

ÍNDICE

▪ 0. SUMMARY	xiii
▪ I. INTRODUCCIÓN	
1- CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA INMUNITARIO	1
1.1- Componentes del sistema inmunitario	2
1.1.1- Órganos del sistema inmune	2
1.1.2- Células del sistema inmune	3
1.1.3- Moléculas del sistema inmune	6
2- MOLÉCULAS MENSAJERAS DEL SISTEMA INMUNITARIO: CITOQUINAS Y QUIMIOQUINAS	8
2.1- Propiedades generales de las citoquinas	10
2.2- Quimioquinas	11
2.2.1- Papel de las quimioquinas en la inflamación aguda y crónica	14
2.3- Quimioquinas y receptores de quimioquinas en el riñón	18
2.3.1- Expresión de quimioquinas por células renales	18
2.3.2- Células renales y receptores de quimioquinas	20
2.3.3- Papel de las quimioquinas en enfermedades renales humanas	20
3- TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO: ENFERMEDADES AUTOINMUNES	22
3.1- Mecanismos de lesión del tejido inmunitario	22
3.1.1- Tolerancia Inmunitaria	24
4- LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)	26
4.1- Definición	26
4.2- Epidemiología	27
4.3- Etiopatogenia	27
4.3.1- Factores genéticos	29
4.3.2- Factores no genéticos	29
4.3.3- Factores inmunológicos	30
4.4- Características clínicas	32
4.5- Características morfológicas	33
4.5.1- Riñón	34
4.5.1.1- Clasificación histológica de la nefritis lúpica	34
4.5.1.2- Inmunofluorescencia	40
4.5.1.3- Microscopía electrónica	41
4.5.1.4- Indicadores pronósticos	41
4.5.2- Piel	42
4.5.3- Articulaciones	42

4.5.4- Sistema nervioso central	42
4.5.5- Pericarditis y afectación de otras cavidades serosas	43
4.5.6- Bazo	43
4.5.7- Pulmones	44
4.5.8- Otros órganos y tejidos	44
4.6- Tratamiento	44
4.6.1- Terapia utilizada en el lupus poco agresivo	44
4.6.2- Terapia utilizada en el lupus agresivo	45
4.6.3- Nuevas terapias: ensayos clínicos	46
5-MANIPULACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO: RATONES TRANSGÉNICOS	47
5.1- Obtención de ratones knockout por disrupción génica	48
5.2- Modelos de lupus eritematoso sistémico	49
■ II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO	
1- HIPÓTESIS DE TRABAJO	53
2- OBJETIVO	53
■ III. MATERIAL Y MÉTODO	
1- ANIMALES	55
1.1- Generación del ratón MRL/lpr deficiente en CCR2	56
1.2- Análisis Genotípico	60
1.3- Grupos experimentales de ratones	61
2- OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS	62
2.1- Parámetros Bioquímicos e Inmunológicos, Histológicos e Inmunohistológicos	62
2.1.1- Parámetros bioquímicos e inmunológicos	62
2.1.1.1- Recogida de Sangre y Orina y determinación de urea nitrogenada en sangre (BUN), creatinina y albúmina urinaria	63
2.1.1.2- Análisis de sangre periférica	63
2.1.1.3- Expresión de mRNA de quimioquinas, citoquinas y receptores de quimioquinas	64
2.1.2- Parámetros histológicos e inmunohistoquímicos	64
2.1.2.1- Obtención de tejidos: Autopsia	64
A- Riñones	64
B- Otros tejidos	66
2.1.2.2- Estudio histológico	66
A- Fijación del tejido, inclusión en parafina y cortes	66
B- Técnicas histológicas e histoquímicas	66
B.1- Tinción Hematoxilina-Eosina (H&E)	66
B.2- Tinción Ácido Periódico de Schiffs (PAS)	67

B.3- Tinción Plata Metenamina	67
C- Estudio Inmunohistoquímico	67
D- Inmunofluorescencia directa (IFD)	66
E- Cuantificación de los parámetros histológicos	69
E.1 - RIÑÓN: Valoración de la nefropatía lúpica	69
E.1.1- Lesiones glomerulares	69
E.1.2- Lesiones túbulo-intersticiales	71
E.2- GANGLIO LINFÁTICO	73
E.3- BAZO	74
E.4- PULMÓN	74
E.5- GLÁNDULA SALIVAL	75
F- Cuantificación de parámetros inmunohistoquímicos	75
G- Cuantificación de depósitos de IFD	75
3- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	76
▪ IV. RESULTADOS	
1- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS, INMUNOLÓGICOS, HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS	79
1.1- Parámetros bioquímicos e inmunológicos	79
1.1.1- Urea Nitrogenada en Sangre (BUN) y albuminuria	79
1.1.2- Inmunoglobulinas circulantes	80
1.1.3- Análisis de sangre periférica	81
1.1.4- Expresión de mRNA de Citoquinas Proinflamatorias, Quimioquinas, y Receptores de Quimioquinas	83
1.2- Parámetros histológicos e inmunohistoquímicos	85
1.2.1- Peso corporal, Esplénico, y Ganglionar	85
1.2.2- Riñón	86
1.2.2.1- Estudio histológico	86
1.2.2.2- Depósitos de complejos inmunes	97
1.2.2.3- Infiltración renal de macrófagos y células T	99
1.2.2.4- Proliferación celular Intraglomerular	101
1.2.3- Otros: Ganglio linfático, Bazo, Pulmón y Glándula Salival	102
1.2.3.1- Estudio histológico	102
A- Ganglio linfático	102
B- Bazo	103
C- Pulmón	104
D- Glándula salival	105
2- TABLAS DE RESULTADOS	106

▪ V. DISCUSIÓN	
1- SITUACIÓN ACTUAL. HIPÓTESIS	124
2- INFLAMACIÓN LOCAL	125
2.1- Expresión renal de quimioquinas y receptores	125
2.2- Receptores Toll-like (TLR)	126
3- NUESTROS RESULTADOS EN COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS	127
4- PAPEL DE T _{H1} y T _{H2}	132
5- INTERFERÓN-GAMMA	134
6- ÓRGANOS LINFOIDES	136
7- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS E INMUNOLÓGICOS	138
7.1- Niveles séricos	138
7.2- Niveles urinarios	138
8- PARÁMETROS HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS	139
8.1- Histología renal	139
8.2- Histología de otros tejidos	140
8.2.1- Ganglio linfático	140
8.2.2- Bazo	141
8.2.3- Pulmones y Glándula Salival	141
9- TERAPÉUTICA Y FUTURAS DIRECTRICES	142
10- COMPARATIVA CON LA NEFRITIS LÚPICA EN SERES HUMANOS	146
▪ VI. CONCLUSIONES	149
▪ VII. BIBLIOGRAFÍA	151

