

El papel de los monocitos y macrófagos en las enfermedades autoinmunes: una revisión completa

Wen-Tao Ma^{1, 2,*}, Fei Gao¹, Kui Gu¹ y De-Kun Chen^{1,*}

Información del autor Notas del artículo Información sobre derechos de autor y licencia [Renuncia de responsabilidad](#)

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

[Ir a:](#)

Introducción

Los monocitos (Mo) y los macrófagos (Mφ) poseen amplias capacidades inmunomoduladoras, inflamatorias y reparadoras de tejidos y participan activamente en el desarrollo de muchas enfermedades autoinmunes ([1](#)). Estas células pueden secretar una amplia gama de citocinas y quimiocinas, que estimulan y reclutan células inmunes adicionales al tejido enfermo ([2](#)). En muchas enfermedades autoinmunes, la presencia de autoanticuerpos y células B y T autorreactivas indica que el sistema inmunológico adaptativo es crítico para la patogénesis, pero esto no puede explicar completamente el desarrollo de enfermedades autoinmunes, y la respuesta inmune innata puede jugar un papel necesario e insustituible como bien ([1](#), [3](#)). De hecho, la infiltración de Mo o Mφ se observa generalmente en muchas enfermedades autoinmunes ([4](#) - [13](#)). Además, un cambio en el recuento o la frecuencia de Mo / Mφ es un sello distintivo de varias enfermedades autoinmunes, es decir, esclerosis sistémica (SSc), artritis reumatoide (AR), colangitis biliar primaria (CBP), síndrome de Sjögren (SS) y enfermedad intestinal (EII) ([4](#) , [5](#) , [10](#) , [14](#) - [17](#)). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la frecuencia y el recuento de Mo / Mφ en la sangre periférica o los tejidos afectados pueden verse afectados por varios factores, incluidos al menos los regímenes de sangrado (por ejemplo, el tiempo de sangrado) y el estado de los pacientes (tratamiento médico, ingesta de alimentos, edad, sexo, etc.). Por lo tanto, la frecuencia y el recuento de Mo / Mφ y su correlación con el estadio de la enfermedad suelen ser controvertidos en diferentes estudios.

Aunque el mecanismo regulador de Mo y Mφ en el desarrollo de enfermedades autoinmunes no se ha dilucidado por completo, el consenso parece sugerir que su activación anormal juega un papel clave. Por lo general, los Mφ polarizados en M1 son proinflamatorios y secretan interleucina (IL) -12 y factor de necrosis tumoral (TNF) - α para contribuir a la inflamación local, mientras que los Mφ polarizados en M2 producen IL-4 e IL-10 que montan inmunomoduladores, funciones de reparación de heridas y remodelación de tejidos [según lo revisado por Funes et al. ([18](#))]. Sin embargo, la dicotomía M1 / M2 puede simplificar demasiado un mecanismo de activación más

complejo. De hecho, en ciertas enfermedades autoinmunes, tanto M ϕ polarizado M1 como M2 se detectan simultáneamente, y las citocinas estimulantes de M1 y M2 están presentes a gran escala ([19 - 22](#)). Además, M ϕ incluso exhibe un estado de activación intermedio al coexpresar marcadores específicos de M1 y M2 en ciertas enfermedades ([23 , 24](#)). Además, en muchos casos, la polarización M ϕ es un evento dinámico y reversible que depende del entorno local y el estadio de la enfermedad ([25](#)).

En la presente revisión, discutiremos nuestra comprensión actual de las propiedades de Mo / M ϕ en ciertas enfermedades autoinmunes, destacando las propiedades fenotípicas, funcionales y de activación de estas células en la patogénesis de la enfermedad y los mecanismos relevantes (resumido en [Tablas 1, , 2.2](#)). Debido a que existen informes muy limitados con respecto al papel de Mo / M ϕ en la enfermedad de Addison autoinmune, la enfermedad tiroidea autoinmune, el síndrome antifosfolípido y la miastenia gravis, estas cuatro enfermedades no se tratan en el presente artículo.

tabla 1

Características de Mo y M ϕ en enfermedades autoinmunes.

Enfermedad	Alteraciones de porcentaje / conteo	Anomalías funcionales	Perfiles de polarización
LES	Similar a los controles sanos en el número M ϕ (26); Disminución del recuento de M ϕ (27). Aumento del número de CD14 ⁺ CD16 ⁺ Mo (26).	Aumento de los niveles de expresión de CD40 (28), CD86 (29 , 30), ICAM-1 (31 , 32), Siglec-1 (33); Capacidad fagocítica defectuosa (34 - 36).	Polarización M1: niveles más altos de IL-1 β (37), IFN- γ (19), CXCL10 (38), CCL2 (39), GM-CSF (40). Polarización M2: niveles más altos de IL-10 (20 , 21).
SSc	Número: CD68 aumentado ⁺ M ϕ (41); Increased CD14 ⁺ Mo (42); Increased CD16 ⁺ Mo in diffuse SSc (42).	Más profibrótico (44); Mayor expresión de Siglec-1 (45).	Polarización M2: niveles más altos de IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β y PDGF (46 - 48). Aumento de la

Enfermedad	Alteraciones de porcentaje / conteo	Anomalías funcionales	Perfiles de polarización
	Percentage: Increased CD14 ⁺ Mo (43).		expresión de CD163 y CD204 (41 , 43).
REAL ACADEMIA DE BELLAS ARTES	Mayor número y porcentaje de Mφ (4 , 5).	Aumento de la expresión de Mo CD80 (49), CD276 (49) y Siglec-1 (50).	Polarización M1: niveles más altos de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-12 (51 - 55). Mayor expresión de CD50 y CD36 mientras que menor expresión de CD163 y CD209 (56). Mayor relación M1 / M2 Mo (57).
milisegundo	Aumento del número total de fagocitos mononucleares (11 , 12 , 58 , 59).	Aumento de la expresión de CD68, HLA y CD86 (60). Cambios metabólicos anormales (más glucólisis) (61).	Un estado intermedio: coexpresión de CD40 y receptor de manosa (24).
Diabetes Tipo 1	Aumento del número de CD14 ⁺ Mo (62). Disminución del número de CD16 ⁺ Mo (62).	Disminución de la capacidad de fagocitosis (63 , 64). Citolítico para las	Polarización M1: niveles más altos de proteína C reactiva (66), IFN- γ (67), CXCL10 (68),

Enfermedad	Alteraciones de porcentaje / conteo	Anomalías funcionales	Perfiles de polarización
		células β de los islotes (65).	CCL2 (68), IL-6 (66 , 69), IL-1 β (66 , 69), TNF - α (70 , 71).
PBC	<p>Aumento del número de células de Kupffer en los casos de estadio 3 y 4 (10, 72).</p> <p>Número similar de células de Kupffer en diferentes etapas (73).</p> <p>Aumento del número de Mo CD14⁺ en el hígado (73).</p> <p>Aumento del número de Mo CD14^{alto} CD16⁺ circulante y CD14^{bajo} CD16⁺ (74).</p>	<p>Más sensible a la ligadura de TLR (75).</p> <p>Aumento de la expresión de Siglec-1 (76).</p> <p>Reconocimiento de complejos AMA-apotopo (77).</p>	<p>Polarización M1: niveles más altos de IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF-α (75, 78).</p> <p>Aumento de la producción de endotoxinas de las células epiteliales biliares (79).</p> <p>Aumento de la expresión de CD40L (72).</p>
SS	Aumento del número de Mo CD14 ^{alto} CD16 ⁺ y CD14 ^{bajo} CD16 ⁺ (15 , 80).	Disminución de la capacidad de fagocitosis (81).	<p>Polarización M1</p> <p>Niveles aumentados de IL-6 (82), IL-12 (83), IFN-γ (84), TNF-α, IL-1β, IL-18, CXCL8 y CXCL10 (80, 85 - 87).</p> <p>Activación de la vía</p>

Enfermedad	Alteraciones de porcentaje / conteo	Anomalías funcionales	Perfiles de polarización
			de señalización Mφ NFκB (88).
Enfermedad celíaca	Aumento del número de CD68 ⁺ Mφ (7).	Disminución de la capacidad de fagocitosis (7 , 89). Mayor capacidad de presentación de antígenos (90 , 91).	Polarización M1 Niveles más altos de IFN-γ, IL-1β, TNF-α e IL-8 (22 , 90). Aumento de la expresión de CD80, CD86 y CD40 (88). Activación de la vía de señalización de NFκB (88). Polarización M2: niveles más altos de IL-4 e IL-10 (22). Mayor expresión de arginasa 1 y 2 después de la estimulación (92 , 93).
EII	Aumento del número de CD68 ⁺ Mφ en UC y CD (8 , 9 , 16). Aumento del número de CD163 ⁺ Mφ en CD (16). Aumento de CD14 ⁺ CD16 ⁺ circulante mientras	Disminución de la capacidad de síntesis de ácido retinoico en la EC (8). Degradación lisosomal anormalmente	Polarización M1: aumento de la producción de IL-23 y TNF-α en UC (98 , 99). Producción de IL-10 suprimida en UC

Enfermedad	Alteraciones de porcentaje / conteo	Anomalías funcionales	Perfiles de polarización
	que disminuyó CD14 ^{hi} CD16 ⁻ Mo en CD (94 , 95).	acelerada de citocinas en la EC (96). Expresión y función defectuosas del receptor de GM-CSF en CU y EC (97).	(98 , 99). Mayor expresión de CD16 / 32 en UC (98 , 99). Polarización M2: mayor nivel de IL-13 en CD (100). Mayor expresión de CD163 en CD (16). Mayor expresión de CD163 y CD206 en UC (16 , 101).

[Abrir en una ventana separada](#)

Tabla 2

Mecanismos de actividades Mo / Mφ en enfermedades autoinmunes.

Enfermedades	Desencadenantes para el reclutamiento y la activación de Mo / Mφ	Mecanismos moleculares de la función Mo / Mφ	Mediadores derivados de Mo / Mφ en la progresión de la enfermedad
LES	TNF-α: respuesta inflamatoria Mo NF-κB (102). Anticuerpos anti-dsDNA: activación del inflamasoma	Disminución de las expresiones de PPAR-γ, KLF2 y KLF4: fagocitosis defectuosa (108 , 109). Disminución de la expresión de PPAR-γ: funciones proinflamatorias (110).	IL-1β, IL-6, TNF-α e IL-10: mediación de la inflamación local y sistémica (112 - 115).

Enfermedades	Desencadenantes para el reclutamiento y la activación de Mo / Mφ	Mecanismos moleculares de la función Mo / Mφ	Mediadores derivados de Mo / Mφ en la progresión de la enfermedad
	<p>NLRP3 en Mφ (103).</p> <p>Complejos inmunes asociados a micropartículas: activación de Mo proinflamatorio (104).</p> <p>IFN-α: expresión del estimulador de linfocitos B en Mo (105).</p> <p>Autoanticuerpos anti-C1q: inducción de un fenotipo proinflamatorio en Mφ (106).</p> <p>Respuestas inflamatorias de HMGB1: Mφ (107).</p>	<p>Aumento de la expresión de IRF1: aumento de la actividad del inflamasoma (111).</p>	
SSc	<p>CCL2:</p> <p>Reclutamiento Mo / Mφ (116).</p> <p>IFN tipo I: activación Mφ</p>	<p>Señalización de TLR / MyD88 y antígeno 2 relacionado con Fos del factor de transcripción: producción de TIMP1 por Mo (120 , 121).</p>	<p>PDGF y TGF-β: desarrollo de fibrosis (44 , 117 , 122)</p> <p>CCL4, CXCL8 y CXCL10: inflamación</p>

Enfermedades	Desencadenantes para el reclutamiento y la activación de Mo / Mφ	Mecanismos moleculares de la función Mo / Mφ	Mediadores derivados de Mo / Mφ en la progresión de la enfermedad
	<p>(45).</p> <p>PDGF-BB: infiltración dérmica de Mo / Mφ (117).</p> <p>CX3CL1: Reclutamiento Mo / Mφ (118).</p> <p>MIF: concentración de Mφ en loci inflamatorios (119).</p>		<p>tisular y fibrosis (123).</p> <p>CXCL13: desarrollo de fibrosis (124).</p> <p>Versican y CCL2: Reclutamiento de Mo (125).</p> <p>TIMP-1: desarrollo de fibrosis (121 , 126).</p>
REAL ACADEMIA DE BELLAS ARTES	<p>CCL2: Mo recruitment (13).</p> <p>Activin A: generation of pro-inflammatory Mφ (56).</p> <p>Neutrophil microvesicles: preventing inflammatory activation of Mφ (127).</p> <p>GM-CSF and osteopontin: Mo migration (128).</p>	<p>NFAT5: survival of activated Mφ (131).</p> <p>Succinate/GPR91 signaling: IL-1β production from Mφ (132).</p> <p>Liver X receptor pathway: potentiating TLR-driven cytokine production from Mφ (133).</p>	<p>IL-1, IL-6, IL-12, and TNF-α: mediating local and systemic inflammation (134 , 135).</p> <p>IL-1, IL-6, and TNF-α: mediating cartilage degradation (136).</p>

Enfermedades	Desencadenantes para el reclutamiento y la activación de Mo / Mφ	Mecanismos moleculares de la función Mo / Mφ	Mediadores derivados de Mo / Mφ en la progresión de la enfermedad
	MicroRNA-155: survival of Mo (129 , 130).		
MS	CCL2: M1 macrophage recruitment (137). GM-CSF: migration of Mo across the blood brain barrier (138 , 139). IFN-γ and α-B-crystallin: activation of microglia/Mφ of MS-affected brain tissue (140). Acetylcholine-producing NK cells: kill and inactivate CCR2 ⁺ Ly6C ^{hi} Mo (141).	Decreased SHP1 signaling: enhanced inflammatory activity of Mo (142). KLF2: negatively regulate Mφ activation (143).	NLPR3 inflammasome: T cell recruitment (144). IL-1β, IL-6, and IL-23: Th17 cell generation (145 – 147). TNF-α, IL-6, IL-12, IL-1β, Reactive oxygen, and nitrogen species: mediating inflammatory responses (140 , 148 , 149). IL-6 and BAFF: B cell survival and differentiation (150).

Enfermedades	Desencadenantes para el reclutamiento y la activación de Mo / Mφ	Mecanismos moleculares de la función Mo / Mφ	Mediadores derivados de Mo / Mφ en la progresión de la enfermedad
T1D	<p>CCL2: Mφ recruitment (151). MIF: activating Mo and driving Th1 cell response (152–154). GM-CSF: Mo activation (155). Acetoacetate: IL-6 and ROS production from Mo (156) and Mo adhesion to endothelial cells (157). Myeloid-related proteins: adhesion of Mo to fibronectin (158).</p>	<p>Increased expression of long-chain acyl-CoA synthetase 1: enhanced inflammatory activity (159). Increased LFA-1 expression: Adhesion to endothelial cells (157). Persistent activation of STAT5: aberrant inflammatory gene expression (155).</p>	IL-1 and IL-6: Th17 cell generation (69).
PBC	<p>CX3CL1: Mo recruitment (160). MIF-3α, osteopontin and CCL2: MDM recruitment (161–</p>	TNF-α-induced protein 8-like-2 signaling: inhibiting Mo NF-κB pathways and Mo activation (165).	IL-12: differentiation of Th1 cells (74). NLPR3 inflammasome: inducing IL-1β production and

Enfermedades	Desencadenantes para el reclutamiento y la activación de Mo / Mφ	Mecanismos moleculares de la función Mo / Mφ	Mediadores derivados de Mo / Mφ en la progresión de la enfermedad
	<p>163).</p> <p>TLR ligands: Mφ activation and production of pro-inflammatory cytokines (75, 78).</p> <p>AMA-apoptote complexes: MDM activation (164).</p> <p>TNF-α-induced protein 8-like-2: productions of TNF-α, IL-1β, and IL-8 by Mo (165).</p> <p>Exosomes: expression of co-stimulatory molecules on Mo (166).</p>		<p>promoting differentiation of Th17 cells (167).</p> <p>IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, and TNF-α: promoting liver inflammation and injury (75, 78)</p>
SS	<p>CXCL9 and CXCL10: migration of CXCR3$^{+}$ Mφ (168).</p> <p>MIF: local infiltration of Mφ (119).</p>	<p>MicroRNAs: targeting the canonical TGF-β signaling pathway as opposed to pro-inflammatory IL-12 and TLR/NF-κB pathways (170).</p> <p>Activated NF-κB pathway:</p>	<p>CCL22: enhancing autoreactive T cell response and recruitment (171).</p> <p>IL-6, IL-18, type I IFN, and BAFF; mediating pro-</p>

Enfermedades	Desencadenantes para el reclutamiento y la activación de Mo / Mφ	Mecanismos moleculares de la función Mo / Mφ	Mediadores derivados de Mo / Mφ en la progresión de la enfermedad
	Extracellular accumulation of DNA: NLRP3 inflammasome activation (169).	amplifying cytokine production and inflammatory response (88).	inflammatory immune responses (87, 172, 173)
Celiac disease	Gliadin peptides: Mo production of pro-inflammatory cytokines and chemokines (90, 90, 174) IL-15: supporting Th17 and Th1 responses (175).	TLR/MyD88 signaling pathway: mediating pro-inflammatory cytokine production (176–178). NF-κB activation: Mo production of IL-8 and TNF-α (174). TLR4/MyD88/TRIF/MAPK/NF-κB signaling pathway: production of IL-1β by Mφ (179) lncRNA: facilitating Mφ inflammatory gene expression (180). Increased STAT3 signaling: Mo activation and IFN-γ production (181).	Tissue transglutaminase: involved in processes contributing to inflammation (182). IL-1β, IL-23, TNF-α, IL-6, IFN-γ: tissue inflammation (179, 181, 183, 184).
IBD	IL-33: induction of Mφ with tissue-repairing ability (185). Luminal	Mutación PPAR-γ: generación de proinflamatorio M1 Mφ (188, 189). Mayor expresión de la transcripción 1 del ensamblaje de paramoteles	IL-1β, IL-6, IL-23, TNF-α y TNF-como 1A proteína: generación de células Th1 y Th17

Enfermedades	Desencadenantes para el reclutamiento y la activación de Mo / Mφ	Mecanismos moleculares de la función Mo / Mφ	Mediadores derivados de Mo / Mφ en la progresión de la enfermedad
	extracellular vesicles: Mφ migration (186). Gut microbiota (<i>Clostridium butyricum</i>): induction of IL-10-producing Mφ (187).	nucleares: mediación de las respuestas inflamatorias a través de la polarización de Mφ mediada por exosomas (190).	(191 - 194). IL-23: promueve la diferenciación de las células Th17 y la activación de las células NK (195 - 197). Inflammasoma NLRP3: promueve el desarrollo experimental de la EII (sin mecanismos detallados) (198).

[Abrir en una ventana separada](#)

[Ir a:](#)

Mo y Mφ en enfermedades autoinmunes

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El porcentaje y el recuento de Mo se han analizado en pacientes con LES, pero los hallazgos varían entre los diferentes estudios. Un grupo encontró que aunque el número absoluto de toda la población de Mo era similar entre los pacientes con LES y los controles sanos, la tasa y el número absoluto de CD14⁺CD16⁺ Mo era significativamente mayor en los pacientes con LES, y la terapia con esteroides podría regular a la baja el porcentaje y número de estas células de una manera dependiente de la dosis ([26](#)). Por el contrario, un estudio más reciente basado en 205 pacientes con LES y 74 controles sanos informó una disminución de los recuentos absolutos de Mo en pacientes con LES ([27](#)). Aunque el mecanismo detallado sigue sin estar claro, parecía que el complemento C5a estaba involucrado en este proceso mientras que el autoanticuerpo IgG sérico no estaba involucrado, ya que el perfil de apoptosis de Mo se correlacionó positivamente con el nivel de C5a, y la depleción de IgG no afectó dicha apoptosis. En ratones con lupus, la depleción de Mφ conduce a una gravedad atenuada

de la enfermedad renal y de la piel, lo que sugiere que estas células desempeñan un papel fundamental en la patogénesis del LES ([200](#)).

Una de las contribuciones de Mo / Mφ a la patogénesis del LES es la modulación del sistema inmunológico adaptativo. La unión de la molécula coestimuladora CD40 a su ligando CD40L es necesaria para la activación de las respuestas inmunitarias humorales, incluida la activación de las células B, la diferenciación de las células plasmáticas, la secreción de anticuerpos y el cambio de isotipo ([201](#)). En pacientes con LES, se observó un aumento significativo en la frecuencia de Mo periférico que expresa CD40L en comparación con controles sanos ([28](#)). De acuerdo con este hallazgo, aunque las células B de los pacientes con LES y los controles normales mostraron niveles de expresión de CD40 similares, la CD40L recombinante estimuló significativamente la producción de IgG total por las células B del LES pero no por las células B normales ([202](#)). Además, los datos de estudios murinos mostraron que la sobreexpresión de CD40L podría inducir una enfermedad autoinmune similar al lupus, mientras que la neutralización de CD40L previno la activación de células B autorreactivas y la producción de autoanticuerpos en ratones propensos al lupus ([203](#), [204](#)). Por tanto, aunque todavía faltan pruebas directas, estos datos sugieren una posible contribución de Mo a la hiperactividad de células B observada en pacientes con LES a través de las vías de señalización CD40 / CD40L. Además, el Mo de los pacientes con LES tiende a diferenciarse en células dendríticas que expresan niveles más altos de CD86 cuando son inducidos por IFN- α en el suero, y esto los potencia con mayores capacidades para presentar autoantígenos a las células T autorreactivas y las células B ([29](#), [30](#)).

La sobreexpresión de moléculas de adhesión puede conducir a una migración y activación aberrante de Mφ. La Mφ de los pacientes con LES activo sobreexpresa la molécula de adhesión intercelular (ICAM) -1, que se asocia con el reclutamiento de tejido y la producción de citocinas inflamatorias, y esto se compensa parcialmente con la terapia con corticosteroides ([31](#), [32](#)). El LES Mφ también expresa niveles aumentados de lectina 1 similar a Ig que se une al ácido siálico (Siglec-1, CD169), que podría reducirse drásticamente con el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides ([33](#)). Sin embargo, en vista del amplio efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides ([205](#)), cabe señalar aquí que este estudio no pudo descartar la posibilidad de que la reducción en el nivel de expresión de Siglec-1 pudiera resultar de un efecto transitorio del tratamiento con glucocorticoides. El aumento de la expresión de Mφ Siglec-1 puede constituir una potente señal inflamatoria para promover la activación de las células T autoinmunes CD4⁺ o CD8⁺ ([206](#)). De hecho, se sugirió que la expresión de Siglec-1 en Mφ podría servir como un biomarcador potencial para la actividad del lupus, ya que se demostró que el porcentaje de Mφ que expresa Siglec-1 se correlaciona positivamente con el índice de actividad de la enfermedad de LES y los niveles de autoanticuerpos (

También se ha sugerido que la fagocitosis defectuosa de Mφ contribuye a la autoinmunidad en el LES. La capacidad fagocítica de Mφ es crucial para la eliminación de células muertas y detritos, que de otro modo pueden ser fuentes importantes de autoantígenos. Los datos acumulados de estudios *in vitro* y modelos murinos ilustran que el aclaramiento ineficaz de las células apoptóticas por Mφ podría ser un desencadenante importante del proceso autoinmune en el LES. Hace dos décadas, se observó que la fagocitosis no inflamatoria de células apoptóticas por Mφ derivado de Mo (MDM) estaba sorprendentemente alterada en pacientes con LES ([34](#)). Además, se encontró que las células apoptóticas se acumulan en los centros germinales de los

ganglios linfáticos en pacientes con LES, e *in vitro*). Curiosamente, el porcentaje de neutrófilos polimorfonucleares apoptóticos (PMN) de los pacientes con LES fue significativamente mayor que el de los controles sanos, y este porcentaje se correlacionó positivamente con el Índice de actividad de la enfermedad del LES y los niveles séricos de autoanticuerpos ([207](#)). Además, el defecto de fagocitosis puede agravarse por el medio sérico de los pacientes con LES porque el suero de estos pacientes tenía una gran capacidad para acelerar la tasa de apoptosis de PMN y M ϕ , lo que podría contribuir aún más a la alta carga de autoantígenos potenciales ([199](#)). Con base en datos de modelos murinos, se encontró que M ϕ con baja expresión de TLR9 y menor capacidad de respuesta de TLR a ácidos nucleicos eran en gran parte responsables del aclaramiento inmunológicamente silencioso de células apoptóticas ([108](#)), lo cual era consistente con el hallazgo de que TLR9 era requerido en Patogenia del LES ([208](#)). Además, los factores de transcripción, los factores de tipo Kruppel 2 (KLF2) y 4 (KLF4) también son importantes reguladores del aclaramiento de células apoptóticas en ratones propensos a LES ([108](#)). Curiosamente, parece que las señales del microambiente tisular dictaron estas características de M ϕ , ya que la eliminación de estas células de tejidos específicos resultó en su incapacidad para engullir células apoptóticas sin generar respuestas inflamatorias ([108](#), y su herencia está asociada con el curso del LES en algunas poblaciones étnicas ([210](#), [211](#)). También se ha observado una activación anormal de M ϕ en pacientes con LES. Labonte y col. demostraron que los perfiles de activación más altos de M ϕ se asociaron con casos más activos de LES ([212](#)). Además, se ha informado del síndrome de activación de M ϕ , una complicación rara pero generalmente muy grave o incluso potencialmente mortal en pacientes con LES ([213](#), [214](#)).

Los hallazgos acumulados sugieren el predominio de M1 M ϕ en la patogénesis del LES. Las citocinas proinflamatorias M1 excesivas relacionadas con M ϕ son producidas por M ϕ de pacientes con LES, incluyendo IL-1 β ([37](#)), interferón (IFN) - γ ([19](#)), quimiocina de motivo CXC 10 (CXCL10) ([38](#)) y quimioquina de motivo CC ligando 2 (CCL2) ([39](#)). Además, el medio sérico proinflamatorio de los pacientes con LES también favorece la polarización M1, incluidos niveles elevados de IFN- γ , TNF- α y factor estimulante de colonias de granulocitos-M ϕ (GM-CSF) ([40](#), [112](#)). La dominancia de M1 puede producirse a expensas de una polarización de M2 antiinflamatoria insuficiente. Se demostró que los niveles de factor de crecimiento transformante (TGF) - β en suero se redujeron significativamente en pacientes con lupus, y los niveles de TGF- β mostraron una asociación inversa con la actividad de la enfermedad y daño orgánico en pacientes con LES ([215](#)). Además, los anticuerpos contra los receptores captadores (un marcador M2 M ϕ) o la desactivación del receptor captador en ratones propensos al lupus condujeron a una capacidad comprometida de M ϕ para engullir células apoptóticas y provocaron síntomas de LES más agravados ([109](#)).

Teniendo en cuenta la naturaleza proinflamatoria de M1 M ϕ y que M2 M ϕ son antiinflamatorios y son capaces de engullir células apoptóticas durante la apoptosis, es razonable suponer que la predominancia de M1 y la insuficiencia de M2 se combinan para empeorar la gravedad del LES. De hecho, los investigadores están tratando de curar el LES modulando la polarización M ϕ . En un modelo murino de LES, la transferencia adoptiva de antiinflamatorio M2a M ϕ inducida por IL-4 disminuyó significativamente la actividad del LES ([216](#)). En pacientes con LES, el tratamiento con pioglitazona mejoró la polarización M2 de M ϕ derivado de Mo, aumentando su capacidad antiinflamatoria mientras suprime su producción de diversas citocinas proinflamatorias ([217](#)).

Disponible en línea en: Curiosamente, grandes cantidades de IL-10, que es un sello distintivo de M2 Mφ, se detectan comúnmente en pacientes con LES, y los niveles séricos de IL-10 se correlacionan positivamente con la actividad de la enfermedad ([20](#), [21](#)). Al contrario de sus funciones antiinflamatorias canónicas, la IL-10 en el LES adquiere una capacidad proinflamatoria. Esto depende en gran medida de las altas concentraciones de IFN de tipo I, que confieren una ganancia de función proinflamatoria sobre la IL-10 y conducen a un ciclo de retroalimentación positiva de la producción de citocinas proinflamatorias ([113](#)). El cebado de Mφ humano primario con IFN- α resultó en una activación de STAT1 significativamente mejorada en presencia de IL-10, lo que llevó a la activación de varios genes dependientes de STAT1 como CXCL9, CXCL10 y el factor regulador 1 de IFN ([113](#)). Además, la IL-10 puede estimular directamente la producción de factor activador de plaquetas (un mediador fosfolípido de la inflamación) de Mo en pacientes con LES ([218](#)). De hecho, la administración de antagonistas de IL-10 mejoró la gravedad del LES de manera eficaz durante una terapia de 6 meses, aunque este hallazgo estuvo limitado por el pequeño tamaño de la muestra del estudio ([219](#)).

Además de IL-10, LES Mo o Mφ también producen abundantes IL-6 y TNF- α . Los niveles elevados de IL-6 se asocian positivamente con la actividad de la enfermedad o los niveles de autoanticuerpos ([114](#)). El mecanismo subyacente parece ser la estimulación de la hiperactividad de las células B por IL-6 ([220](#)). De hecho, en un estudio de escalamiento de dosis de fase I de etiqueta abierta, la inhibición del receptor de IL-6 mostró una disminución significativa en la frecuencia de las células plasmáticas circulantes, niveles reducidos de autoanticuerpos en el suero y una mejoría significativa de la enfermedad ([221](#)). En general, se informa que otra citocina, TNF- α , está elevada en el LES y se asocia positivamente con la actividad de la enfermedad ([112](#)). Sin embargo, la terapia de bloqueo del TNF- α en el LES es controvertida. Aunque se demostró que esta terapia reduce la gravedad de la enfermedad, los autoanticuerpos contra el ADN bícatenario y la cardiolipina aumentaron durante el tratamiento ([222](#)). Además, parece que el bloqueo del TNF- α es seguro solo para el tratamiento a corto plazo, mientras que la terapia a largo plazo probablemente provocaría efectos adversos graves como linfoma y neumonía por Legionella ([223](#)).

Curiosamente, en ratones NZB / W y NZW / BXSB propensos al lupus, los CD11b^{hi} F4 / 80^{hi} Mφ residentes nefríticos exhiben poca capacidad de producción de arginasa o iNOS incluso después de la estimulación con citocinas inductoras de M1 o M2 Mφ, independientemente del estado clínico de los ratones ([224](#)). En cambio, estos residentes renales muestran un fenotipo mixto proinflamatorio y antiinflamatorio durante la nefritis lúpica ([224](#)). Por el contrario, los Mφ derivados de Mo de los mismos ratones respondieron fácilmente a la estimulación de citocinas y pueden inducirse a diferenciarse en las células M1 o M2 correspondientes ([224](#)). Además de estas diferencias fenotípicas, el análisis funcional de las diferencias mostró que el Mφ residente nefrítico tenía una mayor función de presentación de antígeno y capacidad de fagocitosis en comparación con los MDM del riñón ([224](#)).

Se ha sugerido que varias moléculas y vías están asociadas con el control de la polarización y los perfiles inflamatorios de Mφ. Por ejemplo, utilizando MDM de sujetos normales y pacientes con LES, Saeed et al. encontraron que la modificación epigenética es en parte responsable del perfil de polarización Mφ en LES ([225](#)). Sus datos mostraron que el valproato de sodio, un inhibidor de la histona desacetilasa, puede inducir de manera potente la activación alternativa de Mo-Mφ *ex vivo* e inhibir el perfil

proinflamatorio de estas células cuando son estimuladas por células apoptóticas *in vitro* ([225](#)). El mismo grupo también encontró que la vía de señalización mediada por el receptor de aril hidrocarburo (AhR) es responsable de la secreción de citocinas antiinflamatorias y la expresión de marcadores M2 de MDM de pacientes con LES, ya que el tratamiento con agonistas de AhR de estas células condujo a una regulación a la baja significativa de Los marcadores M1 y la expresión de citocinas proinflamatorias coincidieron con una regulación positiva de los marcadores M2 y la expresión de citocinas antiinflamatorias ([226](#)). Además, también se ha propuesto que la expresión disminuida del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ) está implicada en la eferocitosis defectuosa y en las características proinflamatorias anormales de los MDM de pacientes con LES ([217](#)).

SSc

Hace más de dos décadas, Ishikawa et al. muestras de piel teñidas de pacientes con SSc y encontraron que la infiltración de M ϕ generalmente se observaba alrededor de los anexos de la piel y los vasos, así como entre los haces de colágeno, mientras que no se encontró una relación cercana con la duración de la enfermedad ([6](#)). Más tarde, otro grupo mostró que el porcentaje de Mo periférico en SSc es significativamente más alto que en los controles sanos. En particular, este mayor porcentaje de Mo también se correlacionó con un peor pronóstico y la afectación de la enfermedad visceral ([14](#)). Sin embargo, en este estudio, los Mo no se detectaron específicamente a través de CD14, sino que se activaron indirectamente a través de CD3⁺CD4+, debilitando la aplicación general de esta conclusión. Utilizando un marcador M ϕ más específico, otro grupo mostró que el número de CD68⁺ Mo era significativamente mayor en la piel de pacientes con ES localizada ([41](#)). El mismo grupo también encontró que el porcentaje de Mo CD14⁺ circulante fue significativamente mayor en los pacientes con ES que en los controles sanos ([43](#)). En un estudio más reciente, Lescoat et al. encontraron que los pacientes con SSc tenían un recuento elevado de Mo periférico total en relación con los controles sanos ([42](#)). En particular, el recuento de la subpoblación CD16⁺ aumentó de manera más significativa en la ES difusa que en la ES limitada. Además, el recuento absoluto de CD16Mo se asoció significativamente con la gravedad de la fibrosis cutánea, la fibrosis pulmonar, el defecto ventilatorio restrictivo y el deterioro de la función pulmonar, lo que sugiere un vínculo potencial entre esta subpoblación de Mo y la patogénesis de la fibrosis en la ES ([42](#), [227](#)). Un mecanismo potencial subyacente al aumento del recuento de M ϕ puede implicar el factor inhibidor de la migración de M ϕ (MIF), que es capaz de suprimir la migración aleatoria de M ϕ para concentrarlos en loci inflamatorios. Selvi y col. ha informado de la detección de niveles elevados de MIF en los queratinocitos basales y suprabasales de la piel afectada por SSc ([119](#)). Además, se identificaron concentraciones elevadas de MIF en la sangre periférica de pacientes con SSc cutánea difusa.

Varias líneas de evidencia han implicado la anomalía funcional de SSc Mo / M ϕ . Se informó que los SSc Mo eran más profibróticos, ya que mostraban un mayor potencial de diferenciación hacia las células que expresan el colágeno tipo 1 y las células que expresan la actina del músculo liso α (SMA) después de la estimulación ([44](#)). Además, la producción del inhibidor tisular de la metaloproteína-1 (TIMP-1), una proteína importante capaz de inhibir la degradación de la matriz extracelular, aumenta significativamente en SSc Mo mediada por la señalización de TLR / MyD88 y el antígeno 2 relacionado con el factor de transcripción Fos. ([20](#), [21](#),). SSc Mo / M ϕ también muestra marcadores expresados de forma anormal que están asociados con

ciertas funciones. En primer lugar, se identificó una mayor expresión de Siglec-1 en el tejido Mφ y el Mo circulante de los pacientes con SSc, lo que sugiere un papel potencial para la activación de Mo / Mφ mediada por IFN tipo 1 en SSc ([45](#)). De acuerdo con este hallazgo, los niveles de ARNm de IFN- α aumentaron significativamente en células vasculares y perivasculares en muestras de piel de pacientes con ES (). Sin embargo, cómo se induce Siglec-1 y en qué medida contribuye a la patogénesis de la SSc necesita una verificación adicional. En un estudio reciente, Moreno-Moral et al. exploró la contribución de los MDM en la mediación de la susceptibilidad genética a la SSc. Mediante la realización de genotipificación y secuenciación de ARN en todo el genoma, su trabajo muestra que la expresión génica en Mφ de pacientes con SSc está alterada, especialmente una mayor expresión de los genes *GSDMA* y *GRB10* ([229](#))

La creciente evidencia sugiere la polarización M2 predominante de Mφ en SSc. El elegante trabajo de Nobuyo et al. mostró un aumento evidente en el número de CD14 brillante CD163⁺ CD204⁺ Mφ en las áreas fibróticas de la piel de la SSc ([41](#), [43](#)), lo que sugiere que este subconjunto de células puede ser un regulador potencial de la fibrosis en la piel de la SSc. Es de destacar que los ratones deficientes en CD204 no desarrollaron fibrosis inducida por sílice, lo que sugiere un papel crítico para este receptor eliminador en la fibrosis ([230](#)). Este hallazgo fue respaldado por los trabajos de varios otros grupos, que informaron que una forma soluble de CD163 (sCD163), liberada de la superficie de las células Mφ, se incrementó en el suero de pacientes con SSc en relación con la población general ([231](#) - [233](#)). Curiosamente, la secreción de sCD163 por las PBMC *ex vivo* puede servir como un biomarcador de la progresión de la SSc, ya que el aumento de la producción de sCD163 por las PBMC se asoció con un peor pronóstico de la SSc ([233](#)). Además, las concentraciones urinarias de sCD163 también fueron más altas en los pacientes con ES, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ([232](#)). De acuerdo con estos hallazgos, varios informes han mostrado niveles séricos elevados de citocinas inductoras de M2, es decir, IL-4, IL-13 e IL-10, en pacientes con SSc ([234](#) - [236](#)).

Un creciente cuerpo de datos ha sugerido que M2 Mφ juega un papel crucial en la activación de fibroblastos residentes y la progresión de la fibrosis, principalmente a través de la liberación de TGF- β , factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). () ([237](#), [238](#)). De hecho, varios grupos han informado niveles elevados de TGF- β y PDGF, así como su contribución a la SSc ([46](#) - [48](#)). Los datos de muestras de piel de pacientes con SSc y sujetos de control sanos mostraron que en la SSc, la producción de TGF- β por Mφ fue parcialmente inducida por Cadherin11, que se ha implicado en fibrosis pulmonar y cutánea ([48](#)). En estudios murinos, el bloqueo de Cadherin11 condujo a un menor número de miofibroblastos y una disminución del grosor dérmico en la fibrosis establecida ([48](#)). Sin embargo, si este tratamiento puede ser terapéuticamente eficaz necesita una mayor verificación.

Curiosamente, un estudio reciente reveló que un número considerable de M2 Mo (CD204⁺ CD163⁺ CD206⁺) coexpresaron marcadores M1 (CD80 y CD86) en las PBMC de pacientes con SSc, y este subconjunto de células constituyó una característica significativa que caracterizó a SSc ([23](#)). Además, se identificó la regulación a la baja de la vía de señalización IL-6 / transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) en Mφ derivado de SSc Mo ([239](#)). Estos datos sugieren un perfil de activación más complejo de SSc Mo / Mφ, consistente con la notable plasticidad de

estas células. Se necesita más investigación sobre el estado de polarización de M ϕ / M ϕ en diferentes etapas de SSc, y se debe aclarar el papel exacto de estas células.

REAL ACADEMIA DE BELLAS ARTES

La infiltración de M ϕ en la sinovia es una de las características más importantes de la AR. Existe amplia evidencia de que la frecuencia y el número absoluto de M ϕ aumentan notablemente en los tejidos sinoviales de pacientes con AR ([4](#), [5](#)). Más importante aún, este fenómeno podría servir como un biomarcador confiable para la actividad de la enfermedad. Mulherin y col. mostró que el número M ϕ sinovial se correlacionó positivamente con la destrucción articular en la AR ([240](#)). En un estudio basado en 66 pacientes con AR, se encontró que la actividad de la enfermedad local en particular se asoció positivamente con el número de M ϕ sinovial, así como con los niveles de IL-6 y TNF- α , dos citocinas principales derivadas de M ϕ ([241](#)). En consecuencia, se sugirió que el recuento de M ϕ sinovial también puede reflejar la eficacia terapéutica de la AR. Un estudio temprano de Ghada et al. encontraron que el número de CD68⁺ M ϕ sinovial se redujo significativamente 12 semanas después del tratamiento con aurotiomalato de sodio ([242](#)). Un estudio adicional investigó biopsias de tejido sinovial de 88 pacientes con AR que participaron en varios ensayos clínicos, y los autores encontraron que el número de M ϕ sinovial se correlacionó significativamente con la puntuación de actividad de la enfermedad, y que una disminución en este número se correlacionó positivamente con la mejoría clínica de la AR., independientemente de las estrategias terapéuticas que recibieron estos pacientes ([243](#)). De acuerdo con estos hallazgos, fue importante encontrar que la sublimación de M ϕ no cambió en respuesta al placebo o al tratamiento ineficaz (). En este estudio, la supervivencia de M ϕ se induce por el aumento de los niveles de expresión del factor nuclear de las células T activadas 5, cuya expresión es estimulada por el microambiente tisular inflamatorio de los ratones artríticos. Es importante destacar que la artritis experimental se alivió significativamente después del agotamiento local de M ϕ mediante la inyección de liposoma de clodronato en la articulación de la rodilla ([245](#)). Además, la inhibición de la diferenciación de M ϕ de Mo también mejoró la inflamación sinovial en la artritis experimental (

Un número creciente de estudios ha destacado el papel central de la activación de M ϕ en la patogénesis de la AR. Para ser específicos, la polarización M1 proinflamatoria desenfrenada con polarización M2 incompleta generalmente conduce a una patología articular más grave y, por lo tanto, la modulación de la polarización M ϕ generalmente altera el resultado de la artritis experimental. En un modelo de ratón con artritis inducida por colágeno II, se descubrió que la ciclofilina A, una potente proteína proartrítica, agravaba la gravedad de la artritis mediante la inducción de la polarización proinflamatoria M1 M ϕ y la producción de citocinas en la articulación de la rodilla (). Por otro lado, la polarización M1 reprimida eficazmente o la polarización M2 antiinflamatoria aumentada suprimieron la inflamación sinovial y tenían un potencial prometedor como terapia dirigida para la AR. En la artritis murina inducida por colágeno II y la artritis espontánea en ratones transgénicos Hes1-GFP / TNF, la polarización M1 inhibida y simultáneamente la polarización M2 mejorada de M ϕ redujeron significativamente la respuesta inflamatoria en las articulaciones de la rodilla ([248](#), [249](#)). Asimismo, la artritis inducida por colágeno mejoró de manera eficiente mediante la administración de células madre mesenquimales, que tienen potentes capacidades inmunomoduladoras ([250](#)-). Además, la IL-10 pudo suprimir los efectos observados del proinflamatorio M1 M ϕ en la artritis experimental, en parte debido a la inhibición del factor nuclear kappa-potenciador de la cadena ligera asociado a la

inflamación de las células B activadas (NF-κB) vía de señalización o secreción de citocinas proinflamatorias de Mφ ([253](#), [254](#)). Los datos del modelo murino de AR mostraron que los Mφ y los MDM residentes en el tejido sinovial desempeñan funciones diferentes en la AR experimental. Misharin y col. encontró que Ly6C⁻Mo se reclutan en el tejido sinovial y se diferencian en M1 Mφ proinflamatorio durante la fase efectora de la artritis, impulsando así el inicio y la progresión de la inflamación articular. Durante la fase de resolución, estas células se polarizan hacia un fenotipo activado alternativamente y contribuyen a la resolución de la artritis ([13](#)). En comparación, los Mφ residentes en el tejido sinovial son antiinflamatorios durante el curso de la artritis e inhiben la inflamación de las articulaciones durante la fase de inicio ([13](#)).

Los Mφ activados son una fuente potente de diversas citocinas proinflamatorias, que son mediadores esenciales de los efectos de Mφ durante el desarrollo de la AR ([56](#), [132](#), [255](#)). El TNF-α es una citocina clave que es producida por la sinovial Mφ y es de importancia crítica en la patogénesis de la AR ([51](#), [249](#), [256](#)). Esta citocina está presente en la mayoría de las biopsias de artritis y su sobreexpresión induce artritis inflamatoria espontánea, mientras que su inhibición suprime varios modelos de artritis en roedores ([134](#)). Por consiguiente, el direccionamiento terapéutico de la señalización de TNF-α ha producido eficacia clínica en pacientes con AR establecida, que también ha sido corroborada por una serie de resultados basados en modelos de ratón ([257](#) - [259](#)). Otras citocinas derivadas de Mφ, como IL-1, IL-6 e IL-12, también están abundantemente presentes en la sinovial artrítica de pacientes con AR ([134](#), [135](#)). Asimismo, son indispensables para las respuestas inflamatorias en la sinovia de pacientes con AR, y el bloqueo de sus vías de señalización mejora la artritis clínica o experimental ([52](#) - [55](#)).

Esclerosis múltiple (EM)

En la EM progresiva, la inflamación del sistema nervioso central (SNC) se caracteriza por la activación generalizada de fagocitos mononucleares (MP), que incluyen tanto Mφ derivado de Mo como microglía residente ([58](#)). Estos MP se encuentran en lesiones de la sustancia gris y blanca, están cerca de áreas degenerativas y están asociados con daño tisular crónico ([11](#), [12](#)). Además, en la sustancia blanca de apariencia normal, la infiltración de MP se asocia con la formación de nódulos microgliales que conducen a patología de la enfermedad ([260](#)). Se ha sugerido que la estadificación de las lesiones de EM se puede determinar en función de la presencia de antígenos leucocitarios humanos y Mφ positivos para CD68, junto con el grado de pérdida de mielina ([59](#)). El papel perjudicial de la patología impulsada por MP en la EM también está respaldado por la evidencia de modelos murinos, que ha demostrado que la carga general de MP se correlaciona con la atrofia cerebral ([261](#)), la función neuronal deteriorada ([262](#)) y la disminución de las respuestas regenerativas ([263](#)). Estos hallazgos están respaldados por evidencia de ensayos clínicos, ya que la inducción de la apoptosis Mφ por IFN-β mostró un beneficio significativo en la EM ([264](#)). Además, en modelos murinos, la depleción de Mφ mostró daño del SNC significativamente suprimido y signos clínicos de encefalomielitis autoinmune experimental ([265](#), [266](#)).

Utilizando tejido de autopsia cerebral de pacientes con EM, Tobias et al. encontraron que los principales cambios funcionales en Mφ y microglia son mayores niveles de expresión de moléculas asociadas con la inflamación, incluyendo CD68 (fagocitosis), antígeno leucocitario humano (HLA) y CD86 (presentación de antígeno y

coestimulación) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (activación de la microglía) ([60](#)). Otro grupo, George et al. encontraron que Mφ de los pacientes con EM muestran una expresión deficiente de ARNm y proteínas de SHP-1, lo que conduce a una mayor activación de la señalización de STAT1, STAT6 y NF-κB y un perfil inflamatorio mejorado correspondiente (). Además, los datos de la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), un modelo animal de EM, han mostrado un papel crítico para Mφ en el desencadenamiento de respuestas inmunes adaptativas. Por ejemplo, el inflamasoma Mφ NLPR3 juega un papel clave en la inducción de la migración de células T autorreactivas al SNC en EAE ([144](#)). Phi también producen varias citocinas clave (es decir, IL-1β, IL-6, y IL-23) para promover la generación y mantenimiento de Th17 células, un subconjunto de células clave mediar CNS autoinmunidad en EAE ([145](#) - [147](#)). Además, las producciones de IL-6 y factor activador de células B (BAFF) mediadas por TLR7 son citocinas cruciales para la supervivencia y diferenciación de células B autorreactivas ([150](#)). De acuerdo con estos hallazgos, el tratamiento con reducción de Mφ o anti-GM-CSF inhibe la inducción de células Th17 específicas del antígeno de mielina y protege a los ratones de los síntomas clínicos de EAE ([146](#) , [267](#) - [269](#)).

Una amplia evidencia indica que el Mφ inflamatorio en la EM muestra cambios metabólicos anormales. Generalmente, el Mφ activado por estímulos inflamatorios cambia su metabolismo central de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) a la glucólisis ([61](#)). Evidencia reciente muestra que el Mφ inflamatorio acumula succinato, que inhibe la función de las enzimas prolil hidroxilasa durante este cambio metabólico, induciendo así la transcripción y secreción de IL-1β como una señal proinflamatoria adicional ([61](#)). En consonancia con este hallazgo, Luca et al. demostró recientemente que la inhibición de la liberación de succinato de los MP puede reprogramar su metabolismo de nuevo a OXPHOS, lo que da como resultado un fenotipo antiinflamatorio de Mφ y una encefalomielitis autoinmune experimental mejorada ([270](#)).

Muchas líneas de evidencia indican que Mφ juega papeles divergentes en la patogénesis de la EM, ya que exacerba la lesión tisular, pero también muestra notables efectos neuroprotectores y promotores del crecimiento ([271](#) , [272](#)). Obviamente, este papel dual de Mφ en MS puede explicarse por su estado de polarización. De hecho, tanto los subconjuntos M1 como M2 están presentes en las lesiones de EM. La respuesta proinflamatoria M1 se induce rápidamente y luego se mantiene en los sitios de lesión del SNC. En comparación, la respuesta inmunorreguladora M2 es comparativamente más débil y más transitoria ([271](#)). Por lo tanto, cuando las señales inflamatorias liberadas por MP tipo 1 son suprimidas por factores inmunorreguladores derivados de células madre neurales, se puede observar una inflamación del SNC significativamente mejorada ([270](#)). Por el contrario, el tratamiento con cloruro de sodio de Mφ indujo una actividad proinflamatoria mejorada de estas células y agravó la autoinmunidad del SNC en ratones con EAE ([273](#)). Además, el tratamiento con IL-33 indujo una EAE significativamente mejorada, acompañada de polarización M2 de Mφ. Es de destacar que la transferencia adoptiva de Mφ tratado con IL-33 atenuó el desarrollo de EAE, lo que sugiere la importancia de la polarización de Mφ mediada por IL-33 en el desarrollo de EAE ([274](#)). De acuerdo con este hallazgo, Miron et al. encontraron que los inmunomoduladores M2 Mφ eran esenciales para la diferenciación de oligodendrocitos a través de la producción de activina A ([275](#)). En particular, la dicotomía de la polarización Mφ en la EM no es precisa, ya que la mayoría de Mφ en las lesiones activas de la EM muestran un estado de activación intermedio, caracterizado por la coexpresión de marcadores específicos de M1 y M2 ([24](#)). Además de su estado de

polarización, el papel dual de Mφ en la patogénesis de la EM también puede explicarse por los orígenes de Mφ del SNC. De hecho, tanto la microglía residente como el Mo pueden dar lugar a Mφ que exhiben distintos perfiles de expresión en el SNC ([276](#)). Yamasaki y col. encontraron las distintas capacidades funcionales de estos dos Mφ en EAE. Demostraron que la macroglía residente se asociaba con la eliminación de detritos y demostraba una firma de metabolismo celular suprimido globalmente durante el inicio de la enfermedad, mientras que los Mφ derivados de Mo eran altamente fagocíticos e inflamatorios y participaban activamente en el inicio de la desmielinización de la desmielinización ([277](#)).

Type 1 Diabetes (T1D)

Hay pocos datos que describan las correlaciones entre los recuentos de Mo y Mφ y el desarrollo de DT1. En un estudio, el recuento absoluto de Mo circulante aumentó significativamente en pacientes con DT1, mientras que el número de Mo CD16⁺ disminuyó en pacientes con complicaciones diabéticas ([62](#)). Desafortunadamente, este estudio no analizó la correlación entre el número de Mo y el desarrollo de DT1. Otro estudio encontró que la disminución de los recuentos de Mo se correlacionó significativamente con la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 1, aunque este estudio carecía de datos sobre controles sanos y, por lo tanto, no pudo probar una relación entre el número de Mo y el desarrollo de la diabetes tipo 1 ([278](#)).

Dos estudios independientes mostraron que Mφ de ratones diabéticos no obesos propensos a la diabetes (NOD) mostraba una fagocitosis marcadamente comprometida en comparación con los de ratones normales ([63](#), [64](#)). Dado que la absorción de Mφ de células apoptóticas es un mecanismo importante de eliminación de autoantígeno, se sugirió, por tanto, que las deficiencias en la eliminación de células apoptóticas por Mφ representan un factor potencial de predisposición a la diabetes tipo 1. Además, se demostró que Mφ de ratones NOD se activaba anormalmente y mostraba actividad citolítica directa hacia las células β de los islotes ([65](#)). Por consiguiente, el agotamiento *in vivo* de M\$ por los liposomas de clodronato abolió la diabetes de manera eficaz.

En la diabetes Tipo 1, Mφ juega un papel clave en la activación de las respuestas inmunitarias adaptativas. Vomund y col. demostró que las células beta de los islotes pueden transferir algunos de sus gránulos secretores al Mφ residente. En la diabetes autoinmune, estos Mφ presentan los antígenos transferidos a las células T CD4⁺ autorreactivas, lo que provoca la activación de estas células e inicia el proceso diabético autoinmune ([279](#)). Mφ are also involved in the trafficking of autoreactive CD8⁺ T cells into the islets. Marro and colleagues found that depletion of Mφ or genetic ablation of *ifnar* on Mφ aborted lymphocytic choriomeningitis infection-induced T1D ([280](#)). Mechanistically, disrupted type-I IFN signaling in Mφ restricted trafficking of CD8Células T en los islotes, lo que impide el desarrollo adicional de T1D murina ([280](#)).

En la DT1, la activación anormal de Mφ se ejemplifica mediante el fenotipo proinflamatorio M1 de estas células, que desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la DT1. El medio sérico proinflamatorio de los pacientes con diabetes Tipo 1 que favorece la polarización M1 Mφ está ejemplificado por cantidades excesivas de proteína C reactiva ([66](#)), IFN-γ ([67](#)), CXCL10 ([68](#)) y CCL2 ([68](#)). Esta dominancia M1 de T1D Mo se refleja en la capacidad elevada de secreción de IL-6 e

IL-1 β de estas células, independientemente de si estaban en estado de reposo o después de la estimulación con lipopolisacáridos ([66](#), [69](#)). Se sugirió que una función principal de estas dos citocinas es inducir la generación de células Th17, que es otra población celular clave en la patogénesis de la diabetes tipo 1 ([69](#)). Además de las dos citocinas mencionadas anteriormente, varias líneas de evidencia han mostrado niveles elevados de TNF- α derivado de M ϕ en pacientes con diabetes Tipo 1 ([70](#), [71](#)). Sin embargo, la función del TNF- α en la patogénesis de la diabetes Tipo 1 parece controvertida. Aunque la terapia de bloqueo de TNF- α mostró eficacia clínica en algunos casos, otros mostraron alteración del control glucémico después del tratamiento, y un estudio incluso informó la inducción de T1D durante la terapia anti-TNF- α en un paciente con AR ([281](#), [282](#)).

Mientras que los proinflamatorios M1 M ϕ promueven el desarrollo de DT1, la transferencia adoptiva de inmunosupresores M2 M ϕ reduce la aparición de DT1 en ratones NOD ([283](#)). De hecho, más del 80% de los ratones NOD estaban protegidos contra la diabetes tipo 1 durante al menos 3 meses después de una única transferencia de M2 M ϕ , incluso si el tratamiento se realizó justo antes del inicio clínico. Además, el M2 M ϕ inducido *in vitro* también puede reducir la hiperglucemia, la lesión renal y la insulitis en ratones diabéticos ([284](#)).

El páncreas contiene MDM y M ϕ residente que ejercen diferentes capacidades funcionales. Se ha descubierto que el M ϕ de la médula ósea previene la movilización de células madre hacia la sangre periférica en ratones diabéticos ([285](#)). En contraste, el M ϕ residente en islotes exhibe una firma de activación con mayor expresión de varias citocinas proinflamatorias y genera una respuesta immune inflamatoria en ratones NOD ([286](#)). De acuerdo con estos hallazgos, en un estudio realizado en ratones C57BL / 6, el islote M ϕ expresa genes y marcadores de superficie celular que los clasifican como similares a M1 y exhiben características típicamente proinflamatorias. Por el contrario, el interacinar M ϕ expresó transcripciones similares a M2 y exhibió funciones antiinflamatorias y de apoyo a los tejidos ([287](#)). En consecuencia, el agotamiento de M ϕ residente en los islotes a través de la neutralización de CSF-1 dio como resultado una infiltración reducida de células T CD4 $^{+}$ en los islotes pancreáticos, una presentación alterada de los epítopos de insulina a las células T y una reducción de la gravedad de la diabetes autoinmune ([288](#)).

PBC

En 1994, Mathew et al. encontraron que si bien los recuentos de células de Kupffer no se alteraron significativamente en la PBC en etapa 1 y 2, se identificó claramente un aumento en el número de células de Kupffer en las zonas periportal y periseptal de la PBC en etapa 3 y en las áreas parenquimatosas de los casos en etapa 3 y 4 ([10](#)). Este hallazgo fue apoyado por otro estudio independiente ([72](#)). En contraste con estos hallazgos, el trabajo de Leicester y sus colegas mostró que el número total de CD68 $^{+}$ M ϕ en el hígado se mantuvo constante en diferentes etapas de la fibrosis y no difirió significativamente del de los controles (). Esta discrepancia puede resultar de distintas estrategias de estadificación de la enfermedad o diferentes métodos de cuantificación y tinción inmunitaria de M ϕ hepático. Además de M ϕ , varias líneas de evidencia también mostraron un aumento en los recuentos de Mo en pacientes con CBP. Leicester y col. revelaron que, si bien se podían observar pocos Mo CD14 $^{+}$ en los hígados de control, estas células aumentaban notablemente en los hígados de CBP, especialmente en pacientes con fibrosis avanzada ([73](#)). El trabajo de Peng et

al. demostraron que las frecuencias de las subpoblaciones de Mo en sangre periférica CD14^{alto} CD16⁺ y CD14^{bajo} CD16⁺ estaban elevadas en pacientes con CBP ([74](#)). Curiosamente, la frecuencia de CD14^{baja}CD16⁺ las células se asoció positivamente con el progreso de la enfermedad. De acuerdo con estos hallazgos, también se identificaron niveles elevados de proteínas quimiotácticas Mo en hígados de CBP ([289](#)). Estos hallazgos están respaldados por datos de modelos murinos de PBC. En ratones transgénicos de tipo II con receptor de TGF-β dominante negativo, se observan agrupaciones de Mφ en el parénquima y los tractos porta del hígado ([290](#)). En otro modelo de ratón PBC, la colangitis autoinmune inducida por inmunización de albúmina de suero bovino conjugado con ácido 2-octinoico, curiosamente, se encontró que mientras que los MDM (CD11b^{hi} F4 / 80^{int} CX3CR1^{hi}) estaban Enriquecidos alrededor de las tríadas portales, Kupffer residente en hígado células (CD11bF4 / 80^{holo} CX3CR1) se redujeron significativamente ([161](#)). En este estudio, los MDM juegan un papel clave en el desarrollo de PBC experimental, ya que la inhibición de su reclutamiento por delección genética de CCR2 o por antagonización farmacológica de CCR2 resultó en una mejor colangitis autoinmune ([161](#)).

La disfunción de Mφ en PBC se refleja en varios hallazgos. En 2005, Mao et al. demostraron que el Mo aislado de la sangre periférica de pacientes con CBP era más sensible a la ligadura del receptor tipo toll (TLR) y, por lo tanto, producía niveles más altos de citocinas proinflamatorias ([75](#)). Este hallazgo fue respaldado por otro estudio independiente, que demostró que la expresión de TLR4 y su regulador negativo RP105 se alteraron en PBC Mo, haciéndolos hiperreactivos a LPS y conduciendo a una mayor producción de varias citocinas proinflamatorias ([78](#)). En un modelo de cocultivo *in vitro* utilizando células Mo y T de sangre periférica humana, se demostró que CD14 circulante^{bajo} CD16Mo podría promover la proliferación de células Th1 mediante la producción de IL-12 y el contacto directo de las células T CD4⁺ (presumiblemente a través de mecanismos mediados por HLA-DR-, CD80- y CD86). De acuerdo con estos hallazgos, CD14 circulante^{bajo} CD16⁺ Mo se asoció positivamente con la frecuencia de células Th1 en pacientes con CBP ([74](#)). También se encontró que otras moléculas, como Siglec-1, estaban sobreexpresadas anormalmente por PBC Mo ([76](#)). Se puede lograr un gran avance en las funciones anormalmente alteradas de Mo y Mφ en PBC en estudios que ilustran su capacidad para reconocer complejos de anticuerpos anti-mitocondrial (AMA) -apopto ([77](#), [164](#)). Los autoantígenos derivados de células epiteliales biliares apoptóticos pueden permanecer inmunológicamente intactos y pueden ser reconocidos por AMA circulantes en cuerpos apoptóticos ([164](#)). Es de destacar que estos complejos AMA-apótopo son capaces de activar Mφ derivado de Mo del hígado, estimulando así la secreción de varias citocinas proinflamatorias de estas células. Este efecto conduce a una mayor apoptosis de las células epiteliales biliares, perpetuando así la inflamación local y eventualmente causando daño en los conductos biliares ([77](#)).

Muchas líneas de evidencia indican una polarización proinflamatoria M1 de Mφ en PBC. Estos Mφ expresan altos niveles de TLR4 y son muy sensibles a la estimulación de endotoxinas, lo que lleva a una secreción notablemente aumentada de varias citocinas proinflamatorias, como IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF-α ([75](#), [78](#)). Curiosamente, la endotoxina, que es un fuerte estimulador de la activación de M1 Mφ, aumenta en las células epiteliales biliares de pacientes con CBP ([79](#)). Además, los niveles de CD40L, que interactúa con su correspondiente receptor CD40 y media en potentes señales inflamatorias, están significativamente elevados en

PBC Mφ ([72](#)). El mismo estudio también encontró que este aumento en la expresión de CD40L fue estimulado principalmente por señales mediadas por LPS e IFN.

SS

Se describieron niveles aumentados de Mo periférico maduro (CD14 ^{bajo} CD16 ⁺) en pacientes con SS ([15](#)), aunque su papel etiopatogénico directo permanece indefinido. Otro subconjunto de Mo, el Mo CD16 ^{+ brillante} CD14 proinflamatorio, también está aumentado en las glándulas salivales de los pacientes con SS, acompañado de sobreexpresión de IL-34, una citocina que estimula específicamente el crecimiento y la diferenciación de Mo ([80](#)). Además, el perfil salival de CCL2, un potente quimioatractante de Mo, está altamente expresado en pacientes con SS ([85](#)). Hasta ahora, no ha habido evidencia directa sobre la asociación de los números Mφ o Mo con la actividad de la enfermedad SS humana, aunque la expresión elevada de moléculas derivadas de Mφ (es decir, moléculas de la familia de la quitinasa) de hecho correspondía a SS más grave ([291](#)). Además, un estudio que analizó la proteómica de la saliva mostró que las proteínas asociadas con la diferenciación Mφ representaban una de las firmas de biomarcadores de SS ([292](#)). En modelos de ratón, se ha demostrado que Mφ son mediadores críticos de la patogénesis de SS y tienen cruces íntimos con células T autorreactivas. Usando ratones deficientes en reguladores autoinmunes como modelo animal de SS, Zhou et al. demostró que la infiltración de Mφ en el limbo, el estroma corneal y las glándulas lagrimales estaba mediada por CD4 autorreactivoCélulas T ([293](#)). Es importante destacar que la infiltración local de Mφ se correlaciona con el daño de la superficie ocular, y la depleción de Mφ por los liposomas de clodronato condujo a mejoras significativas en la patología de la glándula lagrimal ([293](#)), lo que indica la participación inmunopatológica de estas células en la SS. En otro modelo de ratón de SS en el que los ratones NFS / sld se timectomizan el día 3 después del nacimiento, Ushio y sus colegas encontraron que el tejido Mφ residente de la glándula salival mediaba el reclutamiento de células T CD4 ⁺ mediante la producción efectiva de CCL22 ([171](#)). Además, se descubrió que CCL22 mejora la producción de IFN-γ a partir de células T en estos ratones ([171](#)). Es de destacar que se pueden observar numerosos Mφ productores de CCL22 en las muestras de tejido de las glándulas salivales de pacientes con SS () .

Las anomalías funcionales de SS Mφ se ejemplifican por la alteración de la capacidad de fagocitosis de las mismas. Mφ aislado de un modelo de ratón SS mostró fagocitosis defectuosa de células apoptóticas ([294](#)). Este hallazgo está en línea con informes previos en pacientes con SS, ya que Mo de estos pacientes mostró una reducción de la absorción de las células epiteliales apoptóticas y no pudieron promover un perfil de citocinas inmunosupresoras ([81](#)). Además, se ha demostrado que niveles elevados de MIF se asocian con hipergammaglobulinemia en pacientes con SS ([295](#)).

Hay escasez de datos sobre la polarización de Mφ en pacientes con SS. Aunque Baban et al. reportaron la presencia de M1 y M2 Mφ junto con células T y B en las glándulas salivales del modelo de ratón SS, el equilibrio de M1 y M2 Mφ no ha sido caracterizado ([296](#)). Sin embargo, los datos acumulados indican que la polarización proinflamatoria M1 es el fenotipo predominante de SS Mφ. Se ha informado que las concentraciones sistémicas y locales de IL-6 aumentan significativamente en pacientes con SS ([82](#)). Además, los niveles séricos de IL-12 se asocian con una enfermedad más activa, mientras que una citoquina inmunosupresora, IL-35, se asocia con una menor actividad de la enfermedad ([83](#)). También se ha demostrado que los niveles periféricos de IFN-γ

están aumentados en pacientes con SS ([84](#)), que se sugiere que sea estimulada por las funciones sinérgicas de IL-33, IL-12 e IL-23 ([84](#)). Además, Adrienne et al. utilizaron Mo de sangre periférica recién aislada y encontraron que los microARN asociados a SS suprimían colectivamente la señalización inmunorreguladora de TGF- β en oposición a las vías de señalización proinflamatorias de IL-12 y NF- κ B ([170](#)). Curiosamente, en ratones NFS / sld timectomizados, un modelo animal de SS, M ϕ residente en tejido de la glándula salival contiene dos subconjuntos principales (CD11b^{bajo} F4 / 80⁺ y CD11b[297](#)). Additionally, salivary levels of the pro-inflammatory cytokines and chemokines TNF- α , IL-1 β , IL-18, CXCL8, and CXCL10 are also significantly higher in SS patients than in non-SS controls ([80](#), [85–87](#)). Notably, levels of pro-inflammatory cytokines or chemokines that are directly secreted by Mo and M ϕ , i.e., IL-6, IL-18, type I IFN and BAFF, are significantly higher in SS patients ([87](#), [172](#), [173](#)). In accordance with the increased pro-inflammatory cytokine levels of SS Mo, these cells express reduced levels of NF- κ B inhibitor (I κ B α), indicating the abnormal activation of the NF κ B signaling pathway ([88](#)^{high}F4/80⁺) ([171](#)). These two subsets of M ϕ display different phenotypes and functions. For example, CD11b^{low}F4/80⁺ M ϕ express higher levels of pro-inflammatory M1 markers including MHC-II, CD11c, and CD86, while CD11b^{high}F4/80⁺ M ϕ express higher levels of M2 markers such as CD206 and CD204 ([171](#)). In addition, CD11b^{high}F4/80⁺ M ϕ showed significantly higher phagocytic activity compared with CD11b^{low}F4/80⁺ ones ([171](#)).

Enfermedad celíaca

Numerosos tejidos CD68⁺ M ϕ estaban presentes en biopsias duodenales de pacientes con enfermedad celíaca ([7](#)). Es de destacar que estos M ϕ mostraron una capacidad de fagocitosis sorprendentemente deteriorada, ya que se identificaron niveles de expresión reducidos de receptores captadores asociados a M ϕ , es decir, CD36, trombospondina-1 y CD61, en las mucosas duodenales de pacientes con la fase activa de la enfermedad celíaca, acompañados de la acumulación de cuerpos apoptóticos en estas áreas ([89](#)). Sin embargo, faltan pruebas directas de la capacidad de fagocitosis de M ϕ . Además, M ϕ de pacientes con enfermedad celíaca exhibe una mayor capacidad de presentación de antígenos, que se ejemplifica por la expresión regulada al alza de las moléculas coestimuladoras CD80, CD86 y CD40, junto con una mayor expresión de CD40L y un estado más altamente activado de T celdas ([90](#), [91](#)). Sin embargo, se justifica una evidencia más directa para apoyar esta conclusión.

El medio de citocinas de los pacientes con enfermedad celíaca implica perfiles relacionados con M1 y M2 simultáneos. Por un lado, se han identificado niveles significativamente más altos de citocinas proinflamatorias asociadas a M1, es decir, IFN- γ , IL-1 β , TNF- α e IL-8 en sueros de enfermedad celíaca ([22](#)). Más específicamente, los péptidos de gliadina podrían inducir niveles significativamente más altos de producción de IL-8 y TNF- α por parte de Mo en pacientes con enfermedad celíaca en comparación con los de donantes sanos. Esta secreción de citocinas proinflamatorias se acompaña de un estado de activación más proinflamatorio de Mo que expresa niveles más altos de marcadores M1, es decir, CD80, CD86 y CD40, así como una mayor activación de la señalización de NF- κ B ([90](#)). Además, se demostró que los fragmentos de gliadina podrían inducir a las células RAW264.7 y al M ϕ peritoneal de ratón a secretar TNF- α y CCL5, y producir niveles aumentados de óxido nítrico en presencia de IFN- γ , que también se asocia con la activación de la señalización de NF- κ B ([298](#) - [300](#)). La interacción de la gliadina con M ϕ implicó una cascada proinflamatoria dependiente del factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88),

mientras que esta no dependía de TLR2 ni de TLR4 ([176](#)). Curiosamente, incluso en pacientes con enfermedad celíaca que siguen una dieta sin gluten cuyas muestras de biopsia duodenal son histológicamente normales, los linfocitos intraepiteliales y las células epiteliales intestinales muestran un aumento de la expresión de TNF- α y MIF ([301](#)). Esto puede ayudar a explicar la rapidez con la que la mucosa celíaca responde al desafío con gliadina.

Además, las citocinas inmunosupresoras asociadas a M2 también se detectan con frecuencia en la enfermedad celíaca. Por ejemplo, la concentración de IL-10 es significativamente mayor en el suero de la enfermedad celíaca ([22](#)). Es importante destacar que los niveles séricos de IL-10 se correlacionan significativamente con los niveles de títulos de autoanticuerpos ([22](#)). Además, los polimorfismos de IL-10 se correlacionan con un daño mucoso más severo y la aparición temprana de la enfermedad celíaca ([302](#)), aunque se sugiere que las anomalías en la secreción de IL-10 son más una causa que una consecuencia de esta enfermedad ([303](#)). Utilizando Mo de pacientes con enfermedad celíaca o sujetos sanos, Amelia et al. encontraron que los péptidos del gluten inducían la expresión de arginasa 1 y arginasa 2, los cuales son marcadores típicos de M2 Mφ ([92](#)). Este hallazgo fue respaldado por datos del mismo grupo que muestran que la estimulación de la gliadina activó significativamente la vía de la arginasa en el Mo humano así como en las células RAW264.7 ([93](#)).

EII

En la EII, la mucosa intestinal se caracteriza por una extensa infiltración de Mφ ([8](#) , [9](#)). Se observó un recuento elevado de CD68⁺ Mφ en las mucosas colónica e ileal tanto en la enfermedad de Crohn (EC) como en la colitis ulcerosa (CU), mientras que un subconjunto CD163 positivo en la mucosa del colon aumentó solo en los pacientes con EC pero no con CU ([16](#)). En pacientes con EC, el tejido graso mesentérico también presenta una infiltración considerable de Mφ ([9](#) , [304](#)). Con respecto a los Mo circulantes, se encontró que los Mo con fenotipo CD14⁺ CD16⁺ están incrementados significativamente y son el principal contribuyente al infiltrado inflamatorio en la mucosa de la EC, mientras que los Mo clásicos (CD14^{hi}CD16⁻) disminuyen ([94](#) , [95](#)). Se observó un aumento dramático en CD14⁺ CD16⁺ Mo periférico en pacientes con EC activa, particularmente en aquellos con compromiso colónico y un índice de actividad de la enfermedad alto ([95](#)). Curiosamente, se ha demostrado una correlación significativa entre el porcentaje de CD14⁺ CD16⁺ Mo y el índice de actividad clínica en pacientes con EC y CU, lo que sugiere la posible participación de este subconjunto de células en el impulso inflamatorio de la EII ([305](#)). Cabe destacar que las simulaciones computacionales realizadas por Wendelsdorf et al. identificaron que el Mφ y sus mecanismos de plasticidad son razones clave para la inflamación de la mucosa ([188](#)).

El nivel de expresión de la aldehído deshidrogenasa (ALDH), que es necesaria para la síntesis de ácido retinoico, se reduce significativamente en las poblaciones Mφ del colon UC, tanto en enfermedad activa como en remisión ([8](#)). Dado que el ácido retinoico tiene importantes propiedades inmunorreguladoras y es fundamental para la generación de células T reguladoras (Tregs), el fallo supresor local debido a la falta de ácido retinoico puede estar implicado en la conducción de la CU. De acuerdo con este hallazgo, el número de Treg en pacientes con CU fue menor que el de los controles sanos, y el número de Treg se asoció negativamente con el índice de actividad clínica de la CU ([306](#)). En comparación, el cambio porcentual en ALDH⁺ La Mφ en la EC es

controvertida, ya que un estudio mostró que esta fracción es similar a la de los controles, mientras que otro estudio identificó la actividad ALDH regulada al alza en CD14⁺ Mφ de pacientes con EC ([8](#), [307](#)). CD Mφ también mostró una descomposición anormalmente acelerada de citocinas proinflamatorias debido a una degradación lisosomal más rápida, mientras que el ARN mensajero de citocinas mostró niveles y estabilidad normales ([96](#)). Se demostró que esto conduce a una atracción de neutrófilos deteriorada, lo que provoca un aclaramiento bacteriano defectuoso y, por lo tanto, aumenta la formación de granulomas. Sin embargo, este caso difiere notablemente de UC Mφ, que mostró una secreción similar o incluso significativamente mayor de varias citocinas en relación con los controles sanos en el mismo estudio. Además, hay pruebas de que los pacientes con EII mostraron una expresión y función defectuosa del receptor de GM-CSF de Mo (CD116), que fue más prominente en la CU que en los pacientes con EC, lo que indica un vínculo causal entre el defecto inmunitario innato en los pacientes con EII y la expresión de Mo CD116 ([97](#)). Curiosamente, la expresión de CD116 en pacientes con EII fue independiente de los medicamentos actuales y no fue influenciada por la actividad de la enfermedad.

Varios estudios han informado de las posibles interacciones entre el Mφ del colon y los linfocitos en la EII. La Mφ intestinal anormalmente activada en pacientes con EC produce varias citocinas (es decir, IL-1β, IL-6, IL-23, TNF-α y proteína similar a TNF 1A) necesarias para la diferenciación de células T, promoviendo específicamente la generación de Th1 y Th17 células ([191](#) - [194](#)). Un subconjunto de CD14 y CD209 dual positivo Mφ en la lámina propia también posee una potente capacidad de presentación de antígenos y puede evocar fuertemente la diferenciación de células Th1 y Th17 ([194](#)). Además, estos Mφ pueden inducir la proliferación de células T CD4⁺ vírgenes ([194](#)). De manera similar, en pacientes con CU, IL-23 de CD68⁺Phi promueve la diferenciación de las células Th17, que son importantes contribuyentes a la patogénesis de la UC ([195](#) - [197](#)). Además, la IL-23 derivada de Mφ puede promover fuertemente la activación y las actividades citolíticas de las células NK intestinales que contribuyen de manera crucial a la patología tisular de los pacientes con CU ([195](#)). Los datos de estudios basados en modelos murinos mostraron que la transferencia adoptiva de M2a Mφ a ratones IBD aumentó la generación de Th17 y Treg, mientras que M1 Mφ contribuyó a la ruptura de la barrera epitelial intestinal durante el desarrollo de IBD ([308](#), [309](#)).

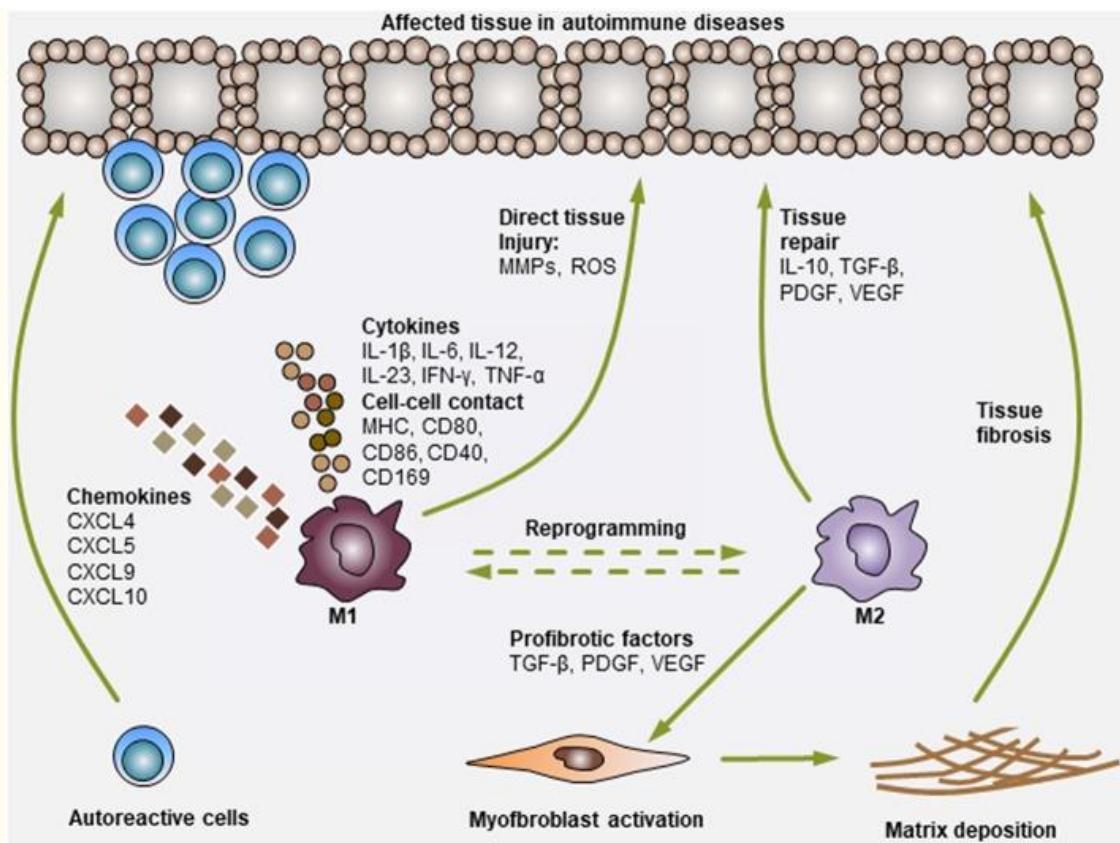
El perfil de polarización de IBD Mφ es un tema complejo. En CD, Mφ están más polarizados a un perfil M2, lo que se refleja en varios hallazgos. Primero, CD163 se expresa en un porcentaje sustancial de Mφ en la mucosa colónica así como en la sangre periférica de pacientes con EC ([16](#)). Además, los niveles de sCD163 aumentan significativamente en pacientes con EC ([310](#)). Tras un tratamiento exitoso, los niveles séricos de sCD163 disminuyen drásticamente ([310](#)). En segundo lugar, se encuentran grandes cantidades de Mφ en lesiones fibróticas de pacientes con EC, en consonancia con la potente capacidad reparadora de tejidos y profibrótica de M2 Mφ ([311](#), [312](#)). En tercer lugar, el aclaramiento bacteriano defectuoso por Mφ se observa con frecuencia en pacientes con EC, lo que presumiblemente se debe a la secreción alterada de citocinas proinflamatorias de estas células ([96](#)). En cuarto lugar, la IL-13, que es un potente inductor de M2 Mφ, se incrementó drásticamente en pacientes con EC ([100](#)). En comparación, el perfil de polarización Mφ parece mucho más complejo en pacientes con CU. El hecho de que los números de CD163⁺ Mφ y los niveles séricos de sCD163 estén aumentados en pacientes con CU, junto con el hallazgo de que CD206⁺ Mφ están enriquecidos en la mucosa lesionada de estos pacientes, indica un perfil de polarización

M2 para estos Mφ ([16](#), [101](#)). Sin embargo, la inflamación excesiva continua en la mucosa intestinal de los pacientes con CU, así como el aumento significativo de M1 proinflamatorio mientras que la disminución de M2 Mφ acompañada de la producción suprimida de IL-10 en modelos de ratón de CU también apunta a la evidente polarización M1 de estos Mφ ([98](#), [99](#)). En varios modelos de ratón de IBD, la inhibición de las actividades proinflamatorias de M1 Mφ o la inducción de M2 Mφ reparadora de tejidos / inmunomoduladora normalmente da como resultado una IBD experimental atenuada ([185](#), [187](#), [313](#), [314](#)).

[Ir a:](#)

Conclusiones y perspectivas de futuro

En la presente revisión, discutimos principalmente la asociación de Mo / Mφ con el desarrollo de ciertas enfermedades autoinmunes. Se ha aclarado bastante bien que Mo / Mφ son componentes clave del sistema inmunológico innato y están involucrados tanto en la amplificación como en la supresión de la inflamación ([2](#)). La creciente evidencia sugiere que estas células participan en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, principalmente a través de sus propiedades notablemente proinflamatorias o fibrogénicas ([1](#), [2](#)). Como se discutió anteriormente, en diferentes enfermedades autoinmunes, la heterogeneidad de las subpoblaciones Mo / Mφ varía dramáticamente, y su perfil de polarización generalmente juega un papel clave en la progresión de la enfermedad ([Figura 1](#)). Sin embargo, en muchas enfermedades autoinmunes, las características fenotípicas y funcionales de Mo / Mφ no se han clasificado inequívocamente, ya que muchos Mo / Mφ proinflamatorios polarizados en M1 expresan simultáneamente marcadores relacionados con M2 o exhiben funciones inmunomoduladoras ([19](#) - [22](#)). Además, en varios casos, la activación de Mφ es un evento dinámico y reversible en el que el Mφ proinflamatorio se puede reprogramar en Mφ con células inmunosupresoras o reparadoras de tejidos mediante un microambiente local ([13](#), [25](#)). Por lo tanto, la investigación futura para explicar los programas fenotípicos y funcionales aparentemente opuestos de Mo / Mφ e identificar los cambios dinámicos es claramente necesaria.



[Abrir en una ventana separada](#)

Figura 1

Modulación de enfermedades autoinmunes por Mo y M ϕ . Mo y M ϕ son actores clave en las enfermedades autoinmunes. Durante el desarrollo de enfermedades autoinmunes, los proinflamatorios M1 Mo o M ϕ pueden secretar varias quimiocinas para reclutar células inmunes adicionales (es decir, células T, células B, neutrófilos, células NK y células NKT) a los tejidos afectados. Entonces, Mo o M ϕ pueden activar estas células a través de la secreción de varias citocinas proinflamatorias (es decir, IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, IFN- γ y TNF- α) o a través de células directas -contacto celular (presentación de antígeno: MHC, coestimulación: CD80, CD86 y CD40, y moléculas de adhesión: CD169). Además, Mo o M ϕ también pueden ejercer funciones de lesión tisular directa al producir metaloproteínasas de matriz (MMP) y especies reactivas de oxígeno (ROS). Como consecuencia, la activación de Mo o M ϕ y otras células inmunitarias conduce sinérgicamente al daño tisular. Por otro lado, M2 Mo o M ϕ median efectos inmunosupresores o reparadores de tejidos durante este proceso, principalmente produciendo citocinas (es decir, IL-10 y TGF- β) y factores de crecimiento (es decir, PDGF y VEGF). M2 Mo o M ϕ también pueden secretar varios factores profibróticos, como TGF- β , PDGF y VEGF, para activar miofibroblastos en ciertos tejidos, lo que conduce al depósito de matriz extracelular y generación de fibrosis (es decir, casos en PBC y SSc).

Varios posibles mecanismos responsables del fenotipo M ϕ en enfermedades autoinmunes en general han sido sugeridos por hallazgos recientes. Por ejemplo, los estudios de asociación de todo el genoma han identificado varios genes candidatos responsables de la patogénesis de enfermedades autoinmunes. Entre los genes de susceptibilidad, se ha sugerido que el *HLA*, que está estrechamente con la capacidad de presentación de antígenos de M ϕ , está involucrado en el desarrollo de LES ([315](#)), SSc ([316](#)), RA ([317](#)), MS ([318](#)), T1D ([319 - 322](#)), SS ([323](#)), enfermedad celíaca ([324](#)) y EII ([325](#)). Además, la proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 22 (*PTPN22*), que puede expresarse en M ϕ y controla la activación y polarización de M ϕ ,

ha sido identificada como un gen de riesgo para AR ([317](#)) e EII ([17](#)). El factor regulador del interferón 5 (IRF5), que se expresa principalmente en las células mieloides y es un regulador clave de la activación y polarización de Mφ, se ha identificado como un factor predisponente importante en pacientes con LES ([326](#)), SS ([323](#)), AR ([327](#)), PBC ([328](#)) y IBD ([329](#), [330](#)). Sin embargo, deberían realizarse estudios funcionales que investiguen la función real de estos genes en Mφ para confirmar si realmente juegan un papel crítico en el control de la activación de Mφ en enfermedades autoinmunes.

En los últimos años, los informes crecientes han anulado el conocimiento de larga data de que el Mφ en el adulto simplemente se repone mediante el Mo circulante de los progenitores de la médula ósea ([331](#) - [333](#)). El nuevo paradigma apoya que algunos Mφ son derivados de embriones y se mantienen mediante la autorrenovación independiente de la contribución hematopoyética ([332](#)). Curiosamente, esta heterogeneidad de Mφ da como resultado fenotipos distintos y, lo que es más importante, funciones biológicas totalmente diferentes ([334](#), [335](#)). Por lo tanto, es necesario que los estudios futuros dilucidan las funciones de la Mφ residente en tejidos y la Mφ derivada de la médula ósea en el inicio, progresión y terminación de diferentes enfermedades autoinmunes.

Aunque Mo y Mφ juegan un papel clave en la patogenia de ciertas enfermedades autoinmunes, el desarrollo de estas enfermedades no es únicamente dependiente de Mo / Mφ, y este proceso implica la interacción de estas células con otras células inmunes, es decir, T y B autorreactivas. células ([2](#)). Sin embargo, la mayoría de los estudios no logran explorar las interacciones de Mo / Mφ con otras células inmunes en el microambiente local. Por lo tanto, se necesita trabajo futuro para determinar mejor los efectos sinérgicos y los mecanismos relacionados de las interacciones entre Mo / Mφ y otras células inmunes en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Hasta la fecha, aunque se han determinado las funciones de Mo / Mφ en varias enfermedades autoinmunes, la traducción clínica de este conocimiento sigue siendo un desafío. Se han desarrollado ciertas terapias dirigidas a Mo o Mφ (ver[Tabla 3](#)), pero queda por verificar si son más efectivos y seguros que el tratamiento tradicional, y algunos de ellos ya han resultado decepcionantes ([52](#), [54](#), [281](#), [282](#)). Sin embargo, esto no descarta un posible papel eficaz de Mo / Mφ como una estrategia terapéutica atractiva para las enfermedades autoinmunes. Por tanto, se necesitan más estudios para dilucidar un mecanismo más detallado y completo de regulación de Mo / Mφ en enfermedades autoinmunes; Dicho trabajo, junto con una comprensión más amplia de los factores determinantes de las enfermedades autoinmunes (es decir, el sexo, la edad, la genética y los factores ambientales), que actúan juntos pero difieren entre los pacientes, probablemente conducirán al desarrollo de terapias más específicas y eficaces en el futuro.

Tabla 3

Funciones patogénicas de Mo y Mφ en enfermedades autoinmunes y estrategias de tratamiento relevantes.

Enfermedades	Funciones patogénicas	Estrategias relevantes de tratamiento de enfermedades
LES	<p>Capacidad mejorada para activar células T y B autorreactivas (28, 336, 337). Mayor capacidad de presentación de antígenos (29, 30).</p> <p>Deterioro del aclaramiento de células apoptóticas y complejos inmunes (34, 35).</p>	<p>Transferencia adoptiva de M2 Mφ en modelo de ratón (216).</p> <p>Inducción de polarización M2 en pacientes (217).</p> <p>Bloqueo de TNF-α (222).</p>
SSc	<p>Contribuye a la fibrosis cutánea (44).</p> <p>El recuento de Mo se correlaciona con la actividad de la enfermedad (42).</p> <p>Potencialmente mediar la susceptibilidad genética a la SSc (229).</p>	<p>Supresión de M2 Mφ por tocilizumab (338).</p> <p>Bloqueo de TGF-β (339).</p>
REAL ACADEMIA DE BELLAS ARTES	<p>Mediación de la inflamación local y sistémica (56, 340).</p> <p>Degradación del cartílago (136).</p> <p>El recuento de Mφ sinovial se correlaciona con la actividad de la enfermedad local (241).</p>	<p>Bloqueo de TNF-α (257).</p> <p>Bloqueo de IL-1 (52).</p> <p>Bloqueo de IL-6 (54).</p>
milisegundo	<p>Higher antigen-presenting ability (60).</p> <p>Positively associated with disease pathology (260, 264).</p> <p>Mediation of myelin damage through iNOS production (60).</p> <p>Mediation of neurotoxicity (271).</p>	<p>IFN-β-induced Mφ apoptosis (264).</p> <p>Gc protein-derived Mφ-activating factor treatment (341).</p> <p>Induction of M2 Mφ (342).</p>

Enfermedades	Funciones patogénicas	Estrategias relevantes de tratamiento de enfermedades
T1D	<p>Impaired clearance of apoptotic cells (63, 64).</p> <p>Mediates death of islet β-cells (65).</p> <p>Production of reactive oxygen species (343).</p>	<p>TNF-α clearance from the circulation (281).</p> <p>Adoptive transfer of M2 Mϕ in mouse models (283, 284).</p> <p>TGF-β-engineered mesenchymal stem cell treatment in mouse model (344).</p>
PBC	<p>Higher ability to produce pro-inflammatory cytokines (75, 78).</p> <p>Promoting Th1 activation (74). Apoptosis induction of biliary epithelial cells (77, 164).</p> <p>Frequency of CD14^{low}CD16⁺ cells correlates with disease progression (74).</p>	<p>Induction of M2 Mϕ by MSC transplantation (345, 346).</p> <p>Blockade of TNF-α (347, 348).</p> <p>Blockade of IL-12/IL-23 (349). Blockade of CCR2/CCL2 signaling (161).</p>
SS	<p>Impaired clearance of apoptotic cells (81).</p> <p>Chitinase levels correlates with SS severity (291).</p> <p>Mediation of local and systemic inflammation (87, 88, 170, 172, 173).</p> <p>MIF concentration correlates with hypergammaglobulinemia (295).</p>	<p>Bloqueo de TNF-α (ineficaz) (350, 351).</p>

Enfermedades	Funciones patogénicas	Estrategias relevantes de tratamiento de enfermedades
Enfermedad celíaca	Capacidad mejorada para activar células T autorreactivas (90 , 91).	Infección parasitaria por helmintos (352). Bloqueo de TNF- α (353 , 354).
EII	Mediación de la inflamación local (94 , 355). El porcentaje de CD14 ⁺ CD16 ⁺ Mo se correlaciona con la actividad de la enfermedad (305)	Bloqueo de IL-6 (356). Bloqueo de IL-12 / IL-23 (357). Bloqueo de IFN- γ (358). Bloqueo de TNF- α (359). Bloqueo MMP9 (360). Trasplante alogénico de células madre mesenquimales (361 , 362).

[Abrir en una ventana separada](#)

[Ir a:](#)

Contribuciones de autor

W-TM y D-KC diseñaron la estructura de este artículo. W-TM escribió el manuscrito. FG y KG revisaron el manuscrito. Todos los autores han revisado la versión final de este artículo.

Declaracion de conflicto de interes

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

[Ir a:](#)

Notas al pie

Fondos. Esta investigación fue apoyada por el principal proyecto de I + D y transformación de la provincia de Qinghai (2018-NK-125), el proyecto principal de ciencia y tecnología de Xianyang (2017K01-34), las principales cadenas de innovación industrial de la provincia de Shaanxi (2018ZDCXL-NY-01-06), el Equipo de Innovación Juvenil de las Universidades de Shaanxi y el Fondo de Inicio de Investigación de Doctorado de la Universidad de Agricultura y Silvicultura del Noroeste (00500 / Z109021716).

[Ir a:](#)

Referencias

1. Laria A, Lurati A, Marrazza M, Mazzocchi D, Re KA, Scarpellini M. Los macrófagos en las enfermedades reumáticas . *J Inflamm Res* . (2016) 9 : 1–11. 10.2147 / JIR.S82320 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
2. Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, Czaikoski PG, Azevedo CHM, Monteiro MC. Modulación inmune de algunas enfermedades autoinmunes: el papel crítico de los macrófagos y neutrófilos en la inmunidad innata y adaptativa . *J Transl Med* . (2017) 15 : 36. 10.1186 / s12967-017-1141-8 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. El desarrollo de autoanticuerpos precede a las manifestaciones clínicas de las enfermedades autoinmunes: una revisión completa . *J Autoimmun* . (2017) 83 : 95–112. 10.1016 / j.jaut.2017.07.003 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
4. Sack U, Stiehl P, Geiler G. Distribución de macrófagos en la membrana sinovial reumatoide y su asociación con la actividad básica . *Rheumatol Int* . (1994) 13 : 181–6. 10.1007 / BF00390265 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
5. Janossy G, Panayi G, Duke O, Bofill M, Poulter LW, Goldstein G. Artritis reumatoide: una enfermedad de inmunorregulación de linfocitos T / macrófagos . *Lancet* . (1981) 2 : 839–42. 10.1016 / S0140-6736 (81) 91107-7 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
6. Ishikawa O, Ishikawa H. Infiltración de macrófagos en la piel de pacientes con esclerosis sistémica . *J Rheumatol* . (1992) 19 : 1202–6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
7. Carlsen HS, Baekkevold ES, Morton HC, Haraldsen G, Brandtzaeg P. Los macrófagos maduros y similares a monocitos producen CXCL13 (quimiocina 1 que atrae células B) en lesiones inflamatorias con neogénesis linfoide . *Sangre* . (2004) 104 : 3021–7. 10.1182 / blood-2004-02-0701 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Magnusson MK, Brynjolfsson SF, Dige A, Uronen-Hansson H, Borjesson LG, Bengtsson JL, et al. . Subconjuntos de macrófagos y células dendríticas en la EII: las células ALDH + se reducen en el tejido del colon de pacientes con colitis ulcerosa independientemente de la inflamación . *Immunol de las mucosas* . (2016) 9 : 171–82. 10.1038 / mi.2015.48 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

9. Kuhl AA, Erben U, Kredel LI, Siegmund B. Diversidad de macrófagos intestinales en enfermedades inflamatorias del intestino . *Front Immunol* . (2015) 6 : 613. 10.3389 / fimmu.2015.00613 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
10. Mathew J, Hines JE, Toole K, Johnson SJ, James OF, Burt AD. Análisis cuantitativo de macrófagos y células perisinusoidales en cirrosis biliar primaria . *Histopatología* . (1994) 25 : 65–70. 10.1111 / j.1365-2559.1994.tb00599.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
11. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Neuritas seccionadas, neuronas apoptóticas e inflamación reducida en lesiones de esclerosis múltiple cortical . *Ann Neurol* . (2001) 50 : 389–400. 10.1002 / ana.1123 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
12. Bramow S, Frischer JM, Lassmann H, Koch-Henriksen N, Lucchinetti CF, Sorensen PS, et al. . Desmielinización versus remielinización en la esclerosis múltiple progresiva . *Cerebro* . (2010) 133 : 2983–98. 10.1093 / brain / awq250 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
13. Misharin AV, Cuda CM, Sabre R, Turner JD, Gierut AK, Haines GK III, et al. . Los monocitos Ly6C (-) no clásicos impulsan el desarrollo de artritis inflamatoria en ratones . *Rep. Celular* (2014) 9 : 591–604. 10.1016 / j.celrep.2014.09.032 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
14. Lopez-Cacho JM, Gallardo S, Posada M, Aguerri M, Calzada D, Mayayo T, et al. . Association of immunological cell profiles with specific clinical phenotypes of scleroderma disease. *Biomed Res Int* . (2014) 2014:148293. 10.1155/2014/148293 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Wildenberg ME, Welzen-Coppens JM, van Helden-Meeuwsen CG, Bootsma H, Vissink A, van Rooijen N, et al. . Aumento de la frecuencia de monocitos CD16 + y presencia de células dendríticas activadas en las glándulas salivales en el síndrome de Sjogren primario . *Ann Rheum Dis* . (2009) 68 : 420–6. 10.1136 / ard.2008.087874 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
16. Demetter P, De Vos M, Van Huysse JA, Baeten D, Ferdinand L, Peeters H, et al. . La mucosa del colon de pacientes tanto con espondiloartritis como con enfermedad de Crohn está enriquecida con macrófagos que expresan el receptor captador CD163 . *Ann Rheum Dis* . (2005) 64 : 321–4. 10.1136 / ard.2003.018382 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
17. Yilmaz B, Spalinger MR, Biedermann L, Franc Y, Fournier N, Rossel JB, et al. . La presencia de variantes de riesgo genético dentro de PTPN2 y PTPN22 se asocia con alteraciones de la microbiota intestinal en pacientes de la cohorte suiza de EII . *PLoS ONE* . (2018) 13 : e0199664. 10.1371 / journal.pone.0199664 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Funes SC, Ríos M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implicaciones de la polarización de macrófagos en la autoinmunidad . *Inmunología* . (2018) 154 : 186–95. 10.1111 / imm.12910 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
19. Jin O, Sun LY, Zhou KX, Zhang XS, Feng XB, Mok MY, et al. . Apoptosis de linfocitos y función de macrófagos: correlación con la actividad de la enfermedad en el

- lupus eritematoso sistémico . *Clin Rheumatol*. (2005) 24 : 107-10. 10.1007 / s10067-004-0972-x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
20. Godsell J, Rudloff I, Kandane-Rathnayake R, Hoi A, Nold MF, Morand EF, et al. . Asociaciones clínicas de IL-10 e IL-37 en el lupus eritematoso sistémico . *Sci Rep* . (2016) 6 : 34604. 10.1038 / srep34604 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
21. Mellor-Pita S, Cidores MJ, Castejon R, Yebra-Bango M, Tutor-Ureta P, Rosado S, et al. . Los monocitos y los linfocitos T contribuyen al predominio de la interleucina 6 y la interleucina 10 en el lupus eritematoso sistémico . *Cytometry B Clin Cytom*. (2009) 76:261–70. 10.1002/cyto.b.20468 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Manavalan JS, Hernandez L, Shah JG, Konikkara J, Naiyer AJ, Lee AR, et al. . Elevaciones de citocinas séricas en la enfermedad celíaca: asociación con la presentación de la enfermedad . *Hum Immunol* . (2010) 71 : 50–7. 10.1016 / j.humimm.2009.09.351 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
23. Soldano SP, Trombetta CP, Contini PP, Tomatis VM, Ruaro BM, Brizzolara RP, et al. Aumento de las células circulantes que coexpresan marcadores de superficie de macrófagos M1 y M2 en pacientes con esclerosis sistémica . *Ann Rheum Dis*. (2018) 2018 : 213648 10.1136 / annrheumdis-2018-213648 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
24. Vogel DY, Vereyken EJ, Glim JE, Heijnen PD, Moeton M, van der Valk P, et al. . Los macrófagos en las lesiones inflamatorias de la esclerosis múltiple tienen un estado de activación intermedio . *J Neuroinflamm* . (2013) 10 : 35. 10.1186 / 1742-2094-10-35 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Piccolo V, Curina A, Genua M, Ghisletti S, Simonatto M, Sabo A, et al. . Los programas de polarización de macrófagos opuestos muestran una interrelación epigenómica y transcripcional extensa . *Nat Immunol* . (2017) 18 : 530–540. 10.1038 / ni.3710 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
26. Sumegi A, Antal-Szalmas P, Aleksza M, Kovacs I, Sipka S, Zeher M, et al. . La terapia con glucocorticosteroides disminuye la expresión de CD14 y la unión de LPS mediada por CD14 y la activación de los monocitos en pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico . *Clin Immunol* . (2005) 117 : 271–9. 10.1016 / j.clim.2005.09.002 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
27. Li Y, Lee PY, Sobel ES, Narain S, Satoh M, Segal MS, et al. . El aumento de la expresión de FcgammaRI / CD64 en los monocitos circulantes es paralelo a la inflamación y la nefritis en curso en el lupus . *Arthritis Res Ther*. (2009) 11 : R6. 10.1186 / ar2591 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
28. Katsiari CG, Liossis SN, Souliotis VL, Dimopoulos AM, Manoussakis MN, Sfikakis PP. Expresión aberrante del ligando CD40 molécula coestimuladora en monocitos de pacientes con lupus eritematoso sistémico . *Clin Immunol* . (2002) 103 : 54–62. 10.1006 / clim.2001.5172 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Inducción de la diferenciación de células dendríticas por IFN-alfa en el lupus eritematoso

- sistémico . *Ciencia* . (2001) 294 : 1540–3. 10.1126 / science.1064890 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
30. Decker P, Kotter I, Klein R, Berner B, Rammensee HG. Las células dendríticas derivadas de monocitos sobreexpresan CD86 en pacientes con lupus eritematoso sistémico . *Reumatología* . (2006) 45 : 1087–95. 10.1093 / reumatología / kel061 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
31. Orme J, Mohan C. Macrófagos y neutrófilos en LES-An catálogo molecular en línea . *Autoimmun Rev* . (2012) 11 : 365–72. 10.1016 / j.autrev.2011.10.010 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
32. Hepburn AL, Mason JC, Davies KA. Expresión de Fcgamma y receptores del complemento en monocitos de sangre periférica en el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide . *Reumatología* . (2004) 43 : 547–54. 10.1093 / reumatología / keh112 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Biesen R, Demir C, Barkhudarova F, Grun JR, Steinbrich-Zollner M, Backhaus M, et al. . La expresión de lectina 1 similar a Ig de unión a ácido siálico en monocitos inflamatorios y residentes es un biomarcador potencial para controlar la actividad de la enfermedad y el éxito de la terapia en el lupus eritematoso sistémico . *Arthritis Rheum* . (2008) 58 : 1136–45. 10.1002 / art.23404 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
34. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Fagocitosis alterada del material celular apoptótico por macrófagos derivados de monocitos de pacientes con lupus eritematoso sistémico . *Arthritis Rheum* . (1998) 41 : 1241–50. 10.1002 / 1529-0131 (199807) 41: 7 & lt; 1241 :: AID-ART15 & gt; 3.0.CO; 2-H [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, Manger B, Gaipl U, Neuhuber WL, et al. . Deterioro de la captación de células apoptóticas en macrófagos corporales hormigueantes en centros germinales de pacientes con lupus eritematoso sistémico . *Arthritis Rheum* . (2002) 46 : 191-201. 10.1002 / 1529-0131 (200201) 46: 1 & lt; 191 :: AID-ART10027 & gt; 3.0.CO; 2-K [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Kawai M, Szegedi G. Aclaramiento del complejo inmunológico por monocitos y macrófagos en el lupus eritematoso sistémico . *Autoimmun Rev* . (2007) 6 : 497–502. 10.1016 / j.autrev.2007.01.017 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
37. Umare V, Pradhan V, Nadkar M, Rajadhyaksha A, Patwardhan M, Ghosh KK, et al. . Efecto de las citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF-alfa e IL-1beta) sobre las manifestaciones clínicas en pacientes con LES de la India . *Mediadores Inflamm* . (2014) 2014 : 385297. 10.1155 / 2014/385297 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
38. Santer DM, Yoshio T, Minota S, Moller T, Elkon KB. Potente inducción de IFN-alfa y quimiocinas por autoanticuerpos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con lupus neuropsiquiátrico . *J Immunol* . (2009) 182 : 1192-201. 10.4049 / jimmunol.182.2.1192 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

39. Wagrowska-Danilewicz M, Stasikowska O, Danilewicz M. Perspectivas correlativas sobre la inmunoespresión de la proteína quimioatraventante de monocitos 1, el factor de crecimiento transformante beta-1 y las células CD68 + en la nefritis lúpica . *Pol J Pathol.* (2005) 56 : 115-20. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
40. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. . Firmas de interferón y granulopoyesis en sangre de lupus eritematoso sistémico . *J Exp Med.* (2003) 197 : 711–23. 10.1084/jem.20021553 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
41. Higashi-Kuwata N, Makino T, Inoue Y, Takeya M, Ihn H. Macrófagos activados alternativamente (macrófagos M2) en la piel de un paciente con esclerodermia localizada . *Exp Dermatol.* (2009) 18 : 727–9. 10.1111/j.1600-0625.2008.00828.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
42. Lescoat A, Lecureur V, Roussel M, Sunnaram BL, Ballerie A, Coiffier G, et al. . Monocitos circulantes positivos para CD16 y manifestaciones fibróticas de esclerosis sistémica . *Clin Rheumatol.* (2017) 36 : 1649–54. 10.1007/s10067-017-3597-6 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
43. Higashi-Kuwata N, Jinnin M, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Muchemwa FC, et al. . Caracterización de subconjuntos de monocitos / macrófagos en la piel y sangre periférica derivada de pacientes con esclerosis sistémica . *Arthritis Res Ther.* (2010) 12 : R128. 10.1186/ar3066 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
44. Binai N, O'Reilly S, Griffiths B, van Laar JM, Hugle T. Potencial de diferenciación de los monocitos CD14 + en miofibroblastos en pacientes con esclerosis sistémica . *PLoS ONE* . (2012) 7 : e33508. 10.1371/journal.pone.0033508 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. York MR, Nagai T, Mangini AJ, Lemaire R, van Seventer JM, Lafyatis R. A macrophage marker, Siglec-1, is increased on circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and induced by type I interferons and toll-like receptor agonists. *Arthritis Rheum.* (2007) 56:1010–20. 10.1002/art.22382 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Christmann RB, Lafyatis R. The cytokine language of monocytes and macrophages in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* (2010) 12:146. 10.1186/ar3167 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Christmann RB, Sampaio-Barros P, Stifano G, Borges CL, de Carvalho CR, Kairalla R, et al. . Association of Interferon- and transforming growth factor beta-regulated genes and macrophage activation with systemic sclerosis-related progressive lung fibrosis. *Arthritis Rheumatol.* (2014) 66:714–25. 10.1002/art.38288 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Wu M, Pedroza M, Lafyatis R, George AT, Mayes MD, Assassi S, et al. . Identificación de cadherina 11 como mediador de la fibrosis dérmica y posible papel en la esclerosis sistémica . *Arthritis Rheumatol.* (2014) 66 : 1010–21. 10.1002/art.38275 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
49. Yoon BR, Yoo SJ, Choi Y, Chung YH, Kim J, Yoo IS, et al. . Fenotipo funcional de los monocitos sinoviales que modulan las respuestas inflamatorias de las células T en la

- artritis reumatoide (AR) . *Más uno* . (2014) 9 : e109775. 10.1371 / journal.pone.0109775 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Xiong YS, Cheng Y, Lin QS, Wu AL, Yu J, Li C y col. . Aumento de la expresión de Siglec-1 en monocitos de sangre periférica y su papel en la reactividad de las células mononucleares al autoantígeno en la artritis reumatoide . *Reumatología* . (2014) 53 : 250–9. 10.1093/reumatologia/ket342 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
51. Yamanaka H. TNF como objetivo de la inflamación en la artritis reumatoide . *Endocr Metab Immune* . (2015) 15 : 129–34. 10.2174 / 1871530315666150316121808 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
52. Dayer JM, Bresnihan B. Dirigido a la interleucina-1 en el tratamiento de la artritis reumatoide . *Arthritis Rheum* . (2002) 46 : 574–8. 10.1002 / art.10168 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
53. Horai R, Saijo S, Tanioka H, Nakae S, Sudo K, Okahara A, et al. . Desarrollo de artropatía inflamatoria crónica que se asemeja a la artritis reumatoide en ratones deficientes en antagonistas del receptor de interleucina 1 . *J Exp Med* . (2000) 191 : 313–20. 10.1084 / jem.191.2.313 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
54. Semerano L, Thiolat A, Minichiello E, Clavel G, Bessis N, Boissier MC. Dirigirse a la IL-6 para el tratamiento de la artritis reumatoide: fármacos en fase II en fase de investigación . *Opinión de Expertos Investigar Drogas* . (2014) 23 : 979–99. 10.1517 / 13543784.2014.912276 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
55. Pope RM, Shahrara S. Posibles roles de las citocinas de la familia IL-12 en la artritis reumatoide . *Nat Rev Rheumatol* . (2013) 9 : 252–6. 10.1038 / nr rheum.2012.170 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
56. Palacios BS, Estrada-Capetillo L, Izquierdo E, Criado G, Nieto C, Municio C, et al. Los macrófagos de la membrana sinovial de la artritis reumatoide activa presentan una activina perfil pro-inflamatoria A-dependiente . *J Pathol* . (2015) 235 : 515–26. 10.1002 / path.4466 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
57. Fukui S, Iwamoto N, Takatani A, Igawa T, Shimizu T, Umeda M, et al. . M1 and M2 monocytes in rheumatoid arthritis: a contribution of imbalance of M1/M2 monocytes to osteoclastogenesis. *Front Immunol* . (2017) 8:1958. 10.3389/fimmu.2017.01958 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Mallucci G, Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Pluchino S. El papel de las células inmunes, la glía y las neuronas en la patología de la materia blanca y gris en la esclerosis múltiple . *Prog Neurobiol* . (2015) 127- 128 : 1-22. 10.1016 / j.pneurobio.2015.02.003 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. van der Valk P, De Groot CJ. Estadificación de las lesiones de la esclerosis múltiple (EM): patología del marco temporal de la EM . *Neuropathol Appl Neurobiol* . (2000) 26 : 2-10. 10.1046 / j.1365-2990.2000.00217.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
60. Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, Butovsky O, Weiner HL, Lassmann H. Pérdida de microglía 'homeostática' y patrones de su activación en la esclerosis múltiple

- activa . *Cerebro* . (2017) 140 : 1900-13. 10.1093 / brain / awx113 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
61. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G, et al. . El succinato es una señal inflamatoria que induce IL-1beta a través de HIF-1 alfa . *Naturaleza* . (2013) 496 : 238–42. 10.1038 / nature11986 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
62. Min D, Brooks B, Wong J, Salomon R, Bao W, Harrisberg B, et al. . Alteraciones en los monocitos CD16 en asociación con complicaciones de la diabetes . *Mediat Inflamm* . (2012) 2012 : 649083. 10.1155 / 2012/649083 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]
63. Maree FM, Komba M, Dyck C, Labecki M, Finegood DT, Edelstein-Keshet L. Cuantificación de defectos de macrófagos en la diabetes tipo 1 . *J Theor Biol* . (2005) 233 : 533–51. 10.1016 / j.jtbi.2004.10.030 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
64. O'Brien BA, Geng X, Orteu CH, Huang YQ, Ghoreishi M, Zhang YQ, et al. . Una deficiencia en el aclaramiento *in vivo* de células apoptóticas es una característica del ratón NOD . *J Autoimmun* . (2006) 26 : 104-15. 10.1016 / j.jaut.2005.11.006 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
65. Calderon B, Suri A, Unanue ER. En la diabetes inducida por células T CD4 +, los macrófagos son las células efectoras finales que median en la muerte de las células beta de los islotes: estudios de un modelo agudo . *Soy J Pathol* . (2006) 169 : 2137–47. 10.2353 / ajpath.2006.060539 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
66. Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang-Polagruto J, Miguelino E, Jialal I. Aumento de la actividad monocítica y biomarcadores de inflamación en pacientes con diabetes tipo 1 . *Diabetes* . (2006) 55 : 774–9. 10.2337 / diabetes.55.03.06.db05-1417 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
67. Arif S, Tree TI, Astill TP, Tremble JM, Bishop AJ, Dayan CM, et al. . Las respuestas de las células T autorreactivas muestran una polarización proinflamatoria en la diabetes, pero un fenotipo regulador en la salud . *J Clin Invest* . (2004) 113 : 451–63. 10.1172 / JCI200419585 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
68. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Pupilli C, d'Annunzio G, Lorini R, et al. . Niveles séricos de quimiocinas Th1 (CXCL10) y Th2 (CCL2) en niños con diabetes tipo 1 recién diagnosticada: un estudio longitudinal . *Diabet Med* . (2008) 25 : 1349–53. 10.1111 / j.1464-5491.2008.02577.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
69. Bradshaw EM, Raddassi K, Elyaman W, Orban T, Gottlieb PA, Kent SC, et al. . Los monocitos de pacientes con diabetes tipo 1 secretan espontáneamente citocinas proinflamatorias que inducen células Th17 . *J Immunol* . (2009) 183 : 4432–9. 10.4049 / jimmunol.0900576 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Uno S, Imagawa A, Okita K, Sayama K, Moriwaki M, Iwahashi H, et al. . Los macrófagos y las células dendríticas que se infiltran en islotes con o sin células beta producen factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con diabetes tipo 1 de aparición

reciente . *Diabetologia* . (2007) 50 : 596–601. 10.1007 / s00125-006-0569-9 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

71. Lechleitner M, Koch T, Herold M, Dzien A, Hoppichler F. Nivel plasmático del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y su asociación con el control glucémico y los factores de riesgo cardiovascular . *J Intern Med* . (2000) 248 : 67–76. 10.1046 / j.1365-2796.2000.00705.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

72. Alabraba EB, Lai V, Boon L, Wigmore SJ, Adams DH, Afford SC. El cultivo conjunto de macrófagos y colangiocitos del hígado humano conduce a la apoptosis dependiente de CD40 y la secreción de citocinas . *Hepatología* . (2008) 47 : 552–62. 10.1002 / hep.22011 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

73. Leicester KL, Olynyk JK, Brunt EM, Britton RS, Bacon BR. Hallazgos diferenciales para monocitos / macrófagos hepáticos CD14 positivos en cirrosis biliar primaria, hepatitis C crónica y esteatohepatitis no alcohólica . *Int De hígado* (2006) 26 : 559–65. 10.1111 / j.1478-3231.2006.01255.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

74. Peng A, Ke P, Zhao R, Lu X, Zhang C, Huang X y otros. El subconjunto de monocitos CD14 (bajo) CD16 (+) circulante elevado en la cirrosis biliar primaria se correlaciona con la lesión hepática y promueve la polarización Th1 . *Clin Exp Med* . (2016) 16 : 511–21. 10.1007 / s10238-015-0381-2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

75. Mao TK, Lian ZX, Selmi C, Ichiki Y, Ashwood P, Ansari AA, et al. . Respuestas alteradas de monocitos a ligandos TLR definidos en pacientes con cirrosis biliar primaria . *Hepatología* . (2005) 42 : 802–8. 10.1002 / hep.20859 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

76. Bao G, Han Z, Yan Z, Wang Q, Zhou Y, Yao D, et al. . Aumento de la expresión de Siglec-1 en monocitos de pacientes con cirrosis biliar primaria . *Immunol Invest* . (2010) 39 : 645–60. 10.3109 / 08820139.2010.485625 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

77. Lleo A, Bowlus CL, Yang GX, Invernizzi P, Podda M, Van de Water J, et al. . Los apótopos biliares y los anticuerpos anti-mitocondriales activan respuestas inmunes innatas en la cirrosis biliar primaria . *Hepatología* . (2010) 52 : 987–98. 10.1002 / hep.23783 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

78. Honda Y, Yamagiwa S, Matsuda Y, Takamura M, Ichida T, Aoyagi Y. Expresión alterada del homólogo RP105 de TLR en monocitos hipersensibles a LPS en pacientes con cirrosis biliar primaria . *J Hepatol* . (2007) 47 : 404–11. 10.1016 / j.jhep.2007.03.012 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

79. Sasatomi K, Noguchi K, Sakisaka S, Sata M, Tanikawa K. Abnormal accumulation of endotoxin in biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* . (1998) 29:409–16. 10.1016/S0168-8278(98)80058-5 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

80. Ciccia F, Alessandro R, Rodolico V, Guggino G, Raimondo S, Guarnotta C, et al. . IL-34 is overexpressed in the inflamed salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and is associated with the local expansion of pro-inflammatory

- CD14(bright)CD16(+) monocytes. *Rheumatology*. (2013) 52:1009–17. 10.1093/rheumatology/kes435 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Hauk V, Fraccaroli L, Grasso E, Eimon A, Ramhorst R, Hubscher O, et al. Monocytes from Sjogren's syndrome patients display increased vasoactive intestinal peptide receptor 2 expression and impaired apoptotic cell phagocytosis. *Clin Exp Immunol.* (2014) 177:662–70. 10.1111/cei.12378 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yossipov Y, Yaron M. Aumento de los niveles de interleucina-6 salival en pacientes con síndrome de Sjogren primario . *Rheumatol Int.* (1999) 18 : 125–7. 10.1007 / s002960050070 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
83. Fogel O, Riviere E, Seror R, Nocturne G, Boudaoud S, Ly B, et al. Papel del equilibrio IL-12 / IL-35 en pacientes con síndrome de Sjogren . *J Allergy Clin Immunol.* (2017) 2017 : 3586 10.1136 / annrheumdis-2017-eular.3586 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
84. Willeke P, Schluter B, Schotte H, Domschke W, Gaubitz M, Becker H. El interferón-gamma aumenta en pacientes con síndrome de sjogren primario y fenómeno de raynaud . *Semin Arthritis Rheu.* . (2009) 39 : 197-202. 10.1016 / j.semarthrit.2008.04.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
85. Hernandez-Molina G, Michel-Peregrina M, Hernandez-Ramirez DF, Sanchez-Guerrero J, Llorente L. Niveles de quimiocina en saliva en pacientes con síndrome de Sjogren primario, síndrome de Sjogren asociado, síndrome de Sjogren preclínico y enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rheumatology*. (2011) 50:1288–92. 10.1093/rheumatology/ker019 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Lee YJ, Scofield RH, Hyon JY, Yun PY, Lee HJ, Lee EY y col. . Niveles de quimiocinas en saliva en pacientes con síndrome de Sjogren primario . *Reumatología* . (2010) 49 : 1747–52. 10.1093 / reumatología / keq121 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, Sasano T, Sugawara S. Identificación de células IL-18 y Th17 en glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjogren y amplificación de la secreción de citocinas inflamatorias mediada por IL-17 a partir de células de glándulas salivales por IL-18 . *J Immunol.* . (2008) 181 : 2898–906. 10.4049 / jimmunol.181.4.2898 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
88. Lisi S, Sisto M, Lofrumento DD, D'Amore M. La expresión alterada de IkappaBalphα promueve la activación de NF-kappaB en monocitos de pacientes con síndrome de Sjogren primario . *Patología* . (2012) 44 : 557–61. 10.1097 / PAT.0b013e3283580388 [PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
89. Cupi ML, Sarra M, De Nitto D, Franze E, Marafini I, Monteleone I, et al. Defective expression of scavenger receptors in celiac disease mucosa. *PLoS ONE*. (2014) 9:e100980. 10.1371/journal.pone.0100980 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Cinova J, Palova-Jelinkova L, Smythies LE, Cerna M, Pecharova B, Dvorak M, et al . . Gliadin peptides activate blood monocytes from patients with celiac disease. *J Clin*

Immunol. (2007) 27:201–9. 10.1007/s10875-006-9061-z [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

91. Di Sabatino A, Rovedatti L, Vetrano S, Vidali F, Biancheri P, Rescigno M, et al. . Involvement of CD40-CD40 ligand in uncomplicated and refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol.* (2011) 106:519–27. 10.1038/ajg.2010.450 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Barilli A, Gaiani F, Prandi B, Cirlini M, Ingoglia F, Visigalli R, et al. . Gluten peptides drive healthy and celiac monocytes toward an M2-like polarization. *J Nutr Biochem.* (2018) 54:11–17. 10.1016/j.jnutbio.2017.10.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Barilli A, Rotoli BM, Visigalli R, Dall'Asta V. Gliadin activates arginase pathway in RAW264.7 cells and in human monocytes. *Biochim Biophys Acta.* (2014) 1842:1364–71. 10.1016/j.bbadi.2014.04.021 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Thiesen S, Janciauskienė S, Uronen-Hansson H, Agace W, Hogerkorp CM, Spee P, et al. . Los macrófagos CD14 (hi) HLA-DR (dim), que se asemejan a los monocitos sanguíneos clásicos, dominan la mucosa inflamada en la enfermedad de Crohn . *J Leukoc Biol.* . (2014) 95 : 531–41. 10.1189 / jlb.0113021 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
95. Koch S, Kucharzik T, Heidemann J, Nusrat A, Luegering A. Investigación del papel de los monocitos CD16 + proinflamatorios en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Clin Exp Immunol.* . (2010) 161 : 332–41. 10.1111 / j.1365-2249.2010.04177.x [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
96. Smith AM, Rahman FZ, Hayee B, Graham SJ, Marks DJ, Sewell GW, et al. . La secreción alterada de citocinas de los macrófagos es la base de la inflamación aguda alterada y el aclaramiento bacteriano en la enfermedad de Crohn . *J Exp Med.* . (2009) 206 : 1883–97. 10.1084 / jem.20091233 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
97. Goldstein JI, Kominsky DJ, Jacobson N, Bowers B, Regalia K, Austin GL, et al. . Expresión y función defectuosas del receptor de GM-CSF de leucocitos (CD116) en la enfermedad inflamatoria intestinal . *Gastroenterología* . (2011) 141 : 208–16. 10.1053 / j.gastro.2011.03.060 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Bouma G, Strober W. La base inmunológica y genética de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Nat Rev Immunol.* . (2003) 3 : 521–33. 10.1038 / nri1132 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
99. Zhu W, Yu J, Nie Y, Shi X, Liu Y, Li F, et al. . Disequilibrium of M1 and M2 macrophages correlates with the development of experimental inflammatory bowel diseases. *Immunol Invest.* . (2014) 43:638–52. 10.3109/08820139.2014.909456 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Bailey JR, Bland PW, Tarlton JF, Peters I, Moorgheen M, Sylvester PA, et al. . IL-13 promueve la acumulación de colágeno en la fibrosis de la enfermedad de Crohn mediante la regulación a la baja de la síntesis de MMP de fibroblastos: ¿un papel para las células linfoides innatas? *PLoS ONE* . (2012) 7 : e52332. 10.1371 /

journal.pone.0052332 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

101. Cosin-Roger J, Ortiz-Masia D, Calatayud S, Hernandez C, Alvarez A, Hinojosa J, et al. . M2 macrophages activate WNT signaling pathway in epithelial cells: relevance in ulcerative colitis. *PLoS ONE*. (2013) 8:e78128. 10.1371/journal.pone.0078128 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Shi X, Qian T, Li M, Chen F, Chen Y, Hao F. Baja expresión aberrante de A20 en monocitos LES estimulados por factor de necrosis tumoral alfa media la respuesta inflamatoria sostenida NF-kappaB . *Immunol Invest* . (2015) 44 : 497–508. 10.3109 / 08820139.2015.1037957 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
103. Zhang H, Fu R, Guo C, Huang Y, Wang H, Wang S, et al. . Los anticuerpos anti-dsDNA se unen a TLR4 y activan el inflamasoma NLRP3 en los monocitos / macrófagos del lupus . *J Transl Med* . (2016) 14 : 156. 10.1186 / s12967-016-0911-z [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
104. Burbano C, Villar-Vesga J, Orejuela J, Muñoz C, Vanegas A, Vasquez G, et al. . Posible participación de micropartículas derivadas de plaquetas y micropartículas que forman inmunocomplejos durante la activación de monocitos en pacientes con lupus eritematoso sistémico . *Front Immunol* . (2018) 9 : 322. 10.3389 / firimu.2018.00322 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
105. Lopez P, Scheel-Toellner D, Rodriguez-Carrio J, Caminal-Montero L, Gordon C, Suarez A. Expresión y movilización del estimulador de linfocitos B inducidos por interferón alfa en monocitos de lupus erythematosus sanos y sistémicos . *Reumatología* . (2014) 53 : 2249–58. 10.1093 / reumatología / keu249 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Thanei S, Trendelenburg M. Los autoanticuerpos anti-C1q de pacientes con lupus eritematoso sistémico inducen un fenotipo proinflamatorio en macrófagos . *J Immunol* . (2016) 196 : 2063–74. 10.4049 / jimmunol.1501659 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
107. Lu M, Yu S, Xu W, Gao B, Xiong S. HMGB1 promueve el lupus eritematoso sistémico al mejorar la respuesta inflamatoria de los macrófagos . *J Immunol Res* . (2015) 2015 : 946748. 10.1155 / 2015/946748 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
108. Roberts AW, Lee BL, Deguine J, John S, Shlomchik MJ, Barton GM. Los macrófagos residentes en tejidos se programan localmente para la eliminación silenciosa de células apoptóticas . *La inmunidad* . (2017) 47 : 913–27 e6. 10.1016 / j.immuni.2017.10.006 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Wermeling F, Chen Y, Pikkarainen T, Scheynius A, Winqvist O, Izui S, et al. . Class A scavenger receptors regulate tolerance against apoptotic cells, and autoantibodies against these receptors are predictive of systemic lupus. *J Exp Med* . (2007) 204:2259–65. 10.1084/jem.20070600 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

110. Oxer DS, Godoy LC, Borba E, Lima-Salgado T, Passos LA, Laurindo I, et al. PPAR gamma expression is increased in systemic lupus erythematosus patients and represses CD40/CD40L signaling pathway. *Lupus*. (2011) 20:575–87. 10.1177/0961203310392419 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Liu J, Berthier CC, Kahlenberg JM. Actividad inflamasoma mejorada en el lupus eritematoso sistémico es mediado a través de tipo I induce interferón-up-regulación de interferón factor regulador 1. *Arthritis reumatol*. (2017) 69 : 1840–9. 10.1002/art.40166 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
112. Aringer M, Feierl E, Steiner G, Stummvoll GH, Hofler E, Steiner CW, et al. TNF bioactivo aumentado en el lupus eritematoso sistémico humano: asociaciones con la muerte celular. *Lupus*. (2002) 11 : 102–8. 10.1191 / 0961203302lu160oa [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Sharif MN, Tassiulas I, Hu Y, Mecklenbrauker I, Tarakhovsky A, Ivashkiv LB. El cebado de IFN-alfa da como resultado una ganancia de función proinflamatoria por IL-10: implicaciones para la patogénesis del lupus eritematoso sistémico. *J Immunol*. (2004) 172 : 6476–81. 10.4049 / jimmunol.172.10.6476 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
114. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, Rogberg S, Klareskog L, Lundberg I. Producción de citocinas, niveles séricos y actividad de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico. *Clin Exp Rheumatol*. (2000) 18 : 565–70. [PubMed] [Google Académico]
115. Yang CA, Huang ST, Chiang BL. Activación diferencial dependiente del sexo de los inflamasomas NLRP3 y AIM2 en macrófagos de LES. *Reumatología*. (2015) 54 : 324–31. 10.1093 / reumatología / keu318 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
116. Yamamoto T, Eckes B, Hartmann K, Krieg T. Expresión de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 en la piel lesionada de la esclerosis sistémica. *J Dermatol Sci*. (2001) 26 : 133–9. 10.1016 / S0923-1811 (00) 00169-9 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
117. Cho JS, Fang TC, Reynolds TL, Sofia DJ, Hamann S, Burkly LC. PDGF-BB promueve alteraciones vasculares dependientes de IFN tipo I y reclutamiento de monocitos en un modelo de fibrosis dérmica. *Más uno*. (2016) 11 : e0162758. 10.1371 / journal.pone.0162758 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Hasegawa M, Sato S, Echigo T, Hamaguchi Y, Yasui M, Takehara K. Up regulado la expresión de fractalkine / CX3CL1 y CX3CR1 en pacientes con esclerosis sistémica. *Ann Rheum Dis*. (2005) 64 : 21–8. 10.1136 / ard.2003.018705 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Selvi E, Tripodi SA, Catenaccio M, Lorenzini S, Chindamo D, Manganelli S, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. (2003) 62:460–4. 10.1136/ard.62.5.460 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Ciechomska M, O'Reilly S, Przyborski S, Oakley F, Bogunia-Kubik K, van Laar JM. Histone demethylation and toll-like receptor 8-dependent cross-talk in monocytes

promotes transdifferentiation of fibroblasts in systemic sclerosis via Fra-2. *Arthritis Rheumatol.* (2016) 68:1493–504. 10.1002/art.39602 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

121. Reich N, Maurer B, Akhmetshina A, Venalis P, Dees C, Zerr P, et al. . El factor de transcripción Fra-2 regula la producción de matriz extracelular en la esclerosis sistémica . *Arthritis Rheum.* (2010) 62 : 280–90. 10.1002 / art.25056 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
122. Trojanowska M. Papel de PDGF en enfermedades fibróticas y esclerosis sistémica . *Reumatología.* (2008) 47 (Supl. 5): v2–4. 10.1093 / reumatología / ken265 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
123. Carvalheiro T, Horta S, van Roon JAG, Santiago M, Salvador MJ, Trindade H, et al. . Aumento de la frecuencia de monocitos productores de CXCL10, CXCL8 y CCL4 circulantes y de células dendríticas mieloides que expresan Siglec-3 en pacientes con esclerosis sistémica . *Inflamm Res.* (2018) 67 : 169–77. 10.1007 / s00011-017-1106-7 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Taniguchi T, Miyagawa T, Toyama S, Yamashita T, Nakamura K, Saigusa R, et al. . El CXCL13 producido por macrófagos debido a la deficiencia de Fli1 puede contribuir al desarrollo de fibrosis tisular, vasculopatía y activación inmune en la esclerosis sistémica . *Exp Dermatol.* (2018) 27 : 1030–7. 10.1111 / exd.13724 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
125. Masuda A, Yasuoka H, Satoh T, Okazaki Y, Yamaguchi Y, Kuwana M. Versican se regula al alza en los monocitos circulantes en pacientes con esclerosis sistémica y amplifica un bucle patógeno mediado por CCL2 . *Arthritis Res Ther.* (2013) 15 : R74. 10.1186 / ar4251 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
126. Ciechomska M, Huigens CA, Hugle T, Stanly T, Gessner A, Griffiths B, et al. . Producción mejorada de TIMP-1 profibrótico mediada por receptor tipo Toll en monocitos de pacientes con esclerosis sistémica: papel de los factores séricos . *Ann Rheum Dis.* (2013) 72 : 1382–9. 10.1136 / annrheumdis-2012-201958 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Rhys HI, Dell'Accio F, Pitzalis C, Moore A, Norling LV, Perretti M. Las microvesículas de neutrófilos del control sano y los pacientes con artritis reumatoide previenen la activación inflamatoria de los macrófagos . *EBioMedicine.* (2018) 29 : 60–9. 10.1016 / j.ebiom.2018.02.003 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
128. Tsai CH, Liu SC, Wang YH, Su CM, Huang CC, Hsu CJ, Tang CH. Osteopontin inhibition of miR-129-3p enhances IL-17 expression and monocyte migration in rheumatoid arthritis. *Biochim Biophys Acta.* (2017) 1861:15–22. 10.1016/j.bbagen.2016.11.015 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Rajasekhar M, Olsson AM, Steel KJ, Georgouli M, Ranasinghe U, Brender Read C, et al. . MicroRNA-155 contributes to enhanced resistance to apoptosis in monocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* (2017) 79:53–62. 10.1016/j.jaut.2017.01.002 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

130. Darrieutort-Laffite C, Boutet MA, Chatelais M, Brion R, Blanchard F, Heymann D, et al. . IL-1beta and TNFalpha promote monocyte viability through the induction of GM-CSF expression by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Mediat Inflamm.* (2014) 2014:241840. 10.1155/2014/241840 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. Choi S, You S, Kim D, Choi SY, Kwon HM, Kim HS, et al. . Transcription factor NFAT5 promotes macrophage survival in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* (2017) 127:954–69. 10.1172/JCI87880 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
132. Littlewood-Evans A, Sarret S, Apfel V, Loesle P, Dawson J, Zhang J, et al. . GPR91 detecta el succinato extracelular liberado por macrófagos inflamatorios y exacerba la artritis reumatoide. *J Exp Med.* (2016) 213 : 1655–62. 10.1084/jem.20160061 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
133. Asquith DL, Ballantine LE, Nijjar JS, Makdasy MK, Patel S, Wright PB, et al. . La vía del receptor X del hígado está altamente regulada al alza en los macrófagos sinoviales de la artritis reumatoide y potencia la liberación de citocinas impulsada por TLR. *Ann Rheum Dis.* (2013) 72 : 2024–31. 10.1136/annrheumdis-2012-202872 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
134. Lin NY, Beyer C, Giessl A, Kireva T, Scholtysek C, Uderhardt S, et al. La autofagia regula la destrucción articular mediada por TNF alfa en la artritis experimental. *Ann Rheum Dis.* (2013) 72 : 761–8. 10.1136/annrheumdis-2012-201671 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
135. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, et al. . Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J.* (1991) 10:4025–31. 10.1002/j.1460-2075.1991.tb04978.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
136. Scott BB, Weisbrot LM, Greenwood JD, Bogoch ER, Paige CJ, Keystone EC. Fibroblastos sinovial de artritis reumatoide y línea celular de macrófagos / monocitos U937 interacción en la degradación del cartílago. *Arthritis Rheum.* (1997) 40 : 490–8. 10.1002/art.1780400315 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
137. Moreno M, Bannerman P, Ma J, Guo F, Miers L, Soulka AM, et al. . La ablación condicional de CCL2 astrogial suprime la acumulación de macrófagos M1 en el SNC y conserva los axones en ratones con el péptido MOG EAE. *J Neurosci.* (2014) 34 : 8175–85. 10.1523/JNEUROSCI.1137-14.2014 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
138. Vogel DY, Kooij G, Heijnen PD, Breur M, Peferoen LA, van der Valk P, et al. . GM-CSF promueve la migración de monocitos humanos a través de la barrera hematoencefálica. *Eur J Immunol.* (2015) 45 : 1808-19. 10.1002/eji.201444960 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
139. Imitola J, Rasouli J, Watanabe F, Mahajan K, Sharan AD, Cricic B, et al. . Expresión elevada del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos en lesiones de esclerosis múltiple. *J Neuroimmunol.* (2018) 317 : 45–

54. 10.1016 / j.jneuroim.2017.12.017 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
140. Bsibsi M, Peferoen LAN, Holtman IR, Nacken PJ, Gerritsen WH, Witte ME, et al. . La desmielinización durante la esclerosis múltiple se asocia con la activación combinada de microglia / macrófagos por IFN-gamma y alfa B-cristalina . *Acta Neuropathol* . (2014) 128 : 215–29. 10.1007 / s00401-014-1317-8 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
141. Jiang W, Li D, Han R, Zhang C, Jin WN, Wood K, et al. . Las células NK productoras de acetilcolina atenúan la inflamación del SNC mediante la modulación de los monocitos / macrófagos infiltrantes . *Proc Natl Acad Sci USA*. (2017) 114 : E6202–11. 10.1073 / pnas.1705491114 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Christophi GP, Panos M, Hudson CA, Christophi RL, Gruber RC, Mersich AT, et al. . Los macrófagos de los pacientes con esclerosis múltiple muestran una expresión deficiente de SHP-1 y un fenotipo inflamatorio mejorado . *Lab Invest*. (2009) 89 : 742–59. 10.1038 / labinvest.2009.32 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
143. Shi H, Sheng B, Zhang C, Nayak L, Lin Z, Jain MK y otros. . La deficiencia del factor 2 tipo Kruppel mieloide exacerba la disfunción neurológica y la neuroinflamación en un modelo murino de esclerosis múltiple . *J Neuroimmunol* . (2014) 274 : 234–9. 10.1016 / j.jneuroim.2014.06.023 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
144. Inoue M, Williams KL, Gunn MD, Shinohara ML. El inflamasoma NLRP3 induce la migración de células inmunes quimiotácticas al SNC en la encefalomielitis autoinmune experimental . *Proc Natl Acad Sci USA* . (2012) 109 : 10480–5. 10.1073 / pnas.1201836109 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Zhang H, Bi J, Yi H, Fan T, Ruan Q, Cai L, et al. . Silenciar c-Rel en macrófagos amortigua las respuestas inmunes Th1 y Th17 y alivia la encefalomielitis autoinmune experimental en ratones . *Immunol Cell Biol* . (2017) 95 : 593–600. 10.1038 / icb.2017.11 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
146. Holz K, Prinz M, Brendecke SM, Holscher A, Deng F, Mitrucker HW, et al. . Differing outcome of experimental autoimmune encephalitis in macrophage/neutrophil- and T cell-specific gp130-deficient mice. *Front Immunol*. (2018) 9:836. 10.3389/fimmu.2018.00836 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Wang LM, Zhang Y, Li X, Zhang ML, Zhu L, Zhang GX, et al. . Nr4a1 plays a crucial modulatory role in Th1/Th17 cell responses and CNS autoimmunity. *Brain Behav Immun*. (2018) 68:44–55. 10.1016/j.bbi.2017.09.015 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Oleszak EL, Zaczynska E, Bhattacharjee M, Butunoi C, Legido A, Katsetos CD. La óxido nítrico sintasa inducible y la nitrotirosina se encuentran en monocitos / macrófagos y / o astrocitos en la esclerosis múltiple aguda, pero no en la crónica . *Clin Diagn Lab Immunol* . (1998) 5 : 438–45. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

149. Hill KE, Zollinger LV, Watt HE, Carlson NG, Rose JW. Óxido nítrico sintasa inducible en placas de esclerosis múltiple activa crónica: distribución, expresión celular y asociación con daño de la mielina . *J Neuroimmunol* . (2004) 151 : 171–9. 10.1016/j.jneuroim.2004.02.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
150. Giacomini E, Severa M, Rizzo F, Mechelli R, Annibali V, Ristori G, et al. . La terapia con IFN-beta modula la diafonía de células B y monocitos a través de TLR7 en pacientes con esclerosis múltiple . *Eur J Immunol* . (2013) 43 : 1963–72. 10.1002/eji.201243212 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
151. Martin AP, Rankin S, Pitchford S, Charo IF, Furtado GC, Lira SA. El aumento de la expresión de CCL2 en células productoras de insulina de ratones transgénicos promueve la movilización de células mieloídes de la médula ósea, insulitis marcada y diabetes . *Diabetes* . (2008) 57 : 3025–33. 10.2337/db08-0625 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
152. Sánchez-Zamora YI, Juárez-Avelar I, Vázquez-Mendoza A, Hiriart M, Rodríguez-Sosa M. La respuesta alterada de macrófagos y células dendríticas en ratones Mif -/- revela un papel de Mif para la respuesta inflamatoria-Th1 en el tipo 1 diabetes . *J Diabetes Res* . (2016) 2016 : 7053963. 10.1155/2016/7053963 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
153. Bojunga J, Kusterer K, Bacher M, Kurek R, Usadel KH, Renneberg H. Factor inhibidor de la migración de macrófagos y desarrollo de diabetes tipo 1 en ratones diabéticos no obesos . *Cytokine* . (2003) 21 : 179–86. 10.1016/S1043-4666(03)00076-0 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
154. Stosic-Grujicic S, Stojanovic I, Maksimovic-Ivanic D, Momcilovic M, Popadic D, Harhaji L, et al. . El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) es necesario para la progresión de la diabetes mellitus autoinmune . *J Cell Physiol* . (2008) 215 : 665–75. 10.1002/jcp.21346 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
155. Garrigan E, Belkin NS, Alexander JJ, Han Z, Seydel F, Carter J, et al. . Persistent STAT5 phosphorylation and epigenetic dysregulation of GM-CSF and PGS2/COX2 expression in Type 1 diabetic human monocytes. *PLoS ONE* . (2013) 8:e76919. 10.1371/journal.pone.0076919 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
156. Jain SK, Kannan K, Lim G, Matthews-Greer J, McVie R, Bocchini JA Jr. Elevated blood interleukin-6 levels in hyperketonemic type 1 diabetic patients and secretion by acetoacetate-treated cultured U937 monocytes. *Diabetes Care* . (2003) 26:2139–43. 10.2337/diacare.26.7.2139 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
157. Rains JL, Jain SK. Hyperketonemia increases monocyte adhesion to endothelial cells and is mediated by LFA-1 expression in monocytes and ICAM-1 expression in endothelial cells. *Am J Physiol* . (2011) 301:E298–306. 10.1152/ajpendo.00038.2011 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
158. Bouma G, Lam-Tse WK, Wierenga-Wolf AF, Drexhage HA, Versnel MA. Increased serum levels of MRP-8/14 in type 1 diabetes induce an increased expression of CD11b and an enhanced adhesion of circulating monocytes to fibronectin. *Diabetes* . (2004) 53:1979–86. 10.2337/diabetes.53.8.1979 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

159. Kanter JE, Kramer F, Barnhart S, Averill MM, Vivekanandan-Giri A, Vickery T, et al. . Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2012) 109:E715–24. 10.1073/pnas.1111600109 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
160. Isse K, Harada K, Zen Y, Kamihira T, Shimoda S, Harada M, et al. . Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts. *Hepatology*. (2005) 41:506–16. 10.1002/hep.20582 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
161. Reuveni D, Gore Y, Leung SC, Lichter Y, Moshkovits I, Kaminitz A, et al. . The critical role of chemokine (C-C Motif) receptor 2-positive monocytes in autoimmune cholangitis. *Front Immunol*. (2018) 9:1852. 10.3389/fimmu.2018.01852 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
162. Harada K, Shimoda S, Ikeda H, Chiba M, Hsu M, Sato Y, et al. . Importancia de las células de Langerhans periductal y la proteína inflamatoria de macrófagos derivada de células epiteliales biliares 3 alfa en la patogenia de la cirrosis biliar primaria . *Int. De hígado* (2011) 31 : 245–53. 10.1111 / j.1478-3231.2010.02367.x [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
163. Harada K, Ozaki S, Sudo Y, Tsuneyama K, Ohta H, Nakanuma Y. La osteopontina participa en la formación de granuloma epitelioide y lesión del conducto biliar en la cirrosis biliar primaria . *Pathol Int* . (2003) 53 : 8-17. 10.1046 / j.1440-1827.2003.01426.x [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
164. Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Coppel RL, Mackay IR, et al. . Apótopos y especificidad biliar de la cirrosis biliar primaria . *Hepatología* . (2009) 49 : 871–9. 10.1002 / hep.22736 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
165. Qin B, Wei T, Wang L, Ma N, Tang Q, Liang Y, et al. . La disminución de la expresión de TIPE2 contribuye a la hiperreactividad de los monocitos a los ligandos del receptor tipo Toll en la cirrosis biliar primaria . *J Gastroenterol Hepatol* . (2016) 31 : 1177–83. 10.1111 / jgh.13251 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
166. Tomiyama T, Yang GX, Zhao M, Zhang W, Tanaka H, Wang J, et al. . Modulación de moléculas coestimuladoras mediante exosomas circulantes en la cirrosis biliar primaria . *Cell Mol Immunol* . (2017) 14 : 276–84. 10.1038 / cmi.2015.86 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
167. Tian J, Yang G, Chen HY, Hsu DK, Tomilov A, Olson KA, et al. . La galectina-3 regula la activación del inflamasoma en la lesión hepática colestásica . *FASEB J* . (2016) 30 : 4202-13. 10.1096 / fj.201600392RR [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
168. Aota K, Yamanoi T, Kani K, Nakashiro KI, Ishimaru N, Azuma M. Correlación inversa entre el número de macrófagos CXCR3 (+) y la gravedad de las lesiones inflamatorias en las glándulas salivales del síndrome de Sjogren: un estudio piloto . *J Oral Pathol Med* . (2018) 47 : 710–8. 10.1111 / jop.12756 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

169. Vakrakou AG, Boiu S, Ziakas PD, Xingi E, Boleti H, Manoussakis MN. Activación sistémica del inflamasoma NLRP3 en pacientes con síndrome de Sjogren primario severo alimentado por acumulaciones de ADN inflamagénico . *J Autoimmun* . (2018) 91 : 23–33. 10.1016 / j.jaut.2018.02.010 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
170. Williams AE, Choi K, Chan AL, Lee YJ, Reeves WH, Bubb MR, et al. . Los microARN asociados al síndrome de Sjogren en los monocitos CD14 (+) revelan la señalización de TGFbeta dirigida . *Arthritis Res Ther* . (2016) 18 : 95. 10.1186 / s13075-016-0987-0 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Ushio A, Arakaki R, Otsuka K, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, et al. . Los macrófagos residentes productores de CCL22 mejoran la respuesta de las células T en el síndrome de Sjogren . *Front Immunol* . (2018) 9 : 2594. 10.3389 / fimmu.2018.02594 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Yoshimoto K, Tanaka M, Kojima M, Setoyama Y, Kameda H, Suzuki K, et al. . Los mecanismos reguladores para la producción de BAFF e IL-6 están alterados en los monocitos de pacientes con síndrome de Sjogren primario . *Arthritis Res Ther* . (2011) 13 : R170. 10.1186 / ar3493 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
173. Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, van de Merwe JP, van Daele PL, Dalm VA, et al. . Prevalencia de la firma del interferón tipo I en monocitos CD14 de pacientes con síndrome de Sjogren y asociación con la actividad de la enfermedad y la expresión del gen BAFF . *Ann Rheum Dis* . (2013) 72 : 728–35. 10.1136 / annrheumdis-2012-201381 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Jelinkova L, Tuckova L, Cinova J, Flegelova Z, Tlaskalova-Hogenova H. La gliadina estimula a los monocitos humanos a la producción de IL-8 y TNF-alfa a través de un mecanismo que implica NF-kappaB . *FEBS Lett* . (2004) 571 : 81–5. 10.1016 / j.febslet.2004.06.057 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
175. Harris KM, Fasano A, Mann DL. Los monocitos diferenciados con IL-15 apoyan las respuestas Th17 y Th1 a la gliadina de trigo: implicaciones para la enfermedad celíaca . *Clin Immunol* . (2010) 135 : 430–9. 10.1016 / j.clim.2010.01.003 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Thomas KE, Sapone A, Fasano A, Vogel SN. La estimulación por gliadina de la expresión génica inflamatoria de macrófagos murinos y la permeabilidad intestinal son dependientes de MyD88: papel de la respuesta inmune innata en la enfermedad celíaca . *J Immunol* . (2006) 176 : 2512–21. 10.4049 / jimmunol.176.4.2512 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
177. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. . Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* . (2012) 209:2395–408. 10.1084/jem.20102660 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, et al. . En la enfermedad celíaca, un subconjunto de autoanticuerpos contra la transglutaminasa se une al receptor tipo Toll 4 e induce la activación de los monocitos . *PLoS*

Med . (2006) 3 : 1637–53. 10.1371 / journal.pmed.0030358 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

179. Palova-Jelinkova L, Danova K, Drasarova H, Dvorak M, Funda DP, Fundova P, et al. . La digestión con pepsina de la fracción de gliadina de trigo aumenta la producción de IL-1beta a través de la vía de señalización TLR4 / MyD88 / TRIF / MAPK / NF-kappaB y una activación del inflamasoma NLRP3 . *PLoS ONE* . (2013) 8 : e62426. 10.1371 / journal.pone.0062426 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Castellanos-Rubio A, Kratchmarov R, Sebastian M, García-Etxebarria K, García L, Irastorza I, et al. Forma citoplásmica de Carlr lncRNA facilita la expresión de genes inflamatorios en la activación de NF-kappa B . *J Immunol* . (2017) 199 : 581–8. 10.4049 / jimmunol.1700023 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
181. Frisullo G, Nociti V, Iorio R, Patanella AK, Plantone D, Bianco A, et al. . Expresión de T-bet y pSTAT-1 en PBMC de pacientes con enfermedad celíaca: nuevos marcadores de actividad de la enfermedad . *Clin Exp Immunol* . (2009) 158 : 106-14. 10.1111 / j.1365-2249.2009.03999.x [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Chrobok NL, Sestito C, Wilhelmus MM, Drukarch B, van Dam AM. ¿La transglutaminasa tisular derivada de monocitos y macrófagos está involucrada en procesos inflamatorios? *Aminoácidos* . (2017) 49 : 441–52. 10.1007 / s00726-016-2334-9 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Brynychova V, Vaclavikova R, Hlavac V, Trnkova M, Kozevnikovova R, Mrhalova M, et al. La regulación a la baja de miR-195 y miR-497 en el carcinoma luminal de mama se asocia con tumores de alto grado, expresión de HER2 y subtipo luminal B, pero no con la presencia de metástasis de LN en pacientes . *Febs Open Bio* . (2018) 8 : 303. [[Google Académico](#)]
184. Harris KM, Fasano A, Mann DL. Vanguardia: IL-1 controla la respuesta de IL-23 inducida por la gliadina, el agente etiológico de la enfermedad celíaca . *J Immunol* . (2008) 181 : 4457–60. 10.4049 / jimmunol.181.7.4457 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
185. Seo DH, Che X, Kwak MS, Kim S, Kim JH, Ma HW, et al. . Interleukin-33 regulates intestinal inflammation by modulating macrophages in inflammatory bowel disease. *Sci Rep* . (2017) 7:851. 10.1038/s41598-017-00840-2 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Mitsuhashi S, Feldbrugge L, Csizmadia E, Mitsuhashi M, Robson SC, Moss AC. Las vesículas extracelulares luminales (VE) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) exhiben efectos proinflamatorios sobre las células epiteliales y los macrófagos . *Inflamm Intestinal Dis* . (2016) 22 : 1587–95. 10.1097 / MIB.0000000000000840 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Kanai T, Mikami Y, Hayashi A. Un gran avance en probióticos: *Clostridium butyricum* regula la homeostasis intestinal y la respuesta antiinflamatoria en la enfermedad inflamatoria intestinal . *J Gastroenterol* . (2015) 50 : 928–39. 10.1007 / s00535-015-1084-x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

188. Wendelsdorf K, Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Eubank S. Modelo de inflamación del colon: mecanismos inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal . *J Theor Biol* . (2010) 264 : 1225–39. 10.1016 / j.jtbi.2010.03.027 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
189. Hontecillas R, Horne WT, Climent M, Guri AJ, Evans C, Zhang Y, et al. . Mecanismos inmunorreguladores de PPAR-gamma de macrófagos en ratones con enfermedad inflamatoria intestinal experimental . *Immunol de las mucosas* . (2011) 4 : 304-13. 10.1038 / mi.2010.75 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Liu R, Tang A, Wang X, Chen X, Zhao L, Xiao Z, et al. . La inhibición de lncRNA NEAT1 suprime la respuesta inflamatoria en la EII al modular la barrera epitelial intestinal y mediante la polarización de macrófagos mediada por exosomas . *Int J Mol Med* . (2018) 42 : 2903-13. 10.3892 / ijmm.2018.3829 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
191. Kamada N, Hisamatsu T, Honda H, Kobayashi T, Chinen H, Takayama T, et al. . TL1A producido por macrófagos de la lámina propia induce respuestas inmunes Th1 y Th17 en cooperación con IL-23 en pacientes con enfermedad de Crohn . *Inflamm Intestinal Dis* . (2010) 16 : 568–75. 10.1002 / ibd.21124 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
192. Ogino T, Nishimura J, Barman S, Kayama H, Uematsu S, Okuzaki D, et al. . Aumento de la actividad inductora de Th17 de células mieloides bajas CD14 + CD163 en la lámina propia intestinal de pacientes con enfermedad de Crohn . *Gastroenterología* . (2013) 145 : 1380–91 e1. 10.1053 / j.gastro.2013.08.049 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
193. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, et al. . Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest*. (2008) 118:2269–80.
10.1172/JCI34610 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Kamada N, Hisamatsu T, Honda H, Kobayashi T, Chinen H, Kitazume MT, et al. . Los macrófagos humanos CD14 + en la lámina propia intestinal exhiben una potente capacidad de presentación de antígenos . *J Immunol*. (2009) 183 : 1724–31. 10.4049 / jimmunol.0804369 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
195. Liu Z, Yadav PK, Xu X, Su J, Chen C, Tang M, et al. . El aumento de la expresión de IL-23 en la enfermedad inflamatoria intestinal promueve la citotoxicidad y las respuestas inflamatorias de los linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia . *J Leukoc Biol* . (2011) 89 : 597–606. 10.1189 / jlb.0810456 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
196. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. . IL23 regula de manera diferencial el equilibrio Th1 / Th17 en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn . *Gut* . (2008) 57 : 1682–9. 10.1136 / gut.2007.135053 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
197. Globig AM, Hennecke N, Martin B, Seidl M, Ruf G, Hasselblatt P, et al. . El perfil completo de células T auxiliares intestinales revela la acumulación específica de células T CD4 + coproductoras de IFN-gamma + IL-17 + en la enfermedad inflamatoria

- intestinal activa . *Inflamm Intestinal Dis* . (2014) 20 : 2321–9. 10.1097 / MIB.0000000000000210 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
198. Liu L, Dong Y, Ye M, Jin S, Yang J, Joosse ME, et al. . El papel patógeno de la activación del inflamasoma NLRP3 en las enfermedades inflamatorias intestinales de ratones y humanos. *J Crohns Colitis*. (2017) 11:737–50. 10.1093/ecco-jcc/jjw219 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
199. Bengtsson AA, Sturfelt G, Gullstrand B, Truedsson L. Inducción de apoptosis en monocitos y linfocitos por suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico: ¿un mecanismo adicional para aumentar la carga de autoantígenos? *Clin Exp Immunol*. (2004) 135:535–43. 10.1111/j.1365-2249.2003.02386.x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
200. Chalmers SA, Chitu V, Herlitz LC, Sahu R, Stanley ER, Puttermann C. El agotamiento de macrófagos mejora la nefritis inducida por anticuerpos patógenos . *J Autoimmun*. (2015) 57:42–52. 10.1016/j.jaut.2014.11.007 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
201. Malkiel S, Barlev AN, Atisha-Fregoso Y, Suurmond J, Diamond B. Vías de diferenciación de células plasmáticas en el lupus eritematoso sistémico . *Front Immunol* . (2018) 9 : 427. 10.3389 / fimmu.2018.00427 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
202. Harigai M, Hara M, Fukasawa C, Nakazawa S, Kawaguchi Y, Kamatani N, et al. . Respuesta de las células B de sangre periférica al ligando CD40 recombinante en pacientes con lupus eritematoso sistémico . *Lupus* . (1999) 8 : 227–33. 10.1191 / 096120399678847678 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
203. Higuchi T, Aiba Y, Nomura T, Matsuda J, Mochida K, Suzuki M, et al. . Vanguardia: la expresión ectópica del ligando CD40 en las células B induce una enfermedad autoinmune similar al lupus . *J Immunol*. (2002) 168 : 9-12. 10.4049 / jimmunol.168.1.9 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
204. Wang X, Huang W, Schiffer LE, Mihara M, Akkerman A, Hiromatsu K, et al. . Efectos del tratamiento anti-CD154 sobre las células B en el lupus eritematoso sistémico murino . *Arthritis Rheum* . (2003) 48 : 495–506. 10.1002 / art.10929 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
205. Ronchetti S, Migliorati G, Bruscoli S, Riccardi C. Definición del papel de los glucocorticoides en la inflamación . *Clin Sci* . (2018) 132:1529–43. 10.1042/CS20171505 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
206. Macauley MS, Crocker PR, Paulson JC. Regulación de la función de las células inmunes en la enfermedad mediada por Siglec . *Nat Rev Immunol*. (2014) 14 : 653–66. 10.1038 / nri3737 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
207. Ren Y, Tang J, Mok MY, Chan AW, Wu A, Lau CS. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. (2003) 48:2888–97. 10.1002/art.11237 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
208. Summers SA, Hoi A, Steinmetz OM, O'Sullivan KM, Ooi JD, Odobasic D, et al. . TLR9 y TLR4 son necesarios para el desarrollo de autoinmunidad y nefritis lúpica

- en la nefropatía por pristano. *J Autoimmun.* (2010) 35:291–8. 10.1016/j.aut.2010.05.004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
209. Frank MM, Hamburger MI, Lawley TJ, Kimberly RP, Plotz PH. Función del receptor Fc del sistema reticuloendotelial defectuoso en el lupus eritematoso sistémico. *N Engl J Med.* (1979) 300:518–23. 10.1056/NEJM197903083001002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
210. Dijstelbloem HM, Bijl M, Fijnheer R, Scheepers RH, Oost WW, Jansen MD, et al. . Fcgamma receptor polymorphisms in systemic lupus erythematosus: association with disease and *in vivo* clearance of immune complexes. *Arthritis Rheum.* (2000) 43:2793–800. 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2793::AID-ANR20>;3.0.CO;2-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
211. Salmon JE, Millard S, Schachter LA, Arnett FC, Ginzler EM, Gourley MF y col. . Los alelos Fc gamma RIIA son factores de riesgo hereditarios de nefritis lúpica en afroamericanos . *J Clin Invest.* (1996) 97 : 1348–54. 10.1172 / JCI118552 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
212. Labonte AC, Kegerreis B, Geraci NS, Bachali P, Madamanchi S, Robl R, et al. . Identificación de alteraciones en la activación de macrófagos asociadas con la actividad de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico . *PLoS ONE* . (2018) 13 : e0208132. 10.1371 / journal.pone.0208132 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
213. Liu AC, Yang Y, Li MT, Jia Y, Chen S, Ye S, et al. . Síndrome de activación de macrófagos en el lupus eritematoso sistémico: un estudio multicéntrico de casos y controles en China . *Clin Rheumatol.* (2018) 37 : 93–100. 10.1007 / s10067-017-3625-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
214. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* (2017) 15:5. 10.1186/s12969-016-0130-4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
215. Becker-Merok A, Eilertsen GO, Nossent JC. Los niveles de factor de crecimiento transformante beta son bajos en pacientes con lupus eritematoso sistémico con enfermedad activa . *J Rheumatol.* (2010) 37 : 2039–45. 10.3899 / jrheum.100180 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
216. Li F, Yang Y, Zhu X, Huang L, Xu J. Macrophage polarization modulates development of systemic lupus erythematosus. *Cell Physiol Biochem.* (2015) 37:1279–88. 10.1159/000430251 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
217. Mohammadi S, Saghaeian-Jazi M, Sedighi S, Memarian A. Inmunomodulación en el lupus eritematoso sistémico: inducción de la población M2 en macrófagos derivados de monocitos por pioglitazona . *Lupus.* (2017) 26:1318–27. 10.1177/0961203317701842 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
218. Bussolati B, Rollino C, Mariano F, Quarello F, Camussi G. IL-10 estimula la producción de factor activador de plaquetas por monocitos de pacientes con lupus eritematoso sistémico activo (LES) . *Clin Exp Immunol.* (2000) 122 : 471–6. 10.1046 / j.1365-2249.2000.01392.x [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

219. Llorente L, Richaud-Patin Y, García-Padilla C, Claret E, Jakez-Ocampo J, Cardiel MH, et al. . Efectos clínicos y biológicos de la administración de anticuerpos monoclonales anti-interleucina-10 en el lupus eritematoso sistémico . *Arthritis Rheum* . (2000)43:1790–800. 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1790::AID-ANR15>3.0.CO;2-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
220. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Justificación del bloqueo de la interleucina-6 en el lupus eritematoso sistémico . *Lupus* . (2004) 13 : 339–43. 10.1191 / 0961203304lu1023oa [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
221. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, et al. . Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. (2010) 62:542–52. 10.1002/art.27221 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
222. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum*. (2004) 50:3161–9. 10.1002/art.20576 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
223. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, Graninger WB, Voll RE, Rath E, et al. . Eventos adversos y eficacia del bloqueo del TNF-alfa con infliximab en pacientes con lupus eritematoso sistémico: seguimiento a largo plazo de 13 pacientes . *Reumatología* . (2009) 48 : 1451–4. 10.1093 / reumatología / kep270 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
224. Sahu R, Bethunaickan R, Singh S, Davidson A. Estructura y función de macrófagos renales y células dendríticas de ratones propensos al lupus . *Arthritis reumatol* . (2014) 66 : 1596–607. 10.1002 / art.38410 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
225. Mohammadi S, Saghaean-Jazi M, Sedighi S, Memarian A. El valproato de sodio modula la respuesta inmune mediante la activación alternativa de macrófagos derivados de monocitos en el lupus eritematoso sistémico . *Clin Rheumatol*. (2018) 37 : 719–27. 10.1007 / s10067-017-3922-0 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
226. Mohammadi S, Memarian A, Sedighi S, Behnampour N, Yazdani Y. Immunoregulatory effects of indole-3-carbinol on monocyte-derived macrophages in systemic lupus erythematosus: a crucial role for aryl hydrocarbon receptor. *Autoimmunity*. (2018) 51:199–209. 10.1080/08916934.2018.1494161 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
227. Laurent P, Sisirak V, Lazaro E, Richez C, Duffau P, Blanco P, et al. . Inmunidad innata en esclerosis sistémica fibrosis: avances recientes . *Immunol delantero*. (2018) 9:1702. 10.3389/fimmu.2018.01702 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
228. Duan H, Fleming J, Pritchard DK, Amon LM, Xue J, Arnett HA, et al. . Análisis combinado de la expresión del ARN mensajero de monocitos y linfocitos con perfiles de proteínas séricas en pacientes con esclerodermia . *Arthritis Rheum* . (2008) 58 : 1465–74. 10.1002 / art.23451 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

229. Moreno-Moral A, Bagnati M, Koturan S, Ko JH, Fonseca C, Harmston N, et al. . Los cambios en el transcriptoma de los macrófagos se asocian con la esclerosis sistémica y median la contribución de la GSDMA al riesgo de enfermedad . *Ann Rheum Dis.* (2018) 77:596–601. 10.1136/annrheumdis-2017-212454 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
230. Beamer CA, Holian A. Scavenger receptor class A type I/II (CD204) null mice fail to develop fibrosis following silica exposure. *Am J Physiol.* (2005) 289:L186–95. 10.1152/ajplung.00474.2004 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
231. Nakayama W, Jinnin M, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, et al. . Niveles séricos de CD163 soluble en pacientes con esclerosis sistémica . *Rheumatol Int.* (2012)32:403–7. 10.1007/s00296-010-1691-z [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
232. Frantz C, Pezet S, Avouac J, Allanore Y. CD163 soluble como biomarcador potencial en la esclerosis sistémica . *Marcadores de Dis* . (2018) 2018 : 8509583. 10.1136 / annrheumdis-2018-eular.2631 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
233. Bielecki M, Kowal K, Lapinska A, Chyczewski L, Kowal-Bielecka O. El aumento de la liberación de CD163 soluble por las células mononucleares de sangre periférica se asocia con un peor pronóstico en pacientes con esclerosis sistémica . *Adv Med Sci.* (2013) 58:126–33. 10.2478/v10039-012-0076-9 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
234. Sato S, Hasegawa M, Takehara K. Los niveles séricos de interleucina-6 e interleucina-10 se correlacionan con la puntuación total del grosor de la piel en pacientes con esclerosis sistémica . *J Dermatol Sci* . (2001) 27 : 140–6. 10.1016 / S0923-1811 (01) 00128-1 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
235. Huang XL, Wang YJ, Yan JW, Wan YN, Chen B, Li BZ y col. . Papel de las citocinas antiinflamatorias IL-4 e IL-13 en la esclerosis sistémica . *Inflamm Res.* (2015) 64 : 151–9. 10.1007 / s00011-015-0806-0 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]
236. Fuschiotti P. Papel de IL-13 en la esclerosis sistémica . *Cytokine* . (2011) 56 : 544–9. 10.1016 / j.cyto.2011.08.030 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
237. Chia JJ, Lu TT. Actualización sobre macrófagos e inmunidad innata en la esclerodermia . *Curr Opin Rheumatol.* (2015) 27:530–6. 10.1097/BOR.0000000000000218 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
238. Braga TT, Agudelo JS, Camara NO. Macrófagos durante el proceso fibrótico: M2 como amigo y enemigo . *Front Immunol* . (2015)6:602. 10.3389/fimmu.2015.00602 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
239. Lescoat A, Jego P, Lecureur V. M-CSF y macrófagos derivados de monocitos GM-CSF en la esclerosis sistémica: ¿las dos caras de la misma moneda? *Ann Rheum Dis.* (2018) 2018 : 213112 10.1136 / annrheumdis-2018-213112 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]

240. Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Poblaciones de macrófagos del tejido sinovial y daño articular en la artritis reumatoide .*Arthritis Rheum.* (1996) 39:115–24. 10.1002/art.1780390116 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
241. Tak PP, Smeets TJ, Daha MR, Kluin PM, Meijers KA, Brand R, et al. . Análisis del infiltrado de células sinoviales en tejido sinovial reumatoide temprano en relación con la actividad de la enfermedad local .*Arthritis Rheum.* . (1997) 40 : 217-25. 10.1002 / art.1780400206 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
242. Yanni G, Nabil M, Farahat MR, Poston RN, Panayi GS. El oro intramuscular disminuye la expresión de citocinas y el número de macrófagos en la membrana sinovial reumatoide .*Ann Rheum Dis* . (1994) 53 : 315-22. 10.1136 / ard.53.5.315 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
243. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, Smeets TJ, Kraan MC, Baeten D, et al. . Macrófagos del tejido sinovial: un biomarcador sensible para la respuesta al tratamiento en pacientes con artritis reumatoide .*Ann Rheum Dis*. (2005) 64 : 834–8. 10.1136 / ard.2004.029751 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
244. Bresnihan B, Gerlag DM, Rooney T, Smeets JM, Wijbrandts CA, Boyle D, et al. .Synovial macrophages as a biomarker of response to therapeutic intervention in rheumatoid arthritis: standardization and consistency across centers. *J Rheumatol.* (2007) 34:620–2. [PubMed] [Google Scholar]
245. Van Lent PL, Holthuysen AE, Van Rooijen N, Van De Putte LB, Van Den Berg WB. La eliminación local de las células fagocíticas del revestimiento sinovial por los liposomas de clodronato disminuye la destrucción del cartílago durante la artritis por colágeno tipo II .*Ann Rheum Dis* . (1998) 57 : 408-13. 10.1136 / ard.57.7.408 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
246. Park SY, Lee SW, Kim HY, Lee SY, Lee WS, Hong KW, et al. . SIRT1 inhibe la diferenciación de monocitos en macrófagos: mejora de la inflamación sinovial en la artritis reumatoide .*J Mol Med* . (2016) 94 : 921–31. 10.1007 / s00109-016-1402-7 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
247. Dongsheng Z, Zhiguang F, Junfeng J, Zifan L, Li W. La ciclofilina A agrava la artritis inducida por colágeno mediante la promoción de macrófagos activados de forma clásica .*Inflamación* . (2017) 2017 : 619 10.1007 / s10753-017-0619-0 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
248. Park SY, Lee SW, Lee SY, Hong KW, Bae SS, Kim K, et al. . La señalización de la proteína quinasa alfa activada por SIRT1 / monofosfato de adenosina mejora la polarización de los macrófagos a un fenotipo antiinflamatorio en la artritis reumatoide .*Front Immunol.* (2017) 8 : 1135. 10.3389 / firnu.2017.01135 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
249. Sun W, Zhang HW, Wang H, Chiu YG, Wang MM, Ritchlin CT, et al. . Dirigirse a los macrófagos M1 activados por muesca atenúa el daño del tejido articular en un modelo de ratón de artritis inflamatoria .*J Bone Miner Res* . (2017) 32 : 1469–80. 10.1002 / jbmr.3117 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

250. Shin TH, Kim HS, Kang TW, Lee BC, Lee HY, Kim YJ, et al. . Las células madre de la sangre del cordón umbilical humano dirigen la polarización de los macrófagos y bloquean la activación del inflamasoma para aliviar la artritis reumatoide . *Muerte celular Dis.* (2016) 7 : e2524. 10.1038 / cddis.2016.442 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
251. Donlin LT, Jayatilleke A, Giannopoulou EG, Kalliolias GD, Ivashkiv LB. Modulación de la polarización de macrófagos inducida por TNF por fibroblastos sinoviales . *J Immunol.* (2014) 193 : 2373–83. 10.4049 / jimmunol.1400486 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
252. Li N, Hua JL. Interacciones entre las células madre mesenquimales y el sistema inmunológico . *Cell Mol Life Sci.* (2017) 74:2345–60. 10.1007/s00018-017-2473-5 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
253. Chen S, Chen BN, Wen ZY, Huang Z, Ye L. La inflamación mediada por IL-33 / ST2 en macrófagos es anulada directamente por IL-10 durante la artritis reumatoide . *Oncotarget.* (2017) 8 : 32407–18. 10.18632 / oncotarget.16299 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
254. Ye L, Wen ZY, Li YQ, Chen BN, Yu T, Liu LY, et al. La atenuación de la interleucina-10 de la artritis inducida por colágeno se asocia con la supresión de la interleucina-17 y la producción del receptor huérfano gamma t relacionado con los retinoides en los macrófagos y la represión de los macrófagos activados clásicamente . *Arthritis Res Ther.* (2014) 16 : 4544 10.1186 / ar4544 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
255. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Citocinas en la artritis reumatoide: moldeando el panorama inmunológico . *Nat Rev Rheumatol.* (2016) 12 : 63–8. 10.1038 / nrrheum.2015.171 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
256. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Inmunogenicidad de las terapias biológicas anti-TNF para la artritis reumatoide . *Nat Rev Rheumatol.* . (2013) 9 : 164–72. 10.1038 / nrrheum.2013.4 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
257. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. . Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* (2005) 52:27–35. 10.1002/art.20712 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
258. Yarilina A, Xu K, Chan C, Ivashkiv LB. Regulación de las respuestas inflamatorias en macrófagos sinoviales de artritis reumatoide y activados por factor de necrosis tumoral por inhibidores de JAK . *Arthritis Rheum.* . (2012) 64 : 3856–66. 10.1002 / art.37691 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
259. McInnes IB, Schett G. Citocinas en la patogenia de la artritis reumatoide . *Nat Rev Immunol.* . (2007)7:429–42. 10.1038/nri2094 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
260. Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, Ransohoff AJ, Lee JC, Fox R, et al. . Materia blanca de apariencia normal de la esclerosis múltiple: correlaciones entre patología e

imagen . *Ann Neurol* . (2011) 70 : 764–73. 10.1002 / ana.22521 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

261. Tambalo S, Peruzzotti-Jametti L, Rigolio R, Fiorini S, Bontempi P, Mallucci G, et al. . Functional magnetic resonance imaging of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis reveals brain cortex remodeling. *J Neurosci* . (2015) 35:10088–100. 10.1523/JNEUROSCI.0540-15.2015 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
262. Planche V, Panatier A, Hiba B, Ducourneau EG, Raffard G, Dubourdieu N, et al. . La alteración selectiva del giro dentado provoca deterioro de la memoria en la etapa inicial de la esclerosis múltiple experimental . *Brain Behav Immun* . (2017) 60 : 240–54. 10.1016 / j.bbi.2016.11.010 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
263. Jiang Z, Jiang JX, Zhang GX. Macrófagos: un arma de doble filo en la encefalomielitis autoinmune experimental . *Immunol Lett* . (2014) 160 : 17-22. 10.1016 / j.imlet.2014.03.006 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
264. Van Weyenbergh J, Wietzerbin J, Rouillard D, Barral-Netto M, Liblau R. El tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple con interferón-beta prepara macrófagos derivados de monocitos para la muerte celular apoptótica . *J Leukoc Biol* . (2001) 70 : 745–8. 10.1189 / jlb.70.5.745 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
265. Huitinga I, van Rooijen N, de Groot CJ, Uitdehaag BM, Dijkstra CD. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats after elimination of macrophages. *J Exp Med* . (1990) 172:1025–33. 10.1084/jem.172.4.1025 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
266. Heppner FL, Greter M, Marino D, Falsig J, Raivich G, Hovelmeyer N, et al. . Encefalomielitis autoinmune experimental reprimida por parálisis microglial . *Nat Med* . (2005) 11 : 146–52. 10.1038 / nm1177 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
267. Moreno MA, Burns T, Yao P, Miers L, Pleasure D, Soulka AM. El agotamiento terapéutico de las células derivadas de monocitos protege de la pérdida axonal a largo plazo en la encefalomielitis autoinmune experimental . *J Neuroimmunol* . (2016) 290 : 36–46. 10.1016 / j.jneuroim.2015.11.004 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
268. Serada S, Fujimoto M, Mihara M, Koike N, Ohsugi Y, Nomura S, et al. . El bloqueo de IL-6 inhibe la inducción de células Th17 y células Th1 específicas del antígeno de mielina en la encefalomielitis autoinmune experimental . *Proc Natl Acad Sci USA* . (2008) 105 : 9041–6. 10.1073 / pnas.0802218105 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
269. Tran EH, Hoekstra K, van Rooijen N, Dijkstra CD, Owens T. La invasión inmunitaria del parénquima del sistema nervioso central y la encefalomielitis alérgica experimental, pero no la extravasación de leucocitos de la sangre, se previenen en ratones con deficiencia de macrófagos . *J Immunol* . (1998) 161 : 3767–75. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

270. Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Vicario N, Costa SH, Kwok CK, Leonardi T, et al. . Macrophage-derived extracellular succinate licenses neural stem cells to suppress chronic neuroinflammation. *Cell Stem Cell*. (2018) 22:355–68 e13. 10.1016/j.stem.2018.01.020 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
271. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, Alexander JK, Donnelly DJ, Popovich PG. Identificación de dos subconjuntos distintos de macrófagos con efectos divergentes que causan neurotoxicidad o regeneración en la médula espinal del ratón lesionado . *J Neurosci*. (2009) 29:13435–44. 10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
272. Abdul-Majid KB, Stefferl A, Bourquin C, Lassmann H, Linington C, Olsson T, et al. . Los receptores Fc son críticos para el daño inflamatorio autoinmune del sistema nervioso central en la encefalomielitis autoinmune experimental . *Scand J Immunol* . (2002) 55 : 70–81. 10.1046/j.1365-3083.2002.01024.x [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
273. Hucke S, Eschborn M, Liebmann M, Herold M, Freise N, Engbers A, et al. . El cloruro de sodio promueve la polarización de los macrófagos proinflamatorios, lo que agrava la autoinmunidad del SNC . *J Autoimmun*. (2016) 67 : 90–101. 10.1016/j.jaut.2015.11.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
274. Jiang HR, Milovanovic M, Allan D, Niedbala W, Besnard AG, Fukada SY, et al. . IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN-gamma production and inducing alternatively activated macrophages. *Eur J Immunol*. (2012) 42:1804–14. 10.1002/eji.201141947 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
275. Miron VE, Boyd A, Zhao JW, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, et al. . M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nat Neurosci*. (2013) 16:1211–8. 10.1038/nn.3469 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
276. Sevenich L. La microglía residente en el cerebro y los macrófagos transmitidos por la sangre orquestan la inflamación del sistema nervioso central en los trastornos neurodegenerativos y el cáncer de cerebro . *Front Immunol* . (2018) 9 : 697. 10.3389/fimmu.2018.00697 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
277. Yamasaki R, Lu H, Butovsky O, Ohno N, Rietsch AM, Cialic R, et al. . Funciones diferenciales de la microglía y los monocitos en el sistema nervioso central inflamado . *J Exp Med* . (2014) 211 : 1533–49. 10.1084/jem.20132477 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
278. Bulum T, Kolaric B, Duvnjak L. Disminución de los monocitos séricos y elevación de los neutrófilos como marcadores adicionales de resistencia a la insulina en la diabetes tipo 1 . *Int J Dev Diabetes C* . (2014) 34 : 150–5. 10.1007/s13410-013-0176-5 [CrossRef] [Google Académico]
279. Vomund AN, Zinselmeyer BH, Hughes J, Calderon B, Valderrama C, Ferris ST, et al. . Las células beta transferir vesículas que contienen insulina a los fagocitos para su presentación a las células T . *Proc Natl Acad Sci USA* . (2015) 112:E5496–502. 10.1073/pnas.1515954112 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

280. Marro BS, Legrain S, Ware BC, Oldstone BA. La señalización de IFN-I de macrófagos promueve la infiltración de células T autorreactivas en islotes en el modelo de diabetes tipo 1 . *Perspectiva de la JCI*. (2019) 4 : 125067. 10.1172 / jci.insight.125067 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
281. Mastrandrea L, Yu J, Behrens T, Buchlis J, Albini C, Fourtner S, et al. . Tratamiento con etanercept en niños con diabetes tipo 1 de nueva aparición: estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego . *Cuidado de la diabetes* . (2009) 32 : 1244–9. 10.2337 / dc09-0054 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
282. Tack CJ, Kleijwegt FS, Van Riel PL, Roep BO. Desarrollo de diabetes tipo 1 en un paciente tratado con terapia anti-TNF-alfa para artritis reumatoide activa . *Diabetología* . (2009) 52 : 1442–4. 10.1007 / s00125-009-1381-0 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
283. Parsa R, Andresen P, Gillett A, Mia S, Zhang XM, Mayans S, et al. . La transferencia adoptiva de macrófagos M2 inmunomoduladores previene la diabetes tipo 1 en ratones NOD . *Diabetes* . (2012) 61 : 2881–92. 10.2337 / db11-1635 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
284. Zheng D, Wang Y, Cao Q, Lee VW, Zheng G, Sun Y, et al. . Los macrófagos transfundidos mejoran la lesión pancreática y renal en la diabetes mellitus murina . *Nephron Exp Nephrol*. (2011) 118: e87-99. 10.1159 / 000321034 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
285. Albiero M, Poncina N, Ciciliot S, Cappellari R, Menegazzo L, Ferraro F, et al. . Macrófagos de médula ósea contribuyen a la enfermedad de células madre diabética mediante la producción de oncostatina M . *Diabetes* . (2015) 64 : 2957–68. 10.2337 / db14-1473 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
286. Ferris ST, Zakharov PN, Wan XX, Calderon B, Artyomov MN, Unanue ER, et al. . El macrófago residente en islotes se encuentra en un estado inflamatorio y detecta productos microbianos en la sangre . *J Exp Med* . (2017) 214 : 2369–85. 10.1084 / jem.20170074 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
287. Carrero JA, Ferris ST, Unanue ER. Macrophages and dendritic cells in islets of Langerhans in diabetic autoimmunity: a lesson on cell interactions in a mini-organ. *Curr Opin Immunol*. (2016) 43:54–59. 10.1016/j.coi.2016.09.004 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
288. Carrero JA, McCarthy DP, Ferris ST, Wan XX, Hu H, Zinselmeyer BH, et al. . Los macrófagos residentes de los islotes pancreáticos tienen un papel fundamental en el inicio de la diabetes autoinmune de los ratones NOD . *Proc Natl Acad Sci USA*. (2017) 114 : E10418–27. 10.1073 / pnas.1713543114 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
289. Tsuneyama K, Harada K, Yasoshima M, Hiramatsu K, Mackay CR, Mackay IR, et al. . Las proteínas quimiotácticas 1, 2 y 3 de los monocitos se expresan de manera distintiva en los tractos portales y los granulomas en la cirrosis biliar primaria: implicaciones para la patogenia . *J Pathol*. (2001) 193:102–9. 10.1002/1096-

9896(2000)9999:9999<::AID-PATH725>3.0.CO;2-P [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

290. Oertelt S, Lian ZX, Cheng CM, Chuang YH, Padgett KA, He XS, et al. . Anticuerpos anti-mitocondriales y cirrosis biliar primaria en ratones dominantes negativos del receptor II de TGF-beta . *J Immunol* . (2006) 177 : 1655–60. 10.4049/jimmunol.177.3.1655 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
291. Greenwell-Wild T, Moutsopoulos NM, Glioza M, Kapsogeorgou E, Rangel Z, Munson PJ, et al. . Las quitinasas en las glándulas salivales y la circulación de pacientes con síndrome de Sjogren son precursores de macrófagos de la gravedad de la enfermedad . *Arthritis Rheum* . (2011) 63 : 3103-15. 10.1002/art.30465 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
292. Delaleu N, Mydel P, Kwee I, Brun JG, Jonsson MV, Jonsson R. La alta fidelidad entre la proteómica de la saliva y el estado biológico de las glándulas salivales define firmas de biomarcadores para el síndrome de sjogren primario . *Arthritis reumatol* . (2015) 67 : 1084–95. 10.1002/art.39015 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
293. Zhou DL, Chen YT, Chen FL, Gallup M, Vijmasi T, Bahrami AF, et al. . Participación crítica de la infiltración de macrófagos en el desarrollo del ojo seco asociado al síndrome de Sjogren . *Soy J Pathol* . (2012) 181 : 753–60. 10.1016/j.ajpath.2012.05.014 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
294. Hauk V, Calafat M, Larocca L, Fraccaroli L, Grasso E, Ramhorst R, et al. . Vasoactive intestinal peptide/vasoactive intestinal peptide receptor relative expression in salivary glands as one endogenous modulator of acinar cell apoptosis in a murine model of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. (2011) 166:309–16. 10.1111/j.1365-2249.2011.04478.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
295. Willeke P, Gaubitz M, Schotte H, Maaser C, Domschke W, Schluter B, et al. . Aumento de los niveles séricos del factor inhibidor de la migración de macrófagos en pacientes con síndrome de Sjogren primario . *Arthritis Res Ther*. (2007) 9 : R43. 10.1186/ar2182 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
296. Baban B, Liu JY, Abdelsayed R, Mozaffari MS. Relación recíproca entre GADD153 y Del-1 en la regulación de la inflamación de las glándulas salivales en el síndrome de Sjogren . *Exp Mol Pathol*. (2013) 95:288–97. 10.1016/j.yexmp.2013.09.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
297. Awada A, Nicaise C, Ena S, Schandene L, Rasschaert J, Popescu I, et al. . Posible participación del eje IL-33-ST2 en la patogenia del síndrome de Sjogren primario . *Ann Rheumat Dis* . (2014) 73 : 1259–63. 10.1136/annrheumdis-2012-203187 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
298. Tuckova L, Flegelova Z, Tlaskalova-Hogenova H, Zidek Z. Activación de macrófagos por antígenos alimentarios: efecto potenciador del gluten sobre la producción de óxido nítrico y citocinas . *J Leukoc Biol* . (2000) 67 : 312–8. 10.1002/jlb.67.3.312 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

299. De Stefano D, Maiuri MC, Iovine B, Ialenti A, Bevilacqua MA, Carnuccio R. El papel de los factores de transcripción NF-kappaB, IRF-1 y STAT-1alpha en la inducción del gen iNOS por gliadina e IFN-gamma en RAW 264.7 macrófagos. *J Mol Med*. (2006) 84 : 65–74. 10.1007 / s00109-005-0713-x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
300. Maiuri MC, De Stefano D, Mele G, Iovine B, Bevilacqua MA, Greco L, et al. . La gliadina aumenta la expresión del gen iNOS en células RAW 264.7 estimuladas con interferón gamma a través de un mecanismo que involucra a NF-kappa B. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. (2003) 368 : 63–71. 10.1007 / s00210-003-0771-y [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
301. O'Keeffe J, Lynch S, Whelan A, Jackson J, Kennedy NP, Weir DG, et al. . Medición por citometría de flujo del factor de inhibición de la migración intracelular y el factor de necrosis tumoral alfa en la mucosa de pacientes con enfermedad celíaca . *Clin Exp Immunol*. (2001) 125 : 376–82. 10.1046 / j.1365-2249.2001.01594.x [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
302. Barisani D, Ceroni S, Meneveri R, Cesana BM, Bardella MT. Los polimorfismos de IL-10 se asocian con enfermedad celíaca de inicio temprano y daño severo de la mucosa en pacientes de origen caucásico . *Genet Med*. (2006) 8 : 169–74. 10.1097 / 01.gim.0000204464.87540.39 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
303. Núñez C, Alecsandru D, Varade J, Polanco I, Maluenda C, Fernandez-Arquero M, et al. . Haplótipos de interleucina-10 en la enfermedad celíaca en población española . *BMC Med Genet*. (2006) 7 : 32. 10.1186 / 1471-2350-7-32 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
304. Kredel LI, Batra A, Stroh T, Kuhl AA, Zeitz M, Erben U, et al. . Las adipocinas de las células grasas locales dan forma al comportamiento de macrófagos de la grasa rastreña en la enfermedad de Crohn . *Gut*. (2013) 62 : 852–62. 10.1136 / gutjnl-2011-301424 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
305. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Yamada M, Kikuyama M, et al. . Deplección por adsorción de monocitos proinflamatorios CD14 + CD16 + DR ++ elevados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . *Soy J Gastroenterol*. (2008) 103 : 1210–6. 10.1111 / j.1572-0241.2007.01714.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
306. Gong Y, Lin Y, Zhao N, He X, Lu A, Wei W, et al. . El desequilibrio inmune Th17 / treg en la enfermedad de colitis ulcerosa en una población han de China . *Mediat Inflamm*. (2016) 2016 : 7089137. 10.1155 / 2016/7089137 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
307. Sanders TJ, McCarthy NE, Giles EM, Davidson KL, Haltalli ML, Hazell S, et al. . El aumento de la producción de ácido retinoico por los macrófagos intestinales contribuye a su fenotipo inflamatorio en pacientes con enfermedad de Crohn . *Gastroenterología*. (2014) 146 : 1278–88 e1-2. 10.1053 / j.gastro.2014.01.057 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
308. Lissner D, Schumann M, Batra A, Kredel LI, Kuhl AA, Erben U, et al. . El defecto de barrera inducido por monocitos y macrófagos M1 contribuye a la inflamación intestinal crónica en la EII . *Inflamm Intestinal Dis*. (2015) 21 : 1297–305. 10.1097 /

MIB.0000000000000384 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

309. Haribhai D, Ziegelbauer J, Jia S, Upchurch K, Yan K, Schmitt EG, et al. . Los macrófagos activados alternativamente refuerzan las respuestas de las células reguladoras T y Th17 inducidas durante la inmunoterapia para la colitis . *J Immunol* . (2016) 196 : 3305–17. 10.4049/jimmunol.1501956 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

310. Dige A, Stoy S, Thomsen KL, Hvas CL, Agnholt J, Dahlerup JF y col. . El CD163 soluble, un marcador de activación de macrófagos específico, disminuye con el tratamiento con anticuerpos anti-TNF-alfa en la enfermedad inflamatoria intestinal activa . *Scand J Immunol* . (2014) 80 : 417–23. 10.1111/sji.12222 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

311. Scharl M, Huber N, Lang S, Furst A, Jehle E, Rogler G. Los sellos de la transición epitelial a mesenquimatosa son detectables en la fibrosis intestinal asociada a la enfermedad de Crohn . *Clin Transl Med* . (2015) 4 : 1. 10.1186/s40169-015-0046-5 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

312. Wynn TA, Vannella KM. Macrófagos en la reparación, regeneración y fibrosis de tejidos . *Inmunidad* . (2016) 44 : 450–62. 10.1016/j.immuni.2016.02.015 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

313. Zhu Y, Li X, Chen J, Chen T, Shi Z, Lei M y col. . El triterpeno pentacíclico Lupeol cambia los macrófagos M1 a M2 y mejora la enfermedad inflamatoria intestinal experimental . *Int Immunopharmacol* . (2016) 30:74–84. 10.1016/j.intimp.2015.11.031 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

314. Song WJ, Li Q, Ryu MO, Ahn JO, Ha Bhang D, Chan Jung Y, et al. . El TSG-6 secretado por células madre mesenquimatosas derivadas del tejido adiposo humano mejora la colitis inducida por DSS al inducir la polarización de macrófagos M2 en ratones . *Sci Rep* . (2017) 7 : 5187. 10.1038/s41598-017-04766-7 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

315. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiología del lupus eritematoso sistémico: una comparación de la carga de morbilidad mundial . *Lupus* . (2006) 15 : 308–18. 10.1191/0961203306lu2305xx [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

316. Zhou X, Lee JE, Arnett FC, Xiong M, Park MY, Yoo YK, et al. . HLA-DPB1 y DPB2 son loci genéticos para la esclerosis sistémica: un estudio de asociación de todo el genoma en coreanos con replicación en norteamericanos . *Arthritis Rheum* . (2009) 60 : 3807–14. 10.1002/art.24982 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

317. C Control de casos de Wellcome Trust . Estudio de asociación de todo el genoma de 14.000 casos de siete enfermedades comunes y 3.000 controles compartidos. *Naturaleza* . (2007) 447 : 661–78. 10.1038/nature05911 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

318. Bashinskaya VV, Kulakova OG, Boyko AN, Favorov AV, Favorova OO. Una revisión de los estudios de asociación de todo el genoma para la esclerosis múltiple: enfoques clásicos y basados en hipótesis . *Hum Genet* . (2015) 134:1143–62. 10.1007/s00439-015-1601-2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

319. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. . El estudio de asociación de todo el genoma y el metanálisis encuentran que más de 40 loci afectan el riesgo de diabetes tipo 1 . *Nat Genet.* (2009) 41 : 703–7. 10.1038/ng.381 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
320. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genética de la diabetes tipo 1A . *N Engl J Med.* (2009) 360 : 1646–54. 10.1056/NEJMra0808284 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
321. Qu HQ, Bradfield JP, Li QA, Kim C, Frackelton E, Grant FA, et al. . Replicación *in silico* de los resultados de la asociación de todo el genoma del Consorcio de Genética de la Diabetes Tipo 1 . *Hum Mol Genet.* (2010) 19 : 2534–8. 10.1093/hmg/ddq133 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
322. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al. . Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes.* (2010) 59:1561–71. 10.2337/db10-0076 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
323. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. . Las variantes en múltiples loci implicados en respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas están asociadas con el síndrome de Sjogren . *Nat Genet.* (2013) 45 : 1284. 10.1038/ng.2792 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
324. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, et al. . Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet.* (2008) 40:395–402. 10.1038/ng.102 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
325. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD y col. . La asociación de todo el genoma define más de 30 loci de susceptibilidad distintos para la enfermedad de Crohn . *Nat Genet.* (2008) 40 : 955–62. 10.1038/ng.175 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
326. Armstrong DL, Zidovetzki R, Alarcon-Riquelme ME, Tsao BP, Criswell LA, Kimberly RP, et al. . GWAS identifica nuevos genes de susceptibilidad al LES y explica la asociación de la región HLA . *Inmunidad de genes* . (2014) 15 : 347–54. 10.1038/gene.2014.23 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
327. Kotyan LC, Zoller EE, Bene J, Lu XM, Kelly JA, Rupert AM y col. . La asociación de IRF5-TNPO3 con el lupus eritematoso sistémico tiene dos componentes que comparten de forma variable otros trastornos autoinmunitarios . *Hum Mol Genet.* (2015) 24 : 582–96. 10.1093/hmg/ddu455 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
328. Hirschfield GM, Liu XD, Han YH, Gorlov IP, Lu Y, Xu C, et al. . Las variantes en IRF5-TNPO3 : 17q12-21 y MMEL1 están asociadas con cirrosis biliar primaria . *Nat Genet.* (2010) 42 : 655–7. 10.1038/ng.631 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
329. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY y col. . Las interacciones huésped-microbio han dado forma a la arquitectura genética de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Naturaleza* . (2012) 491 : 119-124. 10.1038/

nature11582 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

330. McGovern DPB, Kugathasan S, Cho JH. Genética de las enfermedades inflamatorias del intestino . *Gastroenterología* . (2015) 149 : 1163. 10.1053/j.gastro.2015.08.001 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

331. Perdigero EG, Geissmann F. El desarrollo y mantenimiento de macrófagos residentes . *Nat Immunol* . (2016) 17 : 2–8. 10.1038/ni.3341 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

332. Schulz C, Gomez Perdigero E, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, Kierdorf K, et al. . Un linaje de células mieloídes independientes de Myb y células madre hematopoyéticas . *Ciencia* . (2012) 336 : 86–90. 10.1126/science.1219179 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

333. Bain CC, Schridde A. Origen, diferenciación y función de los macrófagos intestinales . *Front Immunol* . (2018) 9 : 2733. 10.3389/fimmu.2018.02733 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

334. Klein I, Cornejo JC, Polakos NK, John B, Wuensch SA, Topham DJ, et al. . Heterogeneidad de las células de Kupffer: propiedades funcionales de los macrófagos hepáticos sésiles y derivados de la médula ósea . *Sangre* . (2007) 110 : 4077–85. 10.1182/blood-2007-02-073841 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

335. Zigmond E, Samia-Grinberg S, Pasmanik-Chor M, Brazowski E, Shibolet O, Halpern Z y col. . Los macrófagos derivados de monocitos infiltrados y las células de kupffer residentes muestran diferentes ontogenias y funciones en la lesión hepática aguda . *J Immunol* . (2014) 193 : 344–53. 10.4049/jimmunol.1400574 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

336. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta SK. Hiperexpresión del ligando CD40 por las células B y T en el lupus humano y su papel en la producción de autoanticuerpos patógenos . *J Clin Invest* . (1996) 97 : 2063–73. 10.1172/JCI118643 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

337. Koshy M, Berger D, Crow MK. Aumento de la expresión del ligando CD40 en linfocitos de lupus eritematoso sistémico . *J Clin Invest* . (1996) 98 : 826–37. 10.1172/JCI118855 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

338. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. . Seguridad y eficacia de tocilizumab subcutáneo en adultos con esclerosis sistémica (faSScinate): un ensayo de fase 2, aleatorizado y controlado . *Lancet* . (2016) 387 : 2630–40. 10.1016/S0140-6736(16)00232-4 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

339. Rice LM, Padilla CM, McLaughlin SR, Mathes A, Zimek J, Goummih S, et al. . El tratamiento con fresolimumab reduce los biomarcadores y mejora los síntomas clínicos en pacientes con esclerosis sistémica . *J Clin Invest* . (2015) 125 : 2795–807. 10.1172/JCI77958 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

340. Davignon JL, Hayder M, Baron M, Boyer JF, Constantin A, Apparailly F, et al. . Dirigirse a monocitos / macrófagos en el tratamiento de la artritis reumatoide . *Reumatología* . (2013) 52 : 590–8. 10.1093 / reumatología / kes304 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
341. Inui T, Katsuura G, Kubo K, Kuchiike D, Chenery L, Uto Y, et al. . Reporte de caso: tratamiento con GcMAF en un paciente con esclerosis múltiple . *Anticancer Res* . (2016) 36 : 3771–4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
342. Liu C, Li Y, Yu J, Feng L, Hou S, Liu Y, et al. . Dirigido al cambio de macrófagos M1 a M2 en ratones experimentales con encefalomielitis autoinmune tratados con fasudil . *Más uno* . (2013) 8 : e54841. 10.1371 / journal.pone.0054841 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
343. Thayer TC, Delano M, Liu C, Chen J, Padgett LE, Tse HM, et al. . La producción de superóxido por macrófagos y células T es fundamental para la inducción de autorreactividad y diabetes tipo 1 . *Diabetes* . (2011) 60 : 2144–51. 10.2337 / db10-1222 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
344. Daneshmandi S, Karimi MH, Pourfathollah AA. Células madre mesenquimales modificadas genéticamente con TGF-beta (TGF-beta / MSC) para el tratamiento del modelo de ratones con diabetes tipo 1 (T1D) . *Int Immunopharmacol* . (2017) 44 : 191–6. 10.1016 / j.intimp.2017.01.019 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
345. Wang L, Li J, Liu H, Li Y, Fu J, Sun Y, et al. . Estudio piloto de transfusión de células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical en pacientes con cirrosis biliar primaria . *J Gastroenterol Hepatol* . (2013) 28 (Suppl 1): 85–92. 10.1111 / jgh.12029 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
346. Wang L, Han Q, Chen H, Wang K, Shan GL, Kong F, et al. . Trasplante alogénico de células madre mesenquimales de médula ósea en pacientes con cirrosis biliar primaria resistente al AUDC . *Stem Cells Dev* . (2014) 23 : 2482–9. 10.1089 / scd.2013.0500 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
347. Dimopoulou D, Dimitroulas T, Akriviadis E, Garyfallos A. Infliximab como opción de tratamiento para pacientes con artritis reumatoide y cirrosis biliar primaria . *Rheumatol Int* . (2015) 35 : 1913–6. 10.1007 / s00296-015-3366-2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
348. Kovacs A, Siminischi AG, Baksay B, Gall A, Takacs M, Szekanecz Z. Tratamiento exitoso con etanercept para la cirrosis biliar primaria asociada con la artritis reumatoide . *Isr Med Assoc J* . (2015) 17 : 114–6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
349. Hirschfield GM, Gershwin ME, Strauss R, Mayo MJ, Levy C, Zou B, et al. . Ustekinumab para pacientes con colangitis biliar primaria que tienen una respuesta inadecuada al ácido ursodesoxicólico: un estudio de prueba de concepto . *Hepatología* . (2016) 64 : 189–99. 10.1002 / hep.28359 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
350. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. . Ineficacia de infliximab en el síndrome de Sjogren primario: resultados del ensayo controlado y aleatorizado de Remicade en el síndrome de Sjogren primario (TRIPSS) . *Arthritis Rheum* . (2004) 50 : 1270–6. 10.1002 / art.20146 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

351. Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, Leakan RA, Sankar V, Pillemer S, et al. . La falta de eficacia de etanercept en el síndrome de Sjogren se correlaciona con la supresión fallida del factor de necrosis tumoral alfa y la activación inmune sistémica . *Ann Rheum Dis* . (2008) 67 : 1437–43. 10.1136 / ard.2007.077891 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
352. Croese J, Giacomin P, Navarro S, Clouston A, McCann L, Dougall A, et al. . La infección experimental por anquilostomas y el micro desafío del gluten promueven la tolerancia en la enfermedad celíaca . *J Allergy Clin Immunol*. (2015) 135 : 508–16. 10.1016 / j.jaci.2014.07.022 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
353. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M, et al. . Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology*. (2002) 122:800–5. 10.1053/gast.2002.31874 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
354. Costantino G, della Torre A, Lo Presti MA, Caruso R, Mazzon E, Fries W. Treatment of life-threatening type I refractory coeliac disease with long-term infliximab. *Dig Liver Dis*. (2008) 40:74–7. 10.1016/j.dld.2006.10.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
355. Rutgeert J, Nilsen EM, Bakka A, Carlsen H, Brandtzaeg P, Scott H. Cytokine profiles differ in newly recruited and resident subsets of mucosal macrophages from inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. (1997) 112:1493–505. 10.1016/S0016-5085(97)70030-1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
356. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, et al. . A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. (2004) 126:989–96; discussion 947. 10.1053/j.gastro.2004.01.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
357. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, et al. . Anticuerpo anti-interleucina-12 para la enfermedad de Crohn activa . *N Engl J Med* . (2004) 351 : 2069–79. 10.1056 / NEJMoa033402 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
358. Reinisch W, de Villiers W, Bene L, Simon L, Racz I, Katz S, et al. . Fontolizumab en la enfermedad de Crohn de moderada a grave: un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dosis múltiples . *Inflamm Intestinal Dis* . (2010) 16 : 233–42. 10.1002 / ibd.21038 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
359. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azatioprina o terapia combinada para la enfermedad de Crohn . *N Engl J Med* . (2010) 362 : 1383–95. 10.1056 / NEJMoa0904492 [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]
360. Marshall DC, Lyman SK, McCauley S, Kovalenko M, Spangler R, Liu C, et al. . La inhibición alostérica selectiva de MMP9 es eficaz en modelos preclínicos de colitis ulcerosa y cáncer colorrectal . *Más uno*. (2015) 10 : e0127063. 10.1371 / journal.pone.0127063 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

361. Panes J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. . Células madre mesenquimales alogénicas expandidas derivadas de tejido adiposo (Cx601) para fistulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn: un ensayo controlado de fase 3, aleatorizado, doble ciego . *Lancet* . (2016) 388 : 1281–90. 10.1016 / S0140-6736 (16) 31203-X [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
362. García-Arranz M, Herreros MD, González-Gómez C, de la Quintana P, Guadalajara H, Georgiev-Hristov T, et al. . Tratamiento de la fistula rectovaginal relacionada con la enfermedad de Crohn con células madre derivadas de tejido adiposo expandido alogénico: un ensayo clínico de fase I-IIa . *Células madre Transl Med* . (2016) 5 : 1441–6. 10.5966 / sctm.2015-0356 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]