



## 3. Fórmula ARTH: Descripción de los componentes

### A. Secreción de Citoquinas Proinflamatorias SNA-ARTH

La respuesta inflamatoria representa un proceso biológico complejo, que involucra células del sistema inmune y una gran cantidad de mediadores endógenos. Las moléculas responsables de la **comunicación célula a célula**, conocidas comúnmente como citoquinas, juegan un papel extremadamente importante como **mediadores del proceso inflamatorio**<sup>2</sup>.

→ Las citoquinas proinflamatorias son rápidamente sobreexpresadas ante el daño tisular agudo o la infección<sup>3</sup>.

#### Respuesta inflamatoria:

- ▶ Sobreexpresión de mediadores proinflamatorios.

**Objetivo SNA-ARTH:** Disminuir la sobreexpresión de mediadores proinflamatorios.

### B. NF-κB, Prostaglandinas y Metaloproteinasas IL-1 y TNFα

→ IL-1β y TNFα inducen inflamación, aumento de la permeabilidad vascular<sup>6</sup> y degradación del colágeno en la **Osteoartritis**, a través de la activación de NF-κB, la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) con producción de **Prostaglandina E2 (PGE2)** y la expresión de **Metaloproteinasas (MMP)** en condrocitos humanos<sup>7,8,9,10,11</sup>.

#### Respuesta inflamatoria:

- ▶ Inflamación
- ▶ Permeabilidad vascular aumentada
- ▶ Degradación de la matriz extracelular

**Objetivo IL-1 y TNFα:** Reducir la inflamación, el edema y la degradación del colágeno.

### C. Quimiocinas IL-2

El sinovio normal contiene una capa íntima compuesta por **macrófagos y sinoviocitos tipo fibroblastos**. Los fibroblastos de pacientes con **osteoartritis**, producen elevados niveles de la **quimocina MCP-1** (proteína quimioatrayente de monocitos). **Los neutrófilos son las principales células efectoras de la inflamación aguda**<sup>5</sup>.

→ La IL-2 derivada de las **células T**, activa a los fibroblastos a secretar **MCP-1**, a partir de ahí se produce la **migración de células mononucleares proinflamatorias**, comienzan a **infiltrarse los macrófagos** en el sinovio, se induce **dolor**<sup>12</sup> y se inicia la **inflamación sinovial**<sup>13,14</sup>.

#### Respuesta inflamatoria:

- ▶ Migración de leucocitos
- ▶ Infiltrado tisular
- ▶ Dolor
- ▶ Inflamación sinovial

**Objetivo IL-2:** Disminuir la migración de leucocitos, el infiltrado inflamatorio y el dolor.

### D. Proliferación de Células Endoteliales y Angiogénesis SNA-HLA II

La “**sinovitis**” **inflamatoria** de la **osteoartritis** abarca una serie de anomalías que incluyen: hiperplasia e inflamación sinovial, infiltración de macrófagos y linfocitos, **neoangiogénesis** y fibrosis. La presencia de **sinovitis** en la **osteoartritis** se asocia con **dolor más intenso y disfunción de la articulación**<sup>15</sup>.

→ La molécula **HLA-II** está sobreexpresada en la **osteoartritis**<sup>16,17</sup>. La molécula **HLA-II**, a través de la **MCP-1** sintetizada por los fibroblastos, promueve la **proliferación de células endoteliales** y posteriormente, el **comienzo de la neoangiogénesis**<sup>18</sup>.

**Respuesta inflamatoria:**

- ▶ Sinovitis inflamatoria
- ▶ Agravación del Dolor
- ▶ Daño estructural y pérdida de función articular

**Objetivo SNA-HLA II: Evitar el daño estructural y la pérdida de función.**

**E. Citotoxicidad autóloga T CD8+ SNA-HLA I**

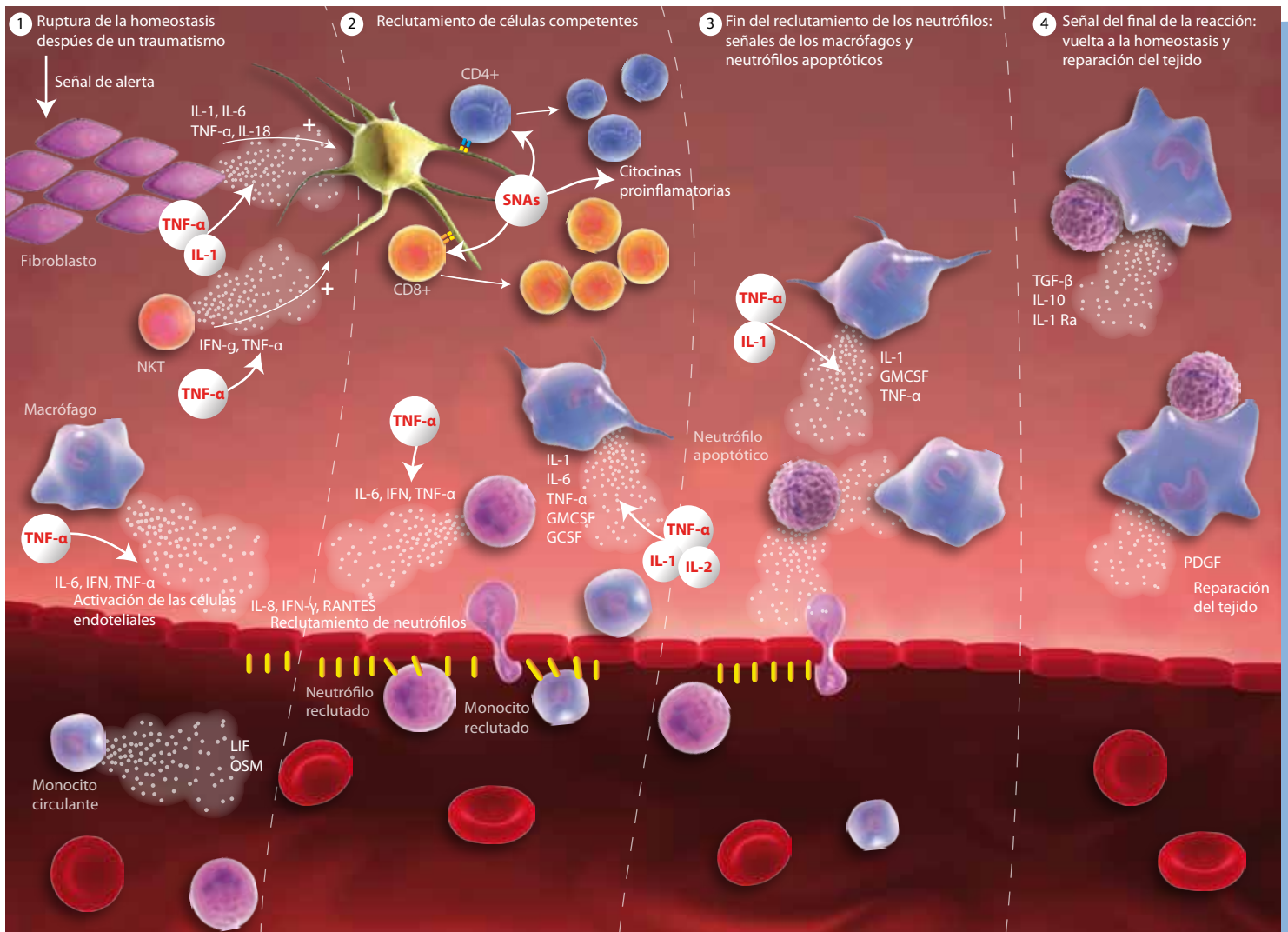
La presencia de **infiltrados de células T activadas y citoquinas Th1** en las lesiones crónicas de osteoartritis, sugiere que las células T contribuyen a la **inflamación crónica** en un gran número de estos pacientes<sup>19</sup>.

→ La molécula **HLA-I** está sobreexpresada en la **osteoartritis**<sup>17,20</sup>. En los condrocitos, la **activación de los Linfocitos T CD8+ citotóxicos HLA-I dependiente**, contribuye a la cronificación del proceso inflamatorio<sup>21,22</sup>.

**Respuesta inflamatoria:**

- ▶ Infiltrados sinoviales de células T activas
- ▶ Presencia de citoquinas Th1
- ▶ Progresión y cronificación de la osteoartritis

**Objetivo SNA-HLA I: Frenar la progresión y/o cronificación del proceso.**



## IV. Fórmula ARTH – Campo de aplicación terapéutica

La fórmula específica de Micro-Inmunoterapia ARTH tiene como objetivo dar al organismo las **claves endógenas** necesarias para organizar una **respuesta inmune eficaz** frente a la **inflamación** de inicio **agudo** y **subagudo**, favoreciendo el **restablecimiento** de la **función** del tejido afectado y evitando factores implicados en el paso a la **cronicidad**, cómo la **disregulación** de esta respuesta y su **persistencia deletérea**.

### 1. Fórmula ARTH en la Inflamación Aguda o Subaguda

- Por sus características, la fórmula ARTH proyecta su acción a nivel de los mediadores proinflamatorios y células inmunes implicadas en la **inflamación aguda** o **subaguda** (*puntos A-B-C-D de la cascada secuencial*), así como sobre el paso a la cronicidad (*puntos D-E de la cascada secuencial*).
- En consecuencia, la fórmula ARTH podría tener valor terapéutico en **múltiples enfermedades** en las que la **inflamación está implicada**, ya sea en el **origen** o en la **evolución degenerativa del cuadro patológico**.
- Por su carácter **regulador de la respuesta inflamatoria inmune mediada**, la aplicación terapéutica de la **fórmula ARTH** no solo está orientada a **patologías musculo-esqueléticas** como la osteoartritis, sino que se podría considerar en todas aquellas patologías asociadas a **inflamación** (de inicio agudo o subagudo), así como en aquellas en las que se evidencie una tendencia a la **persistencia** de ésta. Destacamos entre estas patologías:
  - Tejidos injuriados de forma mecánica, química o inmune
  - Traumatismos
  - Reacciones alérgicas o hipersensibilidad
  - Inflamación aguda o subaguda de bajo grado que no remite
  - Toda inflamación que comienza de forma gradual y que puede progresar posteriormente a una inflamación de tipo crónico
  - Agudización de procesos crónicos
  - Cuadros inflamatorios de naturaleza infecciosa (microorganismos)
  - Brotes de las enfermedades autoinmunes

### 2. Fórmula ARTH en la Inflamación Crónica

#### ► Resolución de la inflamación:

El fracaso en **resolver adecuadamente la inflamación aguda** puede contribuir a la disfunción del tejido y al desarrollo de la **inflamación crónica**<sup>1</sup>. **Moléculas endógenas pro-resolución** como **lipoxinas, resolvinas, y protectinas** derivadas de **los ácidos grasos poliinsaturados**<sup>23</sup> son **fundamentales para los procesos de resolución** de la **inflamación** y retorno al **equilibrio**<sup>24-30</sup>, ya que poseen importantes acciones antiinflamatorias, protegen a los órganos del daño colateral y **estimulan el aclaramiento de células y restos inflamatorios**<sup>31</sup>.

Si bien la **resolución de la inflamación aguda**, está dirigida fundamentalmente por estos **mediadores endógenos pro-resolución**, los **procesos crónicos** son largos y se pueden encontrar en una misma lesión **fases de inflamación aguda en progresión, combinadas con fases propias de la inflamación crónica sin resolver**.

- En estos casos, la fórmula ARTH podría tener un **impacto terapéutico** al proyectar una acción de **modulación** tanto de los **diferentes mediadores inmunes** implicados en las diferentes fases de la **respuesta inflamatoria**, como de las diferentes células involucradas en la **inflamación aguda** (neutrófilos, células endoteliales), y factores implicados en el paso a la **cronicidad** (macrófagos, citotoxicidad Th1).

De las enfermedades más comunes y patologías crónicas habituales relacionadas con una excesiva e incontrolable **inflamación no resuelta**<sup>3</sup>, podemos destacar entre otras:

- Patologías degenerativas del disco intervertebral<sup>32</sup>
- Inflamación asociada a cáncer<sup>33</sup>
- Accidentes cerebrovasculares<sup>34,35,36</sup>
- Neurodegeneración<sup>37</sup>, enfermedad de Alzheimer<sup>38</sup>, enfermedad de Parkinson<sup>39</sup>
- Depresión, trastorno bipolar, autismo, estrés post-traumático, y esquizofrenia<sup>40,41,42,43</sup>
- Fibromialgia<sup>44</sup>
- Arterioesclerosis<sup>45,46</sup> envejecimiento de las arterias<sup>47</sup>
- Hipertensión<sup>48</sup>, obesidad<sup>49</sup>, diabetes<sup>23</sup>
- Presencia de *Helicobacter pylori*<sup>50</sup>
- Pancreatitis aguda<sup>51</sup>
- Enfermedad inflamatoria intestinal<sup>23</sup>
- Injuria pulmonar<sup>52</sup>
- Artritis reumatoide<sup>23</sup>
- Enfermedad periodontal<sup>23</sup>
- Degeneración macular relacionada con la edad<sup>23</sup>

## V. Micro-Inmunoterapia y sinergia terapéutica

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, EPA y DHA, están íntimamente relacionados con el inicio y la resolución de las respuestas inflamatorias<sup>53</sup>.

La asociación de la fórmula ARTH (como modulador de la respuesta inflamatoria inmune-mediada aguda o subaguda) con los Omega-3 EPA y DHA (como precursores de los mediadores antiinflamatorios endógenos pro-resolución<sup>31</sup>) podría establecer una interesante sinergia terapéutica frente a la inflamación persistente no resuelta y sus consecuencias<sup>54</sup>.

## VI. Conclusión

El objetivo del tratamiento de las enfermedades con componente inflamatorio debe ir encaminado a **evitar la inflamación persistente y a restaurar la función del tejido afectado**.

## Bibliografía

- Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):871-82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
- Rankin JA. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin Issues*. 2004 Jan-Mar;15(1):3-17. PMID: 14767362
- Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution? *Int J Exp Pathol*. 2007 Apr;88(2):85-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC17408451/>
- Serhan CN. Novel omega -- 3-derived local mediators in anti-inflammation and resolution. *Pharmacol Ther*. 2005 Jan;105(1):7-21.
- Tull SP, Yates CM, Maskrey BH, O'Donnell VB, Madden J, Grimble RF, Calder PC, Nash GB, Rainger GE. Omega-3 Fatty acids and inflammation: novel interactions reveal a new step in neutrophil recruitment. *PLoS Biol*. 2009 Aug;7(8):e1000177. doi: 10.1371/journal.pbio.1000177. Epub 2009 Aug 25.
- Hill PA, Murphy G, Docherty AJ, Hembry RM, Millican TA, Reynolds JJ et al. The effects of selective inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs) on bone resorption and the identification of MMPs and TIMP-1 in isolated osteoclasts. *J Cell Sci*, 1994 Nov; 107 (Pt 11): 3055-3064.
- Haseeb A, Chen D, Haqqi TM. Delphinidin inhibits IL-1 $\beta$ -induced activation of NF- $\kappa$ B by modulating the phosphorylation of IRAK-1(Ser376) in human articular chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):998-1008. doi: 10.1093/rheumatology/kes363. Epub 2013 Feb 7.
- Moon MH, Jeong JK, Lee YJ, Seol JW, Jackson CJ, Park SY. SIRT1, a class III histone deacetylase, regulates TNF- $\alpha$ -induced inflammation in human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Mar;21(3):470-80. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.017. Epub 2012 Dec 19.
- Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002;39(1-2):237-46.
- Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, Tanzer M, Zukor DJ et al. (2005) Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 52: 128-135. doi:10.1002/art.20776.
- Huang ZF, Massey JB, Via DP. Differential regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA stability by interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in human in vitro differentiated macrophages. *Biochem Pharmacol*. 2000 Jan 15;59(2):187-94.
- Miller RE, et al. CCR2 chemokine receptor signaling mediates pain in experimental osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Dec 11;109(50):20602-7. doi: 10.1073/pnas.1209294110. Epub 2012 Nov 26.
- Corrigan VM, Arastu M, Khan S, Shah C, Fife M, Smeets T, Tak PP, Panayi GS. Functional IL-2 receptor beta (CD122) and gamma (CD132) chains are expressed by fibroblast-like synoviocytes: activation by IL-2 stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production. *J Immunol*. 2001 Mar 15;166(6):4141-7.5
- Sakkas LI, Platsoucas CD. Review The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb; 56(2):409-24.
- Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012 Aug;51(2):249-57. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.012. Epub 2012 Feb 22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC22387238/>
- Liao W, Li Z, Wang H, Wang J, Fu Y, Bai X. Proteomic analysis of synovial fluid: insight into the pathogenesis of knee osteoarthritis. *Int Orthop*. 2013 Jun;37(6):1045-53. doi: 10.1007/s00264-012-1768-2. Epub 2013 Mar 28.
- Ramonda R, Lorenzin M, Modesti V, Campana C, Ortolan A, Frallonardo P, Punzi L. Serological markers of erosive hand osteoarthritis. *Eur J Intern Med*. 2013 Jan;24(1):11-5. doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.002. Epub 2012 Oct 25.
- Okada Y, Meguro M, Ohyama H, Yoshizawa S, Takeuchi-Hatanaka K, Kato N, Matsushita S, Takashiba S, Nishimura F. Human leukocyte histocompatibility antigen class II-induced cytokines from human gingival fibroblasts promote proliferation of human umbilical vein endothelial cells: potential association with enhanced angiogenesis in chronic periodontal inflammation. *J Periodontol Res*. 2009 Feb;44(1):103-9. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01097.x.

19. Sakkas LI, Scanzello C, Johanson N, Burkholder J, Mitra A, Salgame P, Katssetos CD, Platsoucas CD. T cells and T-cell cytokine transcripts in the synovial membrane in patients with osteoarthritis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998 Jul;5(4):430-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9665944/>
20. Lance EM, Kimura LH, Manibog CN. The expression of major histocompatibility antigens on human articular chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res.* 1993 Jun;(291):266-82.
21. Kuhne M, Erben U, Schulze-Tanzil G, Köhler D, Wu P, Richter FJ, John T, Radbruch A, Sieper J, Appel H. HLA-B27-restricted antigen presentation by human chondrocytes to CD8+ T cells: potential contribution to local immunopathologic processes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):1635-46. doi: 10.1002/art.24549.
22. Shaikh SR, Edidin M. Immunosuppressive effects of polyunsaturated fatty acids on antigen presentation by human leukocyte antigen class I molecules. *J Lipid Res.* 2007 Jan;48(1):127-38. Epub 2006 Oct 30. <http://www.jlr.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=17074926>
23. Isobe Y, Kato T, Arita M. Emerging roles of eosinophils and eosinophil-derived lipid mediators in the resolution of inflammation. *Front Immunol.* 2012 Aug 28;3:270. doi: 10.3389/fimmu.2012.00270. eCollection 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32973272/>
24. Das UN. Lipoxins, resolvins, and protectins in the prevention and treatment of diabetic macular edema and retinopathy. *Nutrition.* 2013 Jan;29(1):1-7. doi: 10.1016/j.nut.2012.02.003. Epub 2012 Jun 5.
25. Serhan CN, editor. Special Issue on Lipoxins and Aspirin-Triggered Lipoxins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73(34):139-321.
26. Godson C, et al. Cutting edge: Lipoxins rapidly stimulate nonphlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages. *J Immunol.* 2000;164:1663-1667.
27. Serhan CN. Systems approach to inflammation resolution: identification of novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators. *J Thromb Haemost.* 2009 Jul;7 Suppl 1:44-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03396.x.
28. Zhang MJ, Spite M. Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Annu Rev Nutr.* 2012 Aug 21;32:203-27. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150726. Epub 2012 Mar 9.
29. Russell CD, Schwarze J. The role of pro-resolution lipid mediators in infectious disease. *Immunology.* 2014 Feb;141(2):166-73. doi: 10.1111/imm.12206.
30. Gilroy DW. Eicosanoids and the endogenous control of acute inflammatory resolution. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010 Apr;42(4):524-8. doi: 10.1016/j.biocel.2009.12.013. Epub 2009 Dec 22.
31. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* 2008 May;8(5):349-61. doi: 10.1038/nri2294.
32. Lama P, Le Maitre CL, Dolan P, Tarlton JF, Harding JJ, Adams MA. Do intervertebral discs degenerate before they herniate, or after? *Bone Joint J.* 2013 Aug;95-B(8):1127-33. doi: 10.1302/0301-620X.95B8.31660.
33. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002 Dec 19;420(6917):860-7.
34. Galea J, Brough D. The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease. *J Inflamm Res.* 2013 Aug 20;6:121-128. eCollection 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34062616/>
35. McColl BW, Rothwell NJ, Allan SM. Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukin-1- and neutrophil-dependent mechanisms. *J Neurosci.* 2007 Apr 18;27(16):4403-12.
36. Amantea D, Tassorelli C, Petrelli F, Certo M, Bezzi P, Micieli G, Corasaniti MT, Bagetta G. Understanding the Multifaceted Role of Inflammatory Mediators in Ischemic Stroke. *Curr Med Chem.* 2013 Dec 27. [Epub ahead of print]
37. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):918-34. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29303880/>
38. Lehrer S. Nasal NSAIDs for Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014 Jan 9. [Epub ahead of print]
39. McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Mar 15;23(4):474-83.
40. Rosenblat JD1, Cha DS2, Mansur RB3, McIntyre RS4. Inflamed Moods: A Review of the Interactions between Inflammation and Mood Disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Jan 24. pii: S0278-5846(14)00014-1. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.01.013. [Epub ahead of print]
41. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Jan 3;48:277-86. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022. Epub 2012 Nov 1.
42. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *J Affect Disord.* 2012 Feb;136(3):386-92. doi: 10.1016/j.jad.2011.11.016. Epub 2011 Dec 12.
43. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley AC, Byrne ML, Maes M. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 2013 Sep 12;11:200. doi: 10.1186/1741-7015-11-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32428900/>
44. Maes M, Twisk FN, Kubera M, Ringel K. Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): increased interleukin-1, tumor necrosis factor- $\alpha$ , PMN-elastase, lysozyme and neopterin. *J Affect Disord.* 2012 Feb;136(3):933-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.09.004. Epub 2011 Oct 4.
45. Mazzone A, Epistolato MC, Gianetti J, Castagnini M, Sassi C, Ceravolo R, Bevilacqua S, Glauber M, Biagini A, Tanganelli P. Biological features (inflammation and neoangiogenesis) and atherosclerotic risk factors in carotid plaques and calcified aortic valve stenosis: two different sites of the same disease? *Am J Clin Pathol.* 2006 Oct;126(4):494-502. <http://ajcpjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=16938654>
46. Ross R. Atherosclerosis and inflammatory disease. *New England Journal Medicine.* 1999;340:115-126
47. Wang MI, Jiang L2, Monticone RE2, Lakatta EG3. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Feb;25(2):72-9. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.002. Epub 2013 Dec 20.
48. De Ciuceis C, Rossini C, La Boria E, Porteri E, Petroboni B, Gavazzi A, Sarkar A, Rosei EA, Rizzoni D. Immune Mechanisms in Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014 Jan 21. [Epub ahead of print]
49. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014 Jan 8;220(2):T47-59. doi: 10.1530/JOE-13-0339. Print 2014.
50. Franceschi FI, Zuccalà G1, Roccarina D1, Gasbarrini A2. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec 17. doi: 10.1038/nrgastro.2013.243. [Epub ahead of print]
51. Petrov M. Nutrition, Inflammation, and Acute Pancreatitis. *ISRN Inflamm.* 2013 Dec 29;2013:341410. eCollection 2013.
52. Dixon AE, Mandac JB, Madtes DK, Martin PJ, Clark JG. Chemokine expression in Th1 cell-induced lung injury: prominence of IFN-gamma-inducible chemokines. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000 Sep;279(3):L592-9.
53. Janssen CIL, Kiliaan AJ2. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog Lipid Res.* 2014 Jan;53:1-17. doi: 10.1016/j.plipres.2013.10.002. Epub 2013 Oct 24.
54. Yates CMI, Calder PC2, Ed Rainger G3. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacol Ther.* 2014 Mar;141(3):272-82. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.010. Epub 2013 Nov 4.
- \* Información cedida por cortesía del laboratorio fabricante de los medicamentos (LaboLife).



**Asociación Española de Micro-Inmunoterapia**

Av. Portal de l'Àngel, 36 - 08002 Barcelona

Tel : 902 365 879 - Fax : 934 925 701

[espana.mi@3idi.org](mailto:espana.mi@3idi.org)

[www.3idi.org](http://www.3idi.org)