

RARRIO

GUENDARUYUBI

ISSN: 2594-0562

Revista cuatrimestral | enero - abril 2020 | Volumen 3 | Número 8



Mecanismos de la respuesta inmune innata... la primera línea de defensa

Mecanismos de la respuesta inmune adaptativa: respuesta específica y de protección a largo plazo

La respuesta inmune en acción contra la invasión de patógenos

El sistema inmunitario en la salud y la enfermedad

**EL SISTEMA INMUNITARIO,
EL ESCUDO BIOLÓGICO DE
NUESTRO CUERPO**



UABJO

DIRECTORIO

Dr. Eduardo Carlos Bautista Martínez
Rector de la UABJO

Dr. Taurino Amilcar Sosa Velasco
Secretario Administrativo

C.P. Verónica Esther Jiménez Ochoa
Secretaria de Finanzas

Dr. Aristeo Segura Salvador
Secretario de Planeación

Comité Editorial Interno

Dra. María Leticia Briseño Maas
Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca
Dra. Rosa María Velázquez Sánchez
Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca

Comité Editorial Externo

Dr. Johannes Kniffki
Alice Salomon Hochschule, Alemania

Dra. María Esperanza Camacho Vallejo
**Instituto de Investigación y Formación Agraria y
Pesquera, Consejería de Agricultura, Pesca y Desarrollo
Rural, Alameda del Obispo, Córdoba, España**

Dr. Raúl Pável Ruiz Torres
**Facultad de Arquitectura,
Universidad Autónoma de Chiapas**

Comité Científico

ÁREA I FÍSICO-MATEMÁTICAS Y
CIENCIAS DE LA TIERRA
Dra. Gloria Inés González López
SNI I Área I Universidad Veracruzana

ÁREA II BIOLOGÍA Y QUÍMICA
Dra. Gabriela Mellado Sánchez
SNI I Área II Instituto Politécnico Nacional
Dr. Héctor Manuel Mora Montes
SNI III Área II Universidad de Guanajuato

ÁREA III MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
Dr. Arturo Becerril Vilchis
Asesor del Director de Programas Complementarios
REPS Oaxaca, Secretaría de Salud
Dr. Álvaro Muñoz Toscano
SNI II Área III Universidad de Guadalajara
Dra. Luz Eugenia Alcántara Quintana
SNI I Área III Universidad Autónoma de
San Luis Potosí

Directora Editorial

Dra. Gisela Fuentes Mascorro



UABJO

**Universidad Autónoma
Benito Juárez de Oaxaca**

Oaxaca, México

Dra. Mónica Miguel Bautista
Secretaria Particular

M.E. Leticia Eugenia Mendoza Toro
Secretaria General

Mtro. Javier Martínez Marín
Secretario Académico

Dra. Olga Grijalva Martínez
Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca
Dr. Abraham Jahir Ortiz Nahón
Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca

Dr. Alberto Muciño Vélez
**Responsable del Laboratorio de Materiales y Sistemas
Estructurales LMSE, Centro de Investigaciones
en Arquitectura, Urbanismo y Paisaje, Facultad de
Arquitectura de la UNAM**

Dr. Saadet Tokar-Beeson
**Associate Professor of Architecture University of Texas
at San Antonio**

Dra. Diana María Betancourth Giraldo
Gerencia Física, Centro Atómico Bariloche

ÁREA IV HUMANIDADES Y
CIENCIAS DE LA CONDUCTA
Dra. Graciela González Juárez
SNI C Área IV Universidad Nacional Autónoma de México

ÁREA V CIENCIAS SOCIALES
Dra. María Eugenia Guadarrama Olivera
SNI I Área V Universidad Veracruzana
Dr. Naú Silverio Niño Gutiérrez
SNI I Área V Universidad Autónoma de Guerrero
Dra. Mercedes Araceli Ramírez Benítez
Profesora de Tiempo Completo, FES Aragón
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁREA VI BIOTECNOLOGÍA Y
CIENCIAS AGROPECUARIAS
Dr. Julián Mario Peña Castro
SNI I Área VI Universidad del Papaloapan
Dr. José Francisco Rivera Benítez
SNI I Área VI Instituto Nacional de Investigaciones
Forestales Agrícolas y Pecuarias
Dr. Rogerio Rafael Sotelo Mundo
SNI III Área VI Centro de Investigaciones
en Alimentación y Desarrollo. A.C.

Coordinador del número temático

Dr. Honorio Torres Aguilar

Editores Ejecutivos

L.C.S. Yessenia Fabiola López de Jesús
L.C.E. Justo Díaz Ortiz

Contenido

4 Editorial

6 Mecanismos de la respuesta inmune innata... **la primera línea de defensa**

Ángeles Esmeralda Gómez-Bustamante, Hermes Jared Morales-López y Honorio Torres-Aguilar

25 Mecanismos de la respuesta inmune adaptativa: **respuesta específica y de protección a largo plazo**

William de Jesús Ríos-Ríos y Jair Aguilar-Cruz

44 La respuesta inmune en acción **contra la invasión de patógenos**

Sorely Adelina Sosa-Luis y Brenda Alín Pérez-Buendía

59 El sistema inmunitario en **la salud y la enfermedad**

Rosa Andrea Zárate-Ramos, Sorely Adelina Sosa-Luis y William de Jesús Ríos-Ríos

Editorial

Espero que algún día la práctica de contagiar la viruela vacuna a los seres humanos se extienda por el mundo, cuando llegue ese día, ya no habrá más viruela.

Edward Jenner, 1808

Si se busca el término inmunología en alguna bibliografía científica, se describe como una rama de la Biología que estudia los componentes, mecanismos y alteraciones del sistema inmunitario. La palabra “inmunidad” deriva del latín *inmunitas*, que significa “protección”, y en conjunto se refieren a la defensa del cuerpo contra agentes externos (infecciosos y no infecciosos).

El estudio de la inmunología ofrece en sí mismo la oportunidad de examinar las estrategias biológicas que el cuerpo ha desarrollado evolutivamente para defenderse ante la invasión de agentes extraños. La lectura de los cuatro artículos que integran este número, titulado “El sistema inmunitario, el escudo biológico de nuestro cuerpo”, provee a los/las estudiantes de nivel bachillerato conceptos generales para explorar el funcionamiento de los mecanismos del sistema inmune.

A lo largo de estas páginas se menciona la relevancia de las barreras físicas del sistema inmune (ej. la piel y las mucosas), las cuales -mediante respuestas mecánicas como la secreción de fluidos, la tos y los estornudos- expulsan cualquier sustancia ajena, ya sea infecciosa (bacterias, virus, parásitos y hongos) o no (polvo, polen, toxinas o sustancias químicas), que pretenda invadir al cuerpo. Asimismo, se presentan los mecanismos que se activan cuando un agente patógeno supera las barreras físicas; se describe detalladamente la participación de células (respuesta inmune celular) y factores solubles (respuesta inmune humoral) que colaboran en conjunto en la respuesta inmediata que ocurre dentro de las primeras horas después de la invasión del microorganismo (respuesta inmune innata), con una posterior respuesta especializada que sucede más tarde, pero que es aún más específica y duradera (respuesta inmune adaptativa). Los autores y las autoras exponen como resultado final de ambas respuestas la eliminación del agente invasor y el regreso al equilibrio, haciendo énfasis en la inducción de la memoria inmunológica formada por células de memoria y anticuerpos; lo que hace que en caso de que el mismo agente intente invadir nuevamente, el sistema inmune lo elimine de una forma más rápida y eficiente. Adicionalmente, en este número de *Ra Río Guendaruyubi* se explica el complejo y estricto balance que debe existir durante una respuesta inmune para reconocer

y no dañar tejidos propios (tolerancia inmunológica), al mismo tiempo que se debe permitir la convivencia con microbiota comensal y se debe atacar exclusivamente a los microorganismos patógenos. Todo esto, en un adecuado equilibrio para evitar enfermedades como las alergias, la autoinmunidad y las inmunodeficiencias. Finalmente, autores y autoras analizan la aplicación de los componentes de la memoria inmunológica en el diseño de uno de los grandes aportes de la inmunología a la Medicina para beneficio de la humanidad: las vacunas.

También se examina el funcionamiento del sistema inmunitario bajo condiciones de salud y enfermedad. Para entenderlo mejor, es necesario que lectores y lectoras apliquen conocimientos previos de Biología y algunos conceptos básicos de Bioquímica (el de proteína, principalmente). En los textos se utiliza un vocabulario sencillo y gradualmente se incorporan elementos científicos para ofrecer una visión general. Al ir leyendo, la información escrita se refuerza con imágenes, tablas y enlaces de videos en internet que se recomienda consultar para reforzar el contenido. Además, se fomenta el uso de la imaginación para entender cada uno de los mecanismos aplicando analogías de las estrategias utilizadas en una “guerra” que el cuerpo tiene que declarar en contra de los enemigos (los microorganismos) cuando intentan someterlo. Con la finalidad de facilitar la comprensión del contenido se incluyen “sobrenombres de guerra” para algunos mecanismos, a fin de ayudar al y a la estudiante a construir su aventura, y cuando se mencionan términos científicos que son necesarios se resaltan en negritas y con un asterisco, ya que su definición básica se encuentra al final de cada artículo en un glosario, para su mejor entendimiento. Por lo anterior, se invita a los y las jóvenes a analizar los artículos de forma consecutiva, y a que durante la lectura abran su imaginación para que puedan vivirlo como un emocionante recorrido al interior de su cuerpo y exploren cómo funciona su escudo biológico... ¡Que lo disfruten!

Honorio Torres Aguilar

Mecanismos de la respuesta inmune innata... **la primera línea de defensa**

Ángeles Esmeralda Gómez-Bustamante, Hermes Jared
Morales-López¹ y Honorio Torres-Aguilar^{2*}

¹ Químico/a Farmacéutico/a Biólogo/a por la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, México.

^{2*} Profesor Investigador Titular de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, México. Con estudios de doctorado en Biomedicina Molecular en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. *Correo electrónico: qbhonorio@hotmail.com

Resumen

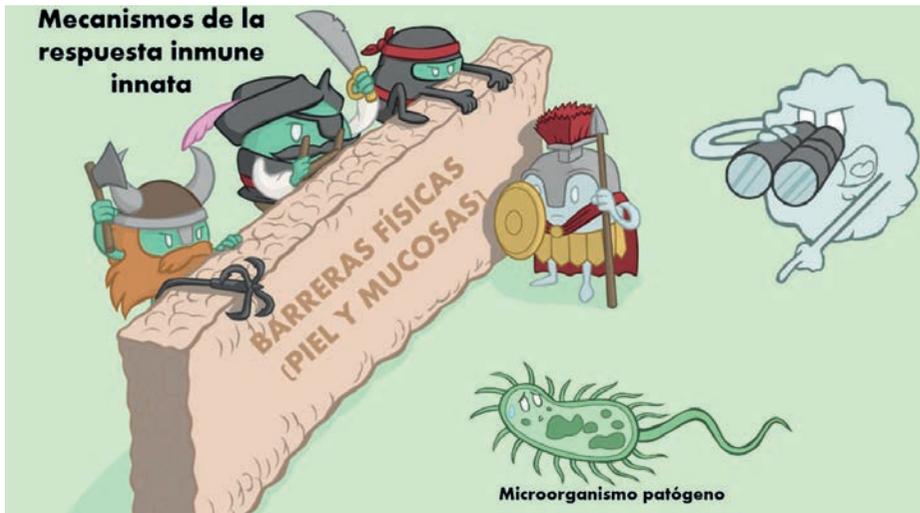
Las referencias bibliográficas del siglo XX solían llamar “inespecífica” a la respuesta inmune innata. Sin embargo, a partir de la década de 1980 se ha ido describiendo paulatinamente el conjunto de receptores que las células de este tipo de respuesta inmune –considerada como la primera línea de defensa– utilizan para el reconocimiento dirigido de moléculas conservadas entre clases de microbios. Esta característica ha convertido a la respuesta inmune innata en altamente específica en cuanto al reconocimiento de los microorganismos, pero sin llegar al nivel de alta precisión de la respuesta inmune adaptativa. En este capítulo se describen las estrategias de vigilancia y prevención, así como los mecanismos celulares y humorales que el sistema inmunitario desencadena de forma inmediata ante el primer intento de agresión de un agente invasor.

Palabras clave: Barreras físicas, sistema del complemento, inflamación, fiebre, células de la respuesta inmune innata.

Abstract

The twentieth century literature referred to the innate immune response as “unspecific”. Nevertheless, since the 1980s, the set of receptors that this kind of immune response cells –considered as the first line of defense– employ to directly recognize conserved molecules within a class of microbes, has been gradually described. This trait has turned the innate immune response highly specific when it comes to the recognition of microorganisms, but without reaching the high precision level of the adaptive immune response. This chapter describes the surveillance and prevention strategies, as well as the cellular and humoral mechanisms that the immune system immediately triggers against the first attempted aggression of an invading agent.

Keywords: Physical barriers, complement system, inflammation, fever, cells of the innate immune response.



La Respuesta Inmune Innata (RII) constituye la primera línea de defensa contra la invasión de **microorganismos patógenos***. Si hacemos la analogía de nuestro cuerpo con una población de ciudadanos/as que tendrían que estar preparados/as ante la invasión de un enemigo, la RII sería las estrategias de vigilancia, prevención y de respuesta inmediata debido a la llegada de un extraño que intente invadir (Figura 1).

Anteriormente, a la RII se le denominaba “inespecífica” porque se creía que sus mecanismos participaban indiscriminadamente en contra de casi cualquier patógeno; sin embargo, actualmente se han descubierto los mecanismos definidos de identificación que poseen las células de la RII para reconocer moléculas conservadas entre clases de patógenos a través de receptores específicos. Este grado de complejidad ha conducido al desuso del término “inespecífica” y ha impulsado a dilucidar cada vez más la especificidad de la RII, ya que sus componentes no sólo controlan y eliminan las infecciones, sino que también ayudan a regresar al sistema inmune a la **homeostasis*** e inician los procesos de reparación de tejidos dañados. La RII es tan eficiente, que en muchos casos sus mecanismos son suficientes para eliminar al agente extraño que intenta invadir, pero en todos los casos estimula e influye en el tipo de la respuesta inmune adaptativa que se producirá, para hacerla óptima y eficaz frente a cada tipo de microorganismo y permitir la generación de **memoria inmunológica***.

Las barreras físicas de la RII (*las murallas*)

En ausencia de una lesión, la piel representa la barrera física más potente e impenetrable para cualquier microorganismo o sustancia extraña que intente entrar al cuerpo. Las células más superficiales de la piel (epiteliales) forman uniones herméticas entre sí y están en continuo recambio, expulsando todo al exterior; además, producen sustancias químicas (**defensinas***) que pueden matar directamente a algunos microorganismos insertándose en su membrana y produciéndoles hoyos hasta aniquilarlos. Por otra parte, los queratinocitos (células que generan queratina, proteína que le da color a la piel), a medida que mueren acumulan la queratina en el exterior de la piel, logrando así formar un escudo que bloquea la penetración de los microbios hacia las capas profundas (epidermis y dermis) (Matejuk, 2018). Como se puede apreciar, en ausencia de lesiones y con una higiene adecuada, la piel es la principal muralla que evita la entrada de microorganismos al interior del cuerpo.

Por lo anterior, las principales rutas de ingreso directamente accesibles al cuerpo que un microorganismo podría tener son las mucosas de las vías digestiva, respiratoria y genitourinaria, debido a que por sus funciones de absorción y de secreción estos lugares están naturalmente expuestos al exterior. Para evitar una invasión, las mucosidades secretadas en estos sitios sirven para atrapar y enganchar a los microorganismos; adicionalmente, ante una amenaza de daño por vía respiratoria se producen la tos y los estornudos, que expulsan mecánicamente a los invasores y a otros irritantes. La acción limpiadora de las lágrimas y la orina arroja a los microbios hacia afuera. Las secreciones de la vagina, al ser ligeramente ácidas, sirven como barreras químicas; mientras que el semen contiene defensinas y zinc para matar a los microorganismos. En el estómago, el ácido gástrico y las peptidasas actúan como poderosas defensas químicas que degradan a los microbios. En los tractos genitourinario y gastrointestinal, los **microorganismos comensales*** sirven como barrera biológica al competir con los microorganismos patógenos por alimento y espacio, modificando el pH y el contenido de hierro disponible. Enzimas tales

como la lisozima y la fosfolipasa A, presentes en la saliva, las lágrimas y la leche materna, también son agentes antibacterianos. Además, la presencia de **anticuerpos*** en las secreciones bloquea la entrada de los microorganismos (Goto & Kiyono, 2011; Schjenken & Robertson, 2014).

Si se produce alguna lesión en cualquiera de estas barreras físicas que permita la entrada de microbios, o algún microorganismo patógeno genera **toxinas*** que puedan dañarlas y logran invadir, ahora sí se activan otros mecanismos de la RII, los cuales, debido a que están de disposición inmediata, actúan dentro de los primeros minutos y horas posteriores a la disrupción de una barrera física (Figura 2).

Los componentes humorales de la RII (inflamación, fiebre y el sistema del complemento) ... ¡¡el grito de auxilio!!

Cuando se registra una lesión en algún tejido del cuerpo, ya sea mediado o no por un microorganismo invasor (por ejemplo, un golpe puede dañar células sin que necesariamente entren microorganismos), las células afectadas producen moléculas solubles como la Interleucina 1 (IL-1), la IL-6, el Factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), el óxido nítrico, la histamina, entre muchas otras, que son interpretadas por el sistema inmune como señales de daño. Estas moléculas inducen el incremento del tamaño de los vasos sanguíneos pequeños (capilares) y el flujo de la sangre hacia ese sitio, con el consecuente aumento de líquidos (edema), manifestándose como inflamación. Debido a que la mayoría de los microorganismos se reproducen a la temperatura corporal (37.4 °C), para inhibir su proliferación, la secreción de IL-1 induce la síntesis de otras moléculas denominadas prostaglandinas en los tejidos dañados, las cuales son transportadas a través de la sangre y actúan sobre el centro termorregulador del hipotálamo en el cerebro para provocar el aumento de la temperatura corporal (fiebre). Este efecto eleva la migración de las células del sistema inmune (leucocitos) desde la sangre al sitio de la lesión e inhibe la proliferación de los microorganismos (Chen *et al.*, 2018) (Figura 3). Debido a que estos componentes son solubles y se pueden distribuir en los humores (líquidos) del cuerpo, se les denomina humorales.

Si se produce alguna lesión en cualquiera de las barreras físicas del cuerpo que permita la entrada de microbios, se activan otros mecanismos de la RII que actúan dentro de los primeros minutos y horas posteriores a la disrupción de la barrera física

Continuando con la analogía de evitar la entrada del enemigo durante una guerra, la inflamación y la fiebre representan un “grito de auxilio” que atrae y activa a los demás integrantes de la población para que acudan a ayudar al sitio de ruptura de la muralla.

Otro componente humoral de la RII son las proteínas del sistema del complemento, que se encuentran circulando inactivamente en la sangre. Para su estudio, cada proteína del complemento se representa con la letra “C” y un número de 1 al 9 (C1...C9). Se activan en la respuesta inmune innata cuando detectan componentes de los microorganismos y al activarse se rompen y producen fracciones de las formas inactivas (ej. al activarse C3 se produce C3a y C3b). Ante la invasión de un patógeno, las proteínas del complemento se activan una a otra en una reacción en cadena que culmina en tres efectos principales: 1) formar hoyos en la superficie de los microorganismos; 2) incrementar la respuesta inflamatoria; y 3) marcar a los patógenos (**opsonización***) para que sean reconocidos más fácilmente por las células con capacidad de **fagocitosis*** (Sarma & Ward, 2010). En un subsecuente encuentro con el patógeno, los anticuerpos que se forman en la respuesta inmune adaptativa potencian la activación y las funciones del complemento. Adicionalmente a las proteínas del complemento, en la sangre también se hallan otras moléculas (pentraxinas, colectinas y ficolinas) que reconocen a los microorganismos, favoreciendo su eliminación mediante mecanismos dependientes e independientes del complemento. Siguiendo la homología de la guerra, el sistema del complemento sería la estrategia para marcar al enemigo a fin de que sea identificado como extraño y empezar su destrucción (Figura 4).

Las células de la respuesta inmune innata (los soldados de la primera línea de defensa)

Las células de la respuesta inmune innata (CRII) (Figura 5) se generan en la médula ósea por un proceso denominado **hematopoyesis***, se distribuyen en todo el cuerpo a través de la sangre y como efecto de la respuesta inflamatoria provocada por una lesión, migran a los tejidos (McKenzie, 2014). Las CRII detectan a los microorganismos

invasores utilizando receptores que identifican estructuras que son comunes en distintas clases de microorganismos patógenos. A estas estructuras se les denominan “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMPs, por sus siglas en inglés). Ejemplos de PAMPs son el lipopolisacárido (LPS), que es una molécula común a bacterias Gram negativas; el ácido lipoteicoico, abundante en bacterias Gram positivas; el ssRNA en algunos virus y el zimosano comunes entre levaduras (hongos), y el glucosilfosfatidilinositol (GPI), presente en parásitos. Las CRII utilizan receptores llamados “receptores de reconocimiento de patrón” (PRRs, por sus siglas en inglés), existen diferentes tipos de ellos y cada uno reconoce algún PAMP en específico; por ejemplo, los “receptores tipo Toll” (TLR, por sus siglas en inglés), los cuales dependiendo del tipo de receptor pueden detectar diferentes PAMPs (Figura 6). Debido a que los patógenos pueden ser **extracelulares*** o **intracelulares***, es posible encontrar los TLRs tanto en la superficie como en el interior de **endosomas*** de las células (Turvey & Broide, 2010; Flier & Krediet, 2007).

Cuando un microorganismo patógeno invade, provoca inflamación y fiebre, reclutando a las CRII. El reconocimiento de PAMPs por los PRR de las CRII desencadena las acciones específicas de cada una de ellas, lo que se explica más adelante. Cuando las CRII se activan en contra de un patógeno, secretan moléculas efectoras que pueden actuar directamente sobre los microorganismos para matarlos; o bien como **citocinas***, que funcionan a manera de señal para que otras células se activen induciéndolas a participar, o como **quimiocinas***, que atraen a otras células al sitio de infección (Janeway, Travers & Walport, 2001).

A continuación, se describen las funciones específicas en la eliminación de los microorganismos de cada una de las CRII que son reclutadas hacia el sitio de la invasión.

Las plaquetas (*el bloqueo antimotines*)

Si algún microorganismo patógeno llega a invadir la sangre, podría distribuirse rápidamente a todo el cuerpo, proliferar y causar la

muerte en muy poco tiempo. Para evitarlo, en cuanto una lesión daña –además de las barreras físicas– a algún vaso sanguíneo, las plaquetas y los factores de la coagulación forman trombos (tapones integrados por plaquetas y una malla de fibrina) alrededor del sitio afectado (Figura 7); este efecto, además de evitar la pérdida masiva de sangre, bloquea la entrada de microbios. Las plaquetas pueden empezar a capturar y destruir microorganismos, pero además producen quimiocinas que reclutan a células fagocíticas de la RII al sitio de la lesión. Las plaquetas también liberan componentes (factores de crecimiento) que participan en la reparación de los tejidos dañados (D’Atri, 2015).

Los neutrófilos (los mártires del sistema inmunitario)

Los neutrófilos son las células más abundantes de la sangre, tienen una vida muy corta (de 8 a 10 horas), por lo que para mantener sus números es necesario producirlos constantemente. Cuando se origina una lesión en alguna parte del cuerpo, los neutrófilos son las primeras células en llegar al sitio dañado para fagocitar a microorganismos extracelulares (principalmente algunas bacterias y hongos) que intenten invadir. Los neutrófilos son los principales componentes del pus y producen IL-1 que, como mencionamos anteriormente, es la principal citocina inductora de la fiebre.

El citoplasma de los neutrófilos contiene gránulos que almacenan enzimas líticas (que degradan) y especies reactivas del oxígeno (que oxidan fuertemente); por ello, cuando un neutrófilo fagocita microorganismos, en su interior los fusiona con el contenido de sus gránulos para destruirlos. Los neutrófilos también pueden liberar estos gránulos dirigiéndolos hacia los microbios para destruirlos (degranulación), pero si los microorganismos son muy abundantes o tan grandes que no puedan fagocitarlos, entonces los neutrófilos liberan hacia el exterior una red compuesta por el contenido de su núcleo y las enzimas líticas de sus gránulos (trampas extracelulares de los neutrófilos, del inglés, NET’s) que captura y degrada a los microorganismos. Ya sea porque llegó a término el tiempo de su vida, porque fagociten a algún microorganismo, porque degranulen, o porque produzcan NETs, los neutrófilos terminarán muriendo en defensa

Los eosinófilos, al reconocer a los parásitos, les inyectan a través de sus corazas el contenido de sus gránulos: enzimas líticas que los degradan desde adentro y provocan su destrucción

del cuerpo (Papayannopoulos, 2017; Camicia & De Larrañaga, 2013). Las funciones de los neutrófilos son muy amplias y complejas.³

Los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas

Los monocitos también son células que circulan en la sangre de forma transitoria, ya que, bajo condiciones homeostáticas, migran a los diferentes tejidos del cuerpo para diferenciarse de otras células altamente fagocíticas: los macrófagos y las células dendríticas. Existen diferentes tipos de macrófagos con funciones especializadas en cada tejido, cuya acción principal es la de fagocitar y reciclar los componentes de las células que mueren de forma normal al llegar a su término de vida (**apoptosis***) o que se convierten en células cancerígenas. Por ejemplo, los esplenocitos son macrófagos que se encuentran en el bazo, cuyo cometido es fagocitar a las células “viejas” de la sangre; los macrófagos alveolares se hallan en los pulmones para capturar partículas y microorganismos inhalados; los osteoclastos son macrófagos que degradan y reabsorben la parte dañada de los huesos para permitir su remodelación. Por lo anterior, a los macrófagos suele denominárseles “los recolectores de basura del sistema inmune”. Sin embargo, su función es aún más importante, ya que al igual que los neutrófilos, los macrófagos pueden detectar la invasión de un tejido por parte de un patógeno y migrar para fagocitarlo y destruirlo utilizando enzimas líticas y especies reactivas del oxígeno (Duque & Rojas, 2007; Chiu & Bharat, 2016) (Figura 8).

Por otra parte, los monocitos también pueden diferenciarse para producir células dendríticas (DC, del inglés Dendritic Cell), de las cuales –al igual que los macrófagos– existen diferentes tipos y se encuentran distribuidas en todos los tejidos del cuerpo, pero su función es modular la respuesta del sistema inmune. Por ejemplo, en el tracto gastrointestinal, bajo condiciones homeostáticas en ausencia de inflamación, las células dendríticas fagocitan constantemente

³ Para comprenderlo mejor, se sugiere ver el video del siguiente enlace: https://www.youtube.com/watch?v=mx9IV_ujaQo

microorganismos comensales y **antígenos*** de los alimentos; en este caso le indican al sistema inmune que no es necesario activarse, pero si algún patógeno invade, produce lesión e inflamación a nivel intestinal, las células dendríticas fagocitan al patógeno y migran a través de la **linfa*** hasta llegar a los **ganglios linfáticos*** para activar a las células que participarán en la respuesta inmune adaptativa. Por lo anterior, las células dendríticas también son conocidas como “los centinelas y moduladores del sistema inmune” (Ito, Liu & Kadowaki, 2005) (Figura 9).

Los eosinófilos, los basófilos y los mastocitos (los especialistas en contra de enemigos gigantes: parásitos)

Los eosinófilos y los basófilos también utilizan la sangre para distribuirse a lo largo de todo el cuerpo. Los mastocitos residen en la piel y las mucosas, habitualmente junto a vasos sanguíneos pequeños. Los basófilos y los mastocitos son células especializadas en migrar desde su sitio de origen hacia lesiones producidas por parásitos; al llegar, liberan sus gránulos que contienen sustancias como la histamina y los leucotrienos, que inducen una fuerte respuesta inflamatoria para localizar y delimitar al agente invasor, y atraer a los neutrófilos, los macrófagos y a las células dendríticas que colaborarán para eliminarlo (Valdivia-Silva, 2012). Pero aunque estas células utilicen todo su arsenal para intentar destruirlo, los parásitos suelen ser muy grandes, con corazas muy fuertes que no pueden ser fagocitados o destruidos fácilmente. Es por lo que adicionalmente son reclutados los eosinófilos, ya sea desde la sangre o residentes en mucosas. Los eosinófilos, al reconocer a los parásitos, les inyectan a través de sus corazas el contenido de sus gránulos: enzimas líticas que los degradan desde adentro y provocan su destrucción.⁴ Una vez que el parásito ha sido fragmentado, los neutrófilos, los macrófagos y las células dendríticas pueden continuar con sus funciones respectivas (Wen & Rothenberg, 2016).

⁴ En el siguiente enlace se puede apreciar a los eosinófilos eliminando a un helminto: https://www.youtube.com/watch?v=Ik_Zlxd-hfk.

Las células asesinas naturales (las especialistas contra invasores que lograron llegar al interior de las células: los virus)

Las células asesinas naturales son mejor conocidas por sus siglas del inglés, NK (Natural Killers). Su nombre describe perfectamente su función: están hechas para matar, pero como en toda guerra, deben reconocer al amigo y diferenciarlo del enemigo. Las NK se transportan por la sangre y después se distribuyen y migran constantemente en todos los tejidos del cuerpo. Al avanzar, entran en contacto con otras células, en esta migración utilizan receptores en su membrana para identificar a las células que deben matar y a cuáles no. Las células propias y sanas del cuerpo les presentan a las NK señales inhibitorias que les indican que son “amigas” y que no las deben aniquilar. Pero las células propias que han sido infectadas por virus u otros **microorganismos intracelulares***, o bien que son células cancerígenas o apoptóticas, al estar alteradas no pueden presentar a las NK las señales inhibitorias y se convierten en su blanco de muerte. Entonces, las NK secretan perforinas (proteínas que perforan) a su célula blanco y a través de los hoyos que les generan, les inyectan granzimas (enzimas líticas) que las destruyen, liberando al invasor de su exterior. Las células NK también secretan interferones (IFN), que inhiben la proliferación de los virus. Una vez que el microorganismo queda fuera de la célula infectada, otras células fagocíticas del sistema inmune –principalmente macrófagos y células dendríticas– pueden continuar con sus respectivas funciones (Yokoyama, 2005).⁵

Como se puede apreciar, la RII cuenta con múltiples mecanismos humorales y celulares que se especializan en combatir a diferentes clases de microorganismos; en la mayoría de los casos, estos mecanismos son suficientes para mantener bajo control a los agentes externos que no sean altamente patógenos. Sin embargo, como efecto de la activación de la RII, las células dendríticas que fagocitan microorganismos migran a los ganglios linfáticos para activar una

⁵ En el siguiente enlace podrán profundizar en los mecanismos de las células NK para detectar y eliminar a sus células blanco: <https://www.youtube.com/watch?v=jabmlhbih6c>

respuesta que ahora es aún más específica, porque está dirigida contra múltiples componentes moleculares del microorganismo que la activó (respuesta inmune adaptativa) y que brinda protección a largo plazo (memoria inmunológica). Los principales componentes de la respuesta inmune adaptativa son los linfocitos T, los linfocitos B y los anticuerpos. Estos procesos se explican en los artículos posteriores.

Glosario

Anticuerpos: Son proteínas producidas por las células plasmáticas; son específicas para cada uno de los componentes del microorganismo que indujo su producción y colaboran para su eliminación.

Antígeno: Sustancia que es reconocida como extraña y genera una respuesta inmunitaria (cada componente de una bacteria, virus, hongos, parásitos, o sustancias químicas que active una respuesta inmune).

Apoptosis: Proceso de muerte en células senescentes (envejecidas) sin inducir inflamación.

Citocinas: Proteínas pequeñas de comunicación intercelular que actúan como mensajes para indicar una función (ej. proliferación, diferenciación, etcétera).

Defensinas: Proteínas pequeñas (péptidos) que funcionan como antibióticos naturales. Son activas contra bacterias, hongos y virus.

Endosomas: Vesículas intracelulares que se forman cuando las células fagocitan a algún componente externo.

Fagocitosis: Proceso por el cual algunas células capturan y digieren partículas externas.

Ganglios linfáticos: Agregados celulares que forman un órgano pequeño, con morfología ovoide o esférica en los cuales se presentan los antígenos derivados de los tejidos del cuerpo.

Hematopoyesis: Proceso de producción (generación) de células de la sangre.

Homeostasis: Estado de equilibrio o reposo del sistema inmunitario, el cual se mantiene en ausencia de factores que induzcan su activación.

Linfa: Líquido del cuerpo que transporta leucocitos a los ganglios linfáticos.

Memoria inmunológica: Capacidad del sistema inmunitario para reconocer más rápida y específicamente a un antígeno con el que ha tenido contacto previamente.

Microorganismos comensales: Microorganismo que vive en simbiosis (sin hacer daño y beneficiándose mutuamente) con un organismo (humano).

Microorganismos extracelulares: Microorganismos que pueden vivir y reproducirse fuera de la célula.

Microorganismos intracelulares: Microorganismos que para vivir y reproducirse requieren estar dentro de la célula.

Microorganismos patógenos: Microorganismos capaces de causar enfermedades.

Opsonización: Proceso en el cual se marcan microorganismos con proteínas (ejemplo "anticuerpos") para favorecer su fagocitosis o eliminación.

Quimiocinas: Pequeñas proteínas secretadas por células que actúan como señales de comunicación para atraer a otras células a un determinado lugar.

Toxinas: Sustancias peligrosas que producen algunos microorganismos que pueden causar daño (enfermedad).

Referencias

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018).** *Inmunología celular y molecular*. Barcelona: Saunders-Elsevier.
- Camicia, G. & De Larrañaga, G. (2013).** Neutrophil extracellular traps: a 2-faced host defense mechanism. *Medicina Clinica*, 70-75. doi: 10.1016/j.medcli.2012.04.022
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X. & Ling, Z. (2018).** Inflammatory responses and inflammation-associated disease in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208
- Chiu, S., & Bharat, A. (2016).** Role of monocytes and macrophages in regulating immune response following lung transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 21(3), 239-245. doi: 10.1097/MOT.0000000000000313
- D'Atri, L. P. (2015).** Funciones inmunorreguladoras de las plaquetas y su rol en la enfermedad autoinmune. *Hematología*, 19(XXII), 239-244. Recuperado de <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/31-vol%2019-extraordinario.pdf>
- Duque Correa, M. A., & Rojas López, M. (2007).** Activación alternativa del macrófago: la diversidad en las respuestas de una célula de la inmunidad innata ante la complejidad de los eventos de su ambiente. *Inmunología*, 26(2), 73-86. Recuperado de <https://www.inmunologia.org/Upload/Articles/7/5/759.pdf>

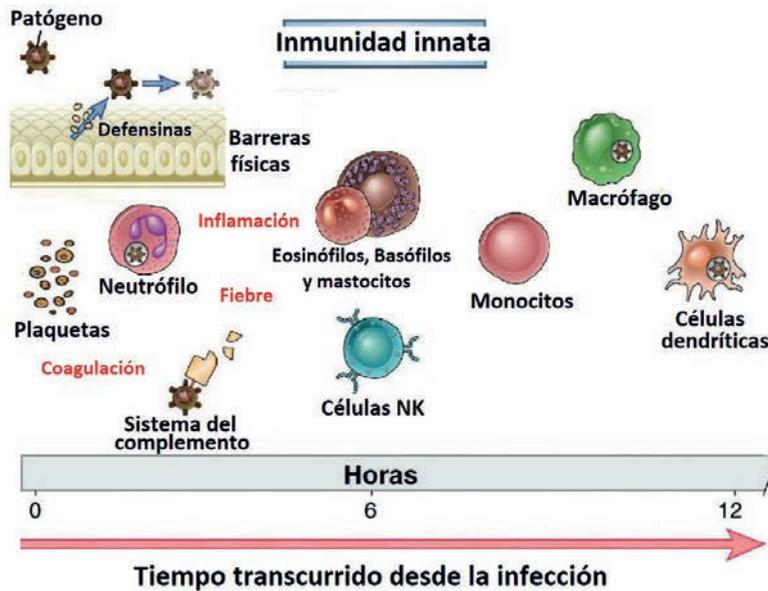
- Fleer, A., & Krediet, T. G. (2007).** Innate Immunity: Toll-Like Receptors and some more. *Neonatology*, 92(3), 145-157. doi: 10.1159/000102054
- Goto, Y., & Kiyono, H. (2011).** Epithelial barrier: an interface for the cross communication between gut flora and immune system. *Immunological Reviews*, 245(1), 147-163. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01078.x
- Ito, T., Liu, Y.-J., & Kadowaki, N. (2005).** Functional diversity and plasticity of human dendritic cells subsets. *International Journal of Hematology*, 81, 188-197.
- Janeway, C. A., Travers, P., & Walport, M. (2001).** *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. New York: Garland Science. Components of the immune system. 5th edition.
- Matejuk, A. (2018).** Skin immunity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 66(1), 45-54. doi: 10.1007/s00005-017-0477-3
- McKenzie, S. B. (2014).** *Clinical Laboratory Hematology*. University of Texas-Health Science Center at San Antonio: Pearson.
- Papayannopoulos, V. (2017).** Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*, 18(2), 134-147. doi:10.1038/nri.2017.105
- Sarma, J. V. & Ward, P. A. (2010).** The complement system. *Cell and Tissue Research*, 343(1), 227-235. doi: 10.1007/s00441-010-1034-0
- Schjenken, J. E. & Robertson, S. A. (2014).** Seminal fluid and immune adaptation for pregnancy comparative biological in mammalian species. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(3), 27-36. doi: 10.1111/rda.12383
- Turvey, S. E. & Broide, D. H. (2010).** Innate immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), S24-S32. doi:10.1016/j.jai.2009.07.016
- Valdivia-Silva, J. E. (2012).** Mastocitos y basófilos y sus nuevas funciones en inmunología. *Inmunodermatología*, 23(2), 98-105. Recuperado de http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v23_n2/pdf/a04v23n2.pdf
- Wen, T., & Rothenberg, M. E. (2016).** The Regulatory Function of Eosinophils. *Microbiology Spectrum*, 4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0020-2015
- Yokoyama, W. M. (2005).** Natural Killer Cell Immune Responses. *Immunologic Research*, 32(1-3), 317-326. doi: 10.1385/IR:32:1-3:317

Figura 1. La respuesta inmune innata



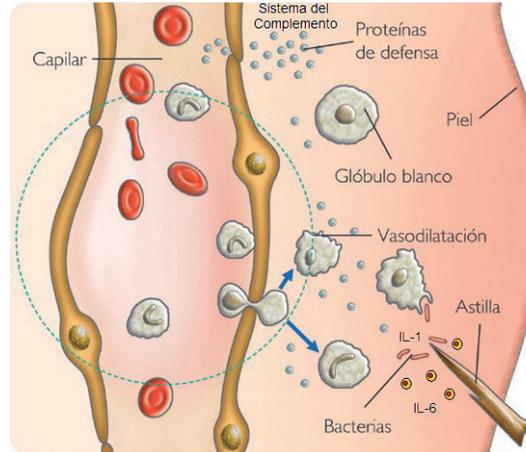
Vigilancia, prevención y atención inmediata ante el intento de agresión de un agente invasor. La imagen representa metafóricamente la disposición inmediata de la respuesta inmune innata. Fuente: Imagen modificada de <https://www.thepartnershipineducation.com/resources/immune-system>

Figura 2. Componentes y temporalidad de inmunidad innata



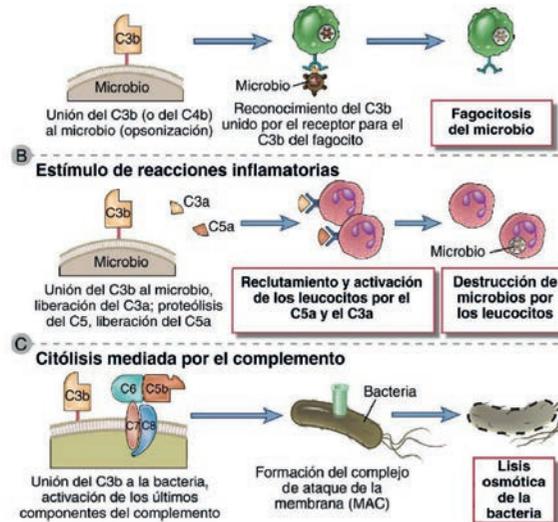
Los mecanismos de la inmunidad innata proporcionan las estrategias de vigilancia, prevención y respuesta inmediata para la protección del cuerpo. El tiempo de respuesta es sólo una aproximación y varía dependiendo del estado inmune de cada individuo, del tipo de microorganismo y de los mecanismos de evasión del patógeno. NK, célula asesina natural. Fuente: Elaboración propia con imágenes de Abbas, Lichtman & Pillai, 2018.

Figura 3. Los componentes humorales de la respuesta inmune innata



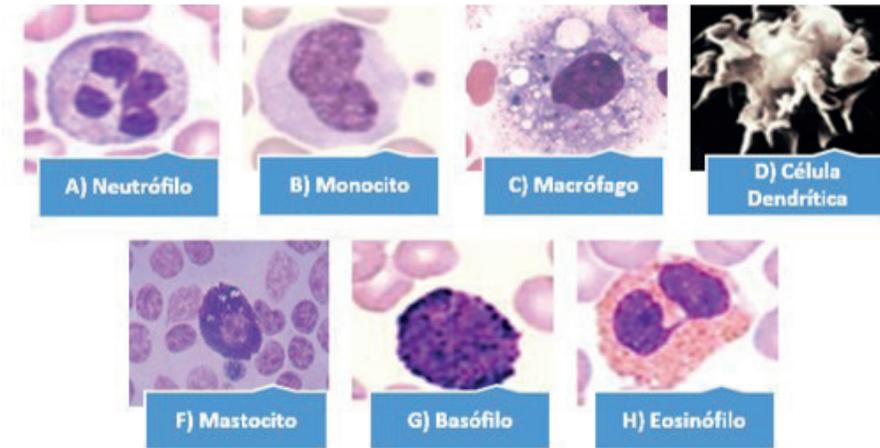
Cuando alguna barrera física como la piel y las mucosas son lesionadas, se activan inmediatamente mecanismos humorales de la respuesta inmune innata (inflamación, fiebre, sistema del complemento) que evitan la proliferación de los microorganismos y atraen a las células del sistema inmune. Fuente: Imagen modificada de <http://www.afanporsaber.es/yo-tambien-soy-raro/#.XkGM0mgzY2w>

Figura 4. Funciones del sistema del complemento



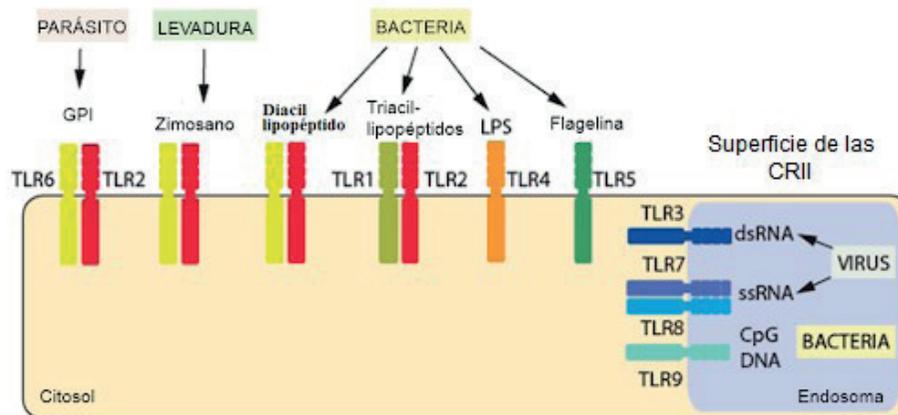
Cada proteína del sistema del complemento se representa con la letra "C" y un número de C1 al C9. Cuando estas proteínas se activan, se producen fracciones de las formas inactivas. A) C3b opsoniza a los microorganismos para que puedan ser fagocitados más fácilmente. B) C3a y C5a son anafilotoxinas que potencian la respuesta inflamatoria y promueven el reclutamiento de leucocitos. C) En su conjunto, las proteínas del complemento forman "hoyos" en la superficie de las bacterias, promoviendo su destrucción. Fuente: Abbas *et al.*, 2018.

Figura 5. Las células de la respuesta inmune innata



Los neutrófilos, los monocitos, los basófilos y los eosinófilos se transportan en todo el cuerpo a través de la sangre. Los macrófagos, las células dendríticas y los mastocitos residen en los tejidos. Todas estas células migran hacia el sitio de la lesión, atraídas por los efectos de la inflamación. Fuente: Elaboración propia.

Figura 6. Los TLRs son un tipo de PRR que reconocen PAMPs



Las células de la respuesta inmune innata utilizan receptores que se encuentran en su membrana para identificar moléculas conservadas entre clases de patógenos. CpG DNA, del inglés CpG Oligodeoxynucleotide; CRIL, células de la respuesta inmune innata; dsRNA, del inglés Double stranded ribonucleic acid; GPI, glucosilfosfatidilinositol; LPS, Lipopolisacárido; ssRNA, del inglés Single Stranded ribonucleic acid; TLR, Receptor tipo Toll. Fuente: Modificado de <http://inmunologia.eu/receptores-y-moleculas/receptores-que-reconocen-patrones-prrs>

Figura 7. Las plaquetas bloquean la entrada de microorganismos al flujo sanguíneo

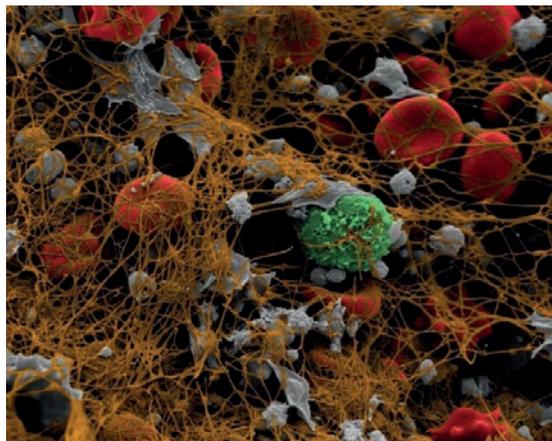


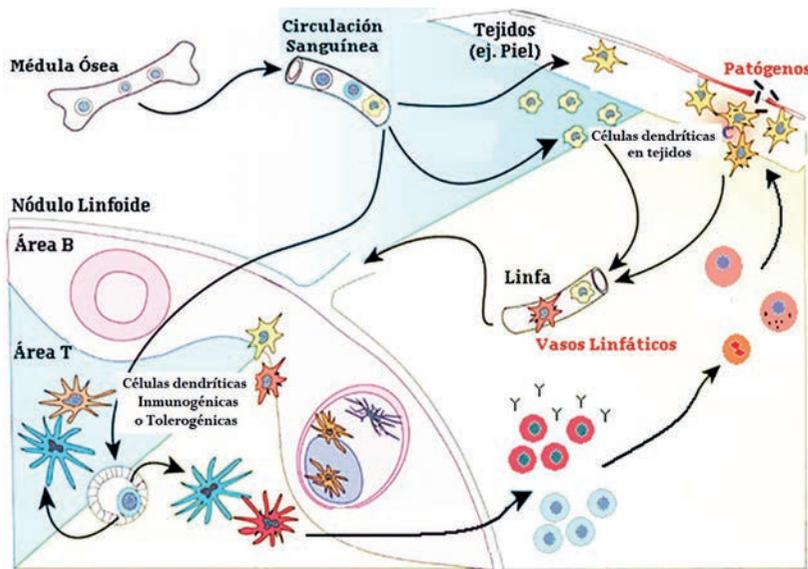
Imagen coloreada de microscopía electrónica de barrido, en la que se aprecia un coágulo que se formó en un vaso sanguíneo dañado. Las plaquetas (fragmentos pequeños de color gris) sirven de ensamble para la malla de fibrina (naranja) que atrapa a eritrocitos (rojo) y a leucocitos (verde). Este efecto, además de servir de bloqueo, inicia con la destrucción de microorganismos que hayan quedado atrapados en el coágulo. Fuente: Imagen tomada de <https://www.pinterest.de/pin/47217496063220677/>

Figura 8. Los macrófagos, “recolectores de basura del sistema inmune”

Los macrófagos son células derivadas de monocitos que residen en los tejidos. Su función es el reciclamiento de los componentes de las células que mueren por el recambio normal de los tejidos o células cancerígenas. En respuesta a una inflamación, los macrófagos también pueden migrar y fagocitar microorganismos. Fuente: Diseño propio.

LOCALIZACIÓN	NOMBRE	FUNCIÓN	IMAGEN
Hígado	Células de Kupffer	Eliminación de eritrocitos viejos y metabolismo de la hemoglobina	
Pulmones	Macrófagos alveolares	Barre la superficie alveolar de partículas y microbios inhalados	
Cerebro	Microglia	Evitan el daño y reparan el sistema nervioso	
Médula ósea	Macrófagos estromales	Fagocitosis de células viejas	
Hueso	Osteoclastos	Degradan, reabsorben y remodelan el hueso.	
Riñones	Células mesangiales intraglomerulares	Fagocitosis de inmunocomplejos	

Figura 9. Las células dendríticas, “los centinelas y moduladores del sistema inmune”



Las células dendríticas pueden derivar de monocitos o de otros precursores de la médula ósea. Existen de diferentes tipos, pero su función principal es activar (células dendríticas inmunogénicas) la respuesta inmune adaptativa en contra de los patógenos; o bien o inactivarla (células dendríticas tolerogénicas) en contra de microorganismos comensales o antígenos propios. Fuente: Modificado de https://www.researchgate.net/figure/The-life-cycle-of-dendritic-cells-Circulating-precursor-DC-enter-tissues-as-immature-DC_fig1_7390227

Mecanismos de la respuesta inmune adaptativa: **respuesta específica y de protección a largo plazo**

William de Jesús Ríos-Ríos^{1*} y Jair Aguilar-Cruz²

1 Laboratorio de Investigación Clínica de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca (UABJO). Maestro en Ciencias en Biomedicina Experimental, por la Facultad de Medicina y Cirugía de la UABJO. México. *Correo electrónico: qfbrioswilliam@hotmail.com
2 Químico Farmacéutico Biólogo por la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, México.

Resumen

El sistema inmunitario en los humanos ha evolucionado para lograr una inmunidad altamente eficiente, especializada y específica contra estructuras moleculares particulares de cada microorganismo patógeno y para desarrollar mecanismos que le permiten responder más rápida y adecuadamente ante subsecuentes encuentros con el mismo agente invasor: la respuesta inmune adaptativa. En este artículo se describen la conexión entre la respuesta inmune innata y la adaptativa, así como los mecanismos celulares y humorales de control y de protección a largo plazo de la respuesta inmune adaptativa.

Palabras clave: Célula presentadora de antígenos, células de la respuesta inmune adaptativa, memoria inmunológica, anticuerpos.

Abstract

The human immune system has evolved to achieve a highly efficient, specialized and specific immunity against particular molecular structures of each pathogenic microorganism and to develop mechanisms allowing to respond more quickly and efficiently to subsequent encounters with the same invading agent: the adaptive immune response. This paper describes the connection between the innate and adaptive immune response, as well as the cellular and humoral mechanisms of control and long-term protection of the adaptive immune response.

Keywords: Antigen presenting cell, cells of the adaptive immune response, immunological memory, antibodies.

Como se describió en el artículo anterior, la respuesta inmune innata (RII) constituye las estrategias de prevención y de respuesta inmediata (la primera línea de defensa) ante la llegada de un agente extraño que intenta invadir al organismo. Sin embargo, cuando esta protección se ve superada, otras estrategias deben presentarse para controlar la invasión.

En el curso de la evolución, el sistema inmunológico ha adquirido diversos componentes cuya función le ha otorgado la capacidad de combatir a diferentes agentes invasores y moléculas tóxicas derivadas de éstos, con posibilidad de inducir daños al organismo. La naturaleza y diversidad biológica de los agentes infecciosos, la fuente de donde provienen –sean externos al organismo o asociados a él– y su potencial dañino han motivado que los elementos que conforman el sistema inmunológico se vean obligados a adquirir funciones que les permitan combatirlos con determinada especificidad, así como poder utilizar diversas variantes en sus acciones **inmunogénicas***. Como ejemplo de dichas ventajas evolutivas del sistema inmune, se encuentra la Respuesta Inmune Adaptativa (RIA), conocida como sistema inmune adaptativo cuando se refiere a los componentes que lo llevan a cabo (Cohn, 2017). Esta parte importante del sistema inmune representa la segunda línea de defensa que ha permitido mejorar la especificidad contra microorganismos patógenos (lo que quiere decir que monta una respuesta para diversos antígenos, presentes en un solo microorganismo) y obtener inmunidad a largo plazo de respuesta más rápida (Alberts, Johnson & Lewis, 2002).

Para mediar las funciones protectoras desencadenadas por la RIA, sus componentes coordinan las acciones que deben tener lugar durante un proceso infeccioso, desatando una respuesta dirigida hacia un antígeno particular, provenga éste de una bacteria, un parásito, hongo o virus. Por otro lado, algunos elementos también vigilan y controlan las acciones de los mecanismos tanto adaptativos como innatos, ya que podrían ocasionar respuestas inflamatorias crónicas destructivas de los tejidos propios. En este artículo se describe cómo se induce la RIA y los mecanismos humorales y celulares que participan.

RIA: la segunda línea de defensa altamente específica que proporciona memoria inmunológica

Se ha mencionado que la RIA posee la propiedad de ser altamente específica, pero ¿qué significa esto? Si bien la RII también tiene especificidad debido a la presencia de receptores que identifican estructuras comunes entre distintos microorganismos (Pathogen-Associated Molecular Patterns, **PAMPs***, por sus siglas en inglés), su especificidad es limitada comparada con la del sistema inmune adaptativo. Los componentes de la RIA tienen la propiedad de no sólo identificar PAMPs de manera general, sino que además, dentro de estas mismas estructuras o en otras que forman la organización celular de un microorganismo, pueden identificarse diversos **antígenos*** y preparar una respuesta para cada uno de ellos, así diversifican sus acciones. Por otro lado, se dice que la RIA genera protección a largo plazo, lo que significa que una vez que se ha montado una respuesta para erradicar un microorganismo, algunos factores tanto humorales como celulares (**anticuerpos*** y **células de memoria***) son generados con el fin de prevenir un nuevo ataque del mismo patógeno después de haber sido eliminado; a lo anterior se le conoce como memoria inmunológica. Esta propiedad de protección a largo plazo tiene como peculiaridad que tales efectos desarrollen una respuesta más rápida y eficaz ante una nueva invasión del mismo agente infeccioso (Janeway, Travers & Walport, 2001). Por lo tanto, no sería sorprendente pensar en la inmensa complejidad de mecanismos que median y regulan este sistema.

Conexión entre la RII y la RIA

La RIA surge tiempo después de los procesos efectuados por la RII, debido a que la primera precisa de estímulos (señales) proporcionados por un componente especial del sistema inmune innato para su activación, las células dendríticas (DC, del inglés Dendritic Cells). Como se describió en el artículo anterior, bajo condiciones homeostáticas, las células dendríticas fagocitan microorganismos comensales, productos derivados de la dieta y células **apoptóticas*** sin activar al sistema inmune (no son inmunogénicas), debido a que este proceso ocurre en ausencia de inflamación. No obstante, en estas condiciones, las DC migran constantemente a los ganglios linfáticos y realizan otras funciones diferentes a la protección contra agentes invasores, esto es la inducción de tolerancia (por lo que se les denomina tolerogénicas). Sin embargo, durante la RII, las células dendríticas que son atraídas al sitio de la infección fagocitan al patógeno. En este caso, debido a que la captura del patógeno ocurrió en un ambiente rico en citocinas proinflamatorias (que inducen inflamación), las células dendríticas se activan y en este estado tienen la capacidad de movilizar a las células de la RIA, por lo que se les llama inmunogénicas.

En su migración (activadas o no), las células dendríticas realizan el procesamiento y presentación de antígeno, esto quiere decir que destruyen al microorganismo fagocitado y producen fragmentos pequeños de las proteínas que lo componen (péptidos); tales fragmentos son acoplados en su interior a moléculas del **MHC*** (por sus siglas en inglés, Major Histocompatibility Complex), las cuales funcionan a manera de "manos presentadoras" que muestran a los péptidos como objetos para que otras células los identifiquen. Los péptidos derivados de microorganismos extracelulares se acoplan en moléculas de MHC de tipo II y los derivados de microorganismos intracelulares en moléculas de MHC de tipo I. Una vez acoplados a las moléculas del MHC, los complejos péptido-MHC son transportados a la superficie de la célula dendrítica para que, al llegar a los ganglios linfáticos, sean presentados a células de la RIA que tengan receptores que identifiquen a estos péptidos: los linfocitos T (LT) (Figura 1).

Si un LT reconoce péptidos presentados por una célula dendrítica tolerogénica, recibe señales que le indican que no debe activarse (anergia) o incluso que debe colaborar para controlar la respuesta inmune contra esos antígenos que no son dañinos (LT reguladores inducidos); pero si un linfocito T reconoce péptidos presentados por una célula dendrítica inmunogénica, recibe señales que lo activan para diferenciarse en algún tipo de LT que sí actúa (efector), con funciones específicas, para eliminar a cada tipo de patógeno.

Los LT efectores migran al sitio de la infección para colaborar e incrementar la respuesta de forma especializada en contra del patógeno (Grakoui *et al.*, 1999; Dustin, 2014). Como se puede apreciar, las células dendríticas son los "centinelas" que identifican a los antígenos en los tejidos periféricos y modulan el tipo de RIA que debe producirse.³

Mecanismos de la RIA

Además de los LT, existen otras células que participan en la RIA y que no necesitan a las células dendríticas para identificar a los microorganismos: los linfocitos B (LB). Utilizando sus receptores específicos, estas células pueden reconocer directamente a los antígenos solubles que son arrastrados por la sangre o por la **linfa*** hasta llegar a los ganglios linfáticos.

Los LT y los LB también son producidos en la médula ósea. Si recordamos, la especificidad de la identificación de los microorganismos por parte de las células de la respuesta inmune innata (CRII) está limitada a los PRRs que reconocen PAMPs; sin embargo, la RIA es aún mucho más particular, ya que activa LT y LB con receptores específicos para cada uno de los péptidos que puedan producirse por degradación de todas las proteínas del patógeno. Por lo tanto, cada uno de los millones

³ El siguiente enlace muestra una visión esquemática del proceso de captura, migración, procesamiento y presentación de antígenos: <https://www.youtube.com/watch?v=aMlo1wiqeRE>

Los LT y LB vírgenes se distribuyen en todo el cuerpo a través de la sangre y la linfa, haciendo escalas transitorias en los ganglios linfáticos para monitorear la llegada a estos sitios de antígenos presentados por las células dendríticas para los LT, o bien de antígenos solubles que puedan ser reconocidos por los LB

de LT y LB producidos en la médula ósea posee un receptor individual con una afinidad determinada para un péptido en particular. A los receptores de los LT se les denomina TCR's (por sus siglas en inglés, T Cell Receptors) y BCR's a los de los LB (B Cell Receptors). Así, en su conjunto, los LT o los LB pueden identificar a todos los péptidos posibles que puedan producirse en cualquier tipo de agente invasor (Abbas, Lichtman & Pillai, 2018).

No obstante, como se mencionó al inicio, debe existir control de los componentes de la RIA, ya que muchos de los LT y LB que se producen poseen receptores que podrían reconocer péptidos derivados de la degradación de células propias (autorreactivos). Para evitar que la RIA se active contra sus mismos tejidos, los LT autorreactivos son eliminados en el timo y los LB autorreactivos son eliminados en la médula ósea. Pero unos pocos LT autorreactivos son seleccionados para funcionar posteriormente como LT reguladores "naturales" que participarán en regresar al sistema inmune nuevamente a la **homeostasis*** (O'Garra & Vieira, 2004). Por lo tanto, durante el desarrollo de los LT existe un estricto control que evita al mayor grado posible la generación de LT autorreactivos, de ahí que haya mecanismos que permiten la selección de células óptimas.

Una vez seleccionados, los LT reciben el nombre de linfocitos "vírgenes", debido a que no han tenido encuentro con ningún antígeno. Los LT y LB vírgenes se distribuyen en todo el cuerpo a través de la sangre y la linfa, haciendo escalas transitorias en los ganglios linfáticos para monitorear la llegada a estos sitios de antígenos presentados por las células dendríticas para los LT, o bien de antígenos solubles que puedan ser reconocidos por los LB. Si algún linfocito llega a reconocer a un antígeno específico para su receptor, se activa y prolifera para producir muchos más linfocitos que posean receptores con su misma especificidad (expansión clonal) y todos ellos cumplirán con sus tareas efectoras, las cuales describiremos posteriormente. La expansión clonal de los linfocitos en los ganglios linfáticos es la responsable de que éstos se inflamen

cuando hay una infección (por ejemplo, las anginas). Una vez que el patógeno es eliminado, la mayoría de los linfocitos que fueron activados mueren, pero algunos de ellos sobreviven, diferenciándose a linfocitos de memoria. Tanto los LT como los LB de memoria ya no circulan exclusivamente hacia los ganglios linfáticos, sino que tienen la capacidad de dispersarse en todo el cuerpo para estar en disposición inmediata para actuar más rápida y efectivamente en caso de que el mismo microorganismo intente invadir nuevamente, además de que colaboran para aumentar vigorosamente la respuesta inmune en cada exposición (Murphy, Travers & Walport, 2009).

Las funciones efectoras de los linfocitos (los soldados especializados de la segunda línea de defensa)

Al igual que en la RII, las funciones efectoras de la RIA se dividen en inmunidad celular e inmunidad humoral. La primera está mediada por los linfocitos T, células que de varios tipos especializados para inducir respuestas específicas para cada tipo de microorganismo, como se describe a continuación. Por su parte, los componentes humorales de la RIA son los anticuerpos, que son proteínas con afinidad específica contra los antígenos derivados del microorganismo que las indujo, secretadas por las células plasmáticas que se producen debido a la diferenciación de los LB activados (Chaplin, 2010).

Respuesta efectora de los linfocitos T

Existen dos subpoblaciones (poblaciones de LT diferentes en su biología y en la función que desarrollan) de LT: los LT colaboradores o Th (del inglés Helper T Cell), dentro de los cuales hay distintos tipos (Th1, Th2, Th17), de acuerdo con la naturaleza de la respuesta que se produce para cada microorganismo. La otra población se denomina LT citotóxicos (que matan células) o CTL (del inglés Cytotoxic T Lymphocytes) (Figura 2). Ambas subpoblaciones de LT son parecidas morfológicamente (en la forma de la célula), por lo que para identificarlas se buscan moléculas en las cuales difieran. Dos moléculas naturales que han permitido la distinción entre células por técnicas especializadas en inmunología son la proteína CD4 (que

identifica a LTh) y CD8 (que identifica a CTL) (Kumar, 2017). Enseguida se describen con mayor detalle las funciones de cada una de estas células de la RIA.

a) Los linfocitos T colaboradores (*los organizadores*)

Cuando los LT colaboradores reconocen a los péptidos derivados de microorganismos extracelulares presentados por las células dendríticas acoplados a moléculas de MHC II, sufren expansión clonal y se convierten en LT efectores secretores de **citocinas***. A nivel de los ganglios linfáticos, estas citocinas colaboran para que los LB que hayan identificado antígenos solubles con sus BCR's puedan diferenciarse a células plasmáticas, las cuales son productoras de anticuerpos. Cuando los LT colaboradores migran al sitio de la infección, sus citocinas activan a los macrófagos y a otras CRII para incrementar la fagocitosis de los microorganismos, así como la llegada de más células para ampliar las acciones protectoras. Existen diversas clases de LTh, cada una de las cuales se forma para ayudar a combatir a un tipo de patógeno; por ejemplo, existen los LTh1, que inducen respuestas contra microorganismos intracelulares (principalmente contra virus y algunas bacterias); por su parte, los LTh2 ayudan a combatir la invasión contra parásitos; están también los LTh17, que median respuestas contra bacterias extracelulares (Alberts *et al.*, 2002; Murphy *et al.*, 2009). No obstante, se debe precisar que diversos estudios han identificado aún más tipos de LTh con diferente especificidad.

b) Los linfocitos T citotóxicos (*los bombarderos de refugios invadidos*)

Al igual que los LTh, dentro de los ganglios linfáticos, los LT citotóxicos que reconocen péptidos derivados de microorganismos intracelulares acoplados a moléculas de MHC I en las células dendríticas también sufren expansión clonal y se convierten en efectores que migran al sitio de la infección. Ya en este lugar, las células del cuerpo que están

siendo infectadas procesan en su interior algunos fragmentos de los microorganismos y los presentan acoplados a moléculas de MHC I en su superficie. Cuando los LT citotóxicos efectores llegan y reconocen nuevamente a estos péptidos, pero ahora presentados por las células infectadas, los eliminan mediante un mecanismo similar al que utilizan las células asesinas naturales (NK, del inglés Natural Killers), empleando perforinas (proteínas que perforan) y granzimas (enzimas líticas). Los efectos citotóxicos de estas células son altamente letales pero muy específicos, ya que son capaces de destruir a las células infectadas sin afectar a las aledañas no infectadas (Zhang & An, 2007).

c) Los linfocitos T reguladores (los que evitan la autodestrucción)

Como se mencionó anteriormente, existen LT reguladores “naturales” que se producen como tal desde su selección en el timo, por ser autorreactivos (serlo les permite distinguir lo que es suyo y así evitar acciones inmunogénicas contra lo propio). Además, hay LT reguladores “inducidos” que surgen de LT previamente seleccionados, pero que reconocen antígenos propios o de microorganismos comensales presentados por células dendríticas tolerogénicas en los ganglios linfáticos bajo condiciones homeostáticas. Durante una respuesta inflamatoria, los LT reguladores que reconozcan a los antígenos también realizan expansión clonal, pero su función efectora consiste en migrar a los sitios de infección y producir citocinas antiinflamatorias (como la IL-10 y TGF- β) para controlar que la respuesta inflamatoria no sea exacerbada y no provoque daños a tejidos propios, y una vez eliminado el patógeno, inducir que el sistema inmune regrese nuevamente a la homeostasis, promoviendo la permanencia de LT de memoria (O’Garra & Vieira, 2004; Bluestone, 2011).

Respuesta efectora de los linfocitos B (los productores de flechas)

La inmunidad humoral de la RIA inicia cuando los LB reconocen con su BCRs a antígenos solubles derivados de los microorganismos. Sin embargo, a pesar de la interacción con sus antígenos correspondientes,

los LB no se activan hasta ser estimulados por las citocinas producidas por los LT colaboradores. En respuesta a su activación, sufren expansión clonal y se diferencian a células plasmáticas que serán las responsables de producir los anticuerpos (Figura 2). Debido a que cuando son degradados los microorganismos generan múltiples péptidos, cada uno de ellos será un antígeno que activará a un LB diferente para que originen células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos. Las células plasmáticas pueden generar anticuerpos que poseen la capacidad de identificar diversos antígenos en un microorganismo (anticuerpos policlonales).

En el laboratorio se pueden producir anticuerpos de mayor especificidad derivados de una célula plasmática y que reconozcan un solo antígeno (anticuerpos monoclonales). Estos últimos son utilizados para diagnosticar y tratar múltiples enfermedades, entre muchas otras aplicaciones. Una vez eliminado el patógeno que indujo la producción de los anticuerpos, la mayoría de los LB activados y las células plasmáticas mueren. Sin embargo, algunos permanecen como LB de memoria (al igual que LT de memoria) y células plasmáticas de vida larga que continuarán produciendo anticuerpos permanentemente (Hoffman, Lakkis & Chalasani, 2016). Los anticuerpos pueden ser de diferentes tipos -que dependen de su estructura y función- y pueden participar en una respuesta inmune temprana o tardía, presentando distintas maneras de combatir a un patógeno. En el siguiente apartado se describen estas propiedades.

Los anticuerpos (*las flechas altamente certeras y específicas*)

Esquemáticamente, de forma general, los anticuerpos se representan en forma de "Y", porque en su estructura molecular están formados por proteínas que dan lugar a una región constante (que no varía) y dos regiones hipervariables (que le confieren la propiedad de reconocer antígenos específicos) (Figura 3). Como se dijo antes, dependiendo de su estructura, los anticuerpos son de distintos tipos (llamados isotipos), sus diferencias están determinadas por sus regiones constantes; las diferentes clases se denominan IgM, IgG, IgD, IgE e IgA. Además de

Al ser proteínas pequeñas y solubles, los anticuerpos pueden distribuirse por todos los fluidos del cuerpo. Esto incluye a la sangre y a la linfa que alcanzan a todos los tejidos, pero también en zonas susceptibles que están en contacto con el exterior, como las mucosas

estas diferencias estructurales, los anticuerpos también varían en sus funciones, que se explicarán posteriormente (Tabla 1) (Scherroeder & Cavacini, 2010).

Los diversos isotipos de anticuerpos se producen para generar distintas funciones. Cuando un LB es activado y se diferencia a célula plasmática, ésta inicialmente secreta anticuerpos de tipo IgM de forma temprana. Después de unos días, la célula plasmática cambia la producción hacia el isotipo IgG. Estos últimos anticuerpos son los principales en propiciar una memoria inmunológica humoral; es decir, una vez que la infección fue eliminada, en el organismo quedan reservas de estos anticuerpos (y de las células que las producen) para prevenir invasiones futuras.

Por otro lado, los anticuerpos pueden mediar funciones en zonas específicas del cuerpo; por ejemplo, los anticuerpos del tipo IgA se encuentran en mayor cantidad en las mucosas y actúan contra microorganismos que intentan infectar estos sitios. Los anticuerpos también responden conforme al tipo de microorganismo; los IgE propician acciones contra parásitos (son inducidos por LTh específicos para este tipo de patógenos) (Scherroeder *et al.*, 2010).⁴

Funciones efectoras de los anticuerpos (*mucho más que simples flechas*)

Al ser proteínas pequeñas y solubles, los anticuerpos pueden distribuirse por todos los fluidos del cuerpo. Esto incluye a la sangre y a la linfa que alcanzan a todos los tejidos, pero también en zonas susceptibles que están en contacto con el exterior, como las mucosas. Incluso, los anticuerpos se localizan en secreciones corporales como las vaginales, el semen, las lágrimas, la orina y se hallan en

⁴ Para una revisión más detallada sobre las características de los anticuerpos, consultar el siguiente enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=lpIOTd6F95E&feature=youtu.be&fbclid=IwAR1ICMLbKdXxxzmpfrRVTjqGzgGgCjg8wmta5VHQJtN6sustkNgBSogLzh8>

cantidades importantes en la leche materna. En ocasiones, cuando un patógeno intenta causar una infección puede ser neutralizado rápidamente gracias a que el cuerpo ya posee anticuerpos a causa de una exposición previa (anticuerpos de memoria). Lo anterior se debe a que se activa nuevamente toda la RII, pero ahora se ve exacerbada debido a que los anticuerpos se pegan inmediatamente al patógeno, produciendo los siguientes efectos (Figura 4) (Abbas *et al.*, 2018; Forthal, 2014):

- Los anticuerpos presentes en mucosas (IgA) bloquean la entrada y neutralizan la acción invasiva de bacterias y virus, así como de sus toxinas.
- Los microorganismos recubiertos por anticuerpos, sean del tipo IgM o IgG (opsonizados), son más fácilmente identificados por las células fagocíticas.
- Los microbios recubiertos por anticuerpos, sean del tipo IgM o IgG, activan más fuertemente a las proteínas del sistema del complemento, incrementando todas sus funciones de destrucción, inflamación y opsonización.
- Las bacterias que poseen anticuerpos IgG en su superficie se convierten en blanco de la acción citotóxica de células NK y LT citotóxicos (citotoxicidad mediada por anticuerpos).
- Los parásitos que indujeron la producción de IgE, cuando este isotipo de anticuerpo se pega a su superficie, son reconocidos más intensamente por basófilos, mastocitos y eosinófilos, incrementando sus funciones efectoras.
- Mención aparte merece la participación de los anticuerpos en dos etapas de alta vulnerabilidad del cuerpo, debido a que el sistema inmune aún no está bien desarrollado: el feto y el recién nacido. Durante la fase fetal, los anticuerpos de isotipo IgG de la madre que se han producido por contactos previos con múltiples microorganismos, son capaces de atravesar la placenta y pasar a la sangre del feto. Durante la lactancia se secreta IgA al calostro y a la leche, protegiendo al recién nacido. De esta forma, la

madre transfiere al feto y al neonato toda su “experiencia inmunológica” antes de que él desarrolle la propia para defenderse de los agentes patógenos.⁵

En conclusión, el producto final de los mecanismos coordinados por la RIA son la eliminación del agente invasor, regresar al sistema inmune a la homeostasis y participar en la reparación del daño, junto con la RII, proporcionando protección a largo plazo a consecuencia de la generación de LT y LB de memoria, células plasmáticas de vida larga y anticuerpos, que en su conjunto constituyen la memoria inmunológica, que mantiene preparado al sistema inmune para responder de una forma más rápida y efectiva ante un encuentro posterior con el mismo patógeno.

Glosario

Acciones inmunogénicas: Respuestas del sistema inmune que se generan para combatir infecciones. Una célula inmunogénica (que realiza tales acciones) posee la propiedad de enfrentar al agente invasor y de ampliar las señales de daño, con el fin de inducir la participación de más componentes del sistema inmune.

Anticuerpos: Son proteínas producidas por las células plasmáticas, específicas para cada uno de los componentes del microorganismo que indujo su producción y colaboran para eliminarlo.

Antígeno: Sustancia que es reconocida como extraña y que provoca una respuesta inmunitaria (cada componente de una bacteria, virus, hongo, parásito o sustancia química que active una respuesta inmune), la cual induce la activación del sistema inmune para erradicarla.

Células apoptóticas: Células que sufrieron el proceso de apoptosis (muerte celular normal), cuya morfología cambia y son reconocidas por células fagocitas para su eliminación.

⁵ En el video anclado en el siguiente enlace se describen a detalle los distintos mecanismos efectuados por los anticuerpos: <https://www.youtube.com/watch?v=Enw1XZ5VEVo>

Células de memoria: Son LT y LB que permanecen después de una primera invasión de un microorganismo. Poseen propiedades que les permiten montar una respuesta inmune más rápida, específica y eficaz ante una nueva invasión por el mismo agente infeccioso.

Citocinas: Proteínas pequeñas de comunicación intercelular que actúan como mensajes para indicar el desarrollo de cierta función (ej. proliferación, diferenciación, respuesta inmune contra un patógeno específico, etcétera).

Homeostasis: Estado de equilibrio en un organismo para un buen funcionamiento.

Linfa: Líquido del cuerpo que transporta leucocitos a los ganglios linfáticos.

Moléculas del MHC: Son complejos de proteínas que permiten la carga de péptidos derivados de microorganismos para que puedan ser exhibidos como una muestra del agente invasor. Normalmente se localizan en el interior de las células, pero cuando una célula fagocita o es infectada por un microorganismo intracelular, éste es degradado y sus pequeños fragmentos (llamados péptidos) son cargados en ellas. Posteriormente, estas moléculas son transportadas al exterior de la célula para así mostrar el péptido.

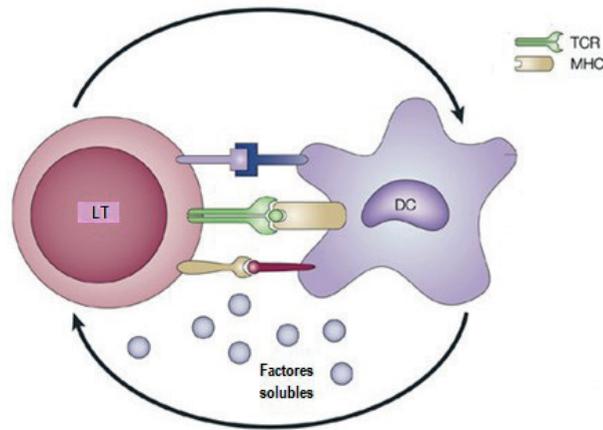
PAMPs: Son estructuras moleculares comunes en distintas clases de microorganismos patógenos. Ejemplos de PAMPs son el lipopolisacárido (LPS), que es una molécula común entre bacterias Gram negativas; el ácido lipoteicoico abundante en bacterias Gram positivas; moléculas como el ADN, que estructuralmente presentan características particulares que les permiten ser reconocidas como extrañas, etcétera.

Referencias

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018).** *Inmunología celular y molecular*. Barcelona: Saunders-Elsevier.
- Bluestone, J. A. (2011).** Mechanisms of Tolerance. *Immunological Reviews*, 241(1), 5-19. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x
- Alberts, B., Johnson, A., & Lewis, J. (2002).** *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science-Helper T Cell and Lymphocytes activation.
- Chaplin, D. D. (2010).** Overview of de immune response. *The Journal of Allergy in Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), 3-23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.980
- Cohn, M. (2017).** Learning from a contemporary history of immunology. *Immunologic Research*, 65(3), 573-591. doi: 10.1007/s12026-017-8908-0
- Dustin, M. L. (2014).** The immunological synapse. *Cancer Immunological Research*, 2(11), 1023-1033. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0161

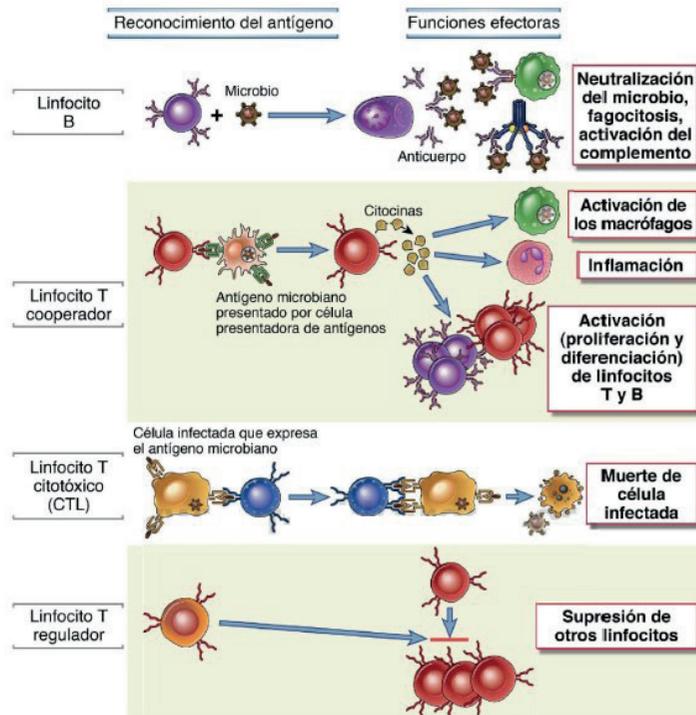
- Forthal, D. N. (2014).** Functions of Antibodies. *Microbiology Spectrum*, 2(4), 1-17. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4159104/>
- Grakoui, A., Bromley, S. K., Sumen, C., Davis, M. M., Shaw, A. S., Allen, P. M., & Dustin, M. L. (1999).** The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science*, 285(5425), 221-227. doi: 10.1126/science.285.5425.221
- Hoffman, W., Lakkis, F. G., & Chalasani, G. (2016).** B Cells, antibodies and more. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(1), 137- 154. doi: 10.2215/CJN.09430915
- Janeway, C. A., Travers, P., & Walport, M. (2001).** *Immunobiology: immune system in health and disease*. New York: Garland Science.
- Kumar, R. (2017).** Bacterial Immunity and Host Defense Mechanisms. *Journal of Immuno Virology*, 1(5). doi: 10.19080/JOJIV.2017.01.555575
- Murphy, K., Travers, P., & Walport, M. (2009).** *Inmunología de Janeway*. México: McGrawHill.
- O'Garra, A., & Vieira, P. (2004).** Regulatory T Cells and Mechanisms of Immune System Control. *Nature Medicine*, 10(8), 801-805. doi: 10.1038/nm0804-801
- Rojas, Ó. (2006).** *Inmunología (de memoria)*. Madrid: Panamericana.
- Scherroeder, H. W., & Cavacini, L. (2010).** Structure and Function of Immunoglobulins. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(202), 41-52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046
- Zhang, J. M., & An, J. (2007).** Cytokines, Inflammation and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27-37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e

Figura 1. Conexión entre la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa



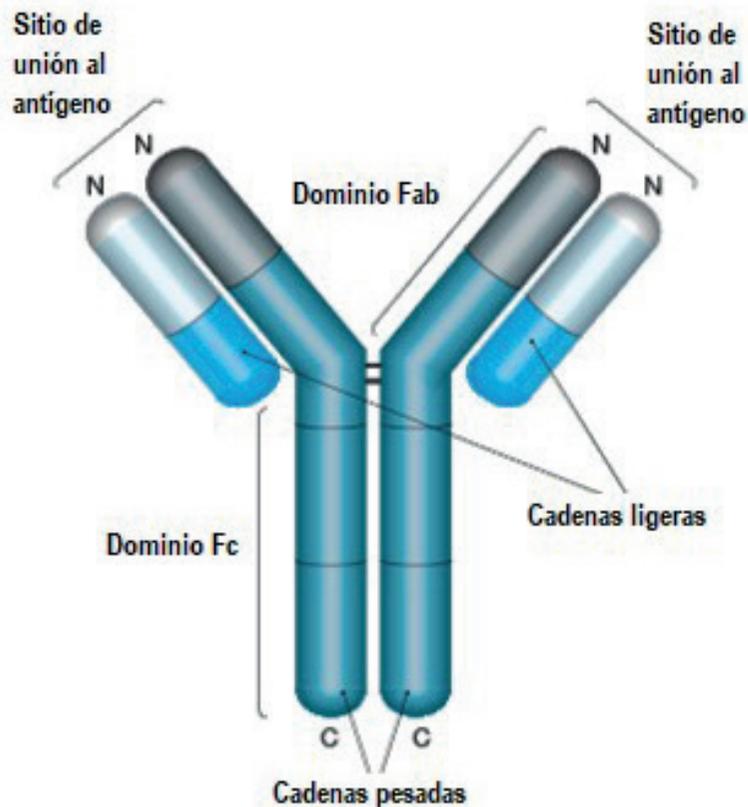
La célula dendrítica captura, procesa y presenta el antígeno portado en la molécula del MHC al LT, quien reconoce el péptido derivado del antígeno a través de su receptor (TCR). Asimismo, se requiere de otras moléculas que estimulan más a los LT (coestimuladoras) y factores solubles para una presentación correcta del antígeno y la consiguiente activación del LT. Fuente: Modificado de Scoles & Napier, 2011. Recuperado de <http://www.smallerquestions.org/blog/?currentPage=25>

Figura 2. Clases de linfocitos



Los linfocitos B reconocen antígenos solubles y se diferencian a células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Los linfocitos T cooperadores reconocen antígenos situados en las superficies de las células dendríticas y secretan citocinas que estimulan diferentes mecanismos de inmunidad e inflamación. Los linfocitos T citotóxicos detectan antígenos ubicados en las células infectadas y las destruyen. Los linfocitos T reguladores suprimen e impiden las respuestas inmunitarias (Abbas *et al.*, 2018).

Figura 3. Estructura básica del anticuerpo



Los anticuerpos están formados por dos cadenas pesadas (largas) y dos cadenas ligeras (cortas). Poseen una fracción constante (dominio Fc) y regiones hipervariables (dominios Fab), que son las que distinguen a los antígenos. Fuente: Imagen recuperada y modificada de <https://www.bio-rad-antibodies.com/immunoglobulin-antibody.html>

Figura 4. Funciones de los anticuerpos

Los anticuerpos realizan diversas funciones: a) neutralizan a los microbios y sus toxinas para que no puedan hacer daño; b) los opsonizan para que puedan ser más fácilmente fagocitados; c) marcan a las células para que sean blanco de muerte por acción de las células NK; y d) activan el sistema del complemento, favoreciendo la opsonización y la lisis de los microorganismos, así como de la inflamación (Abbas *et al.*, 2018).

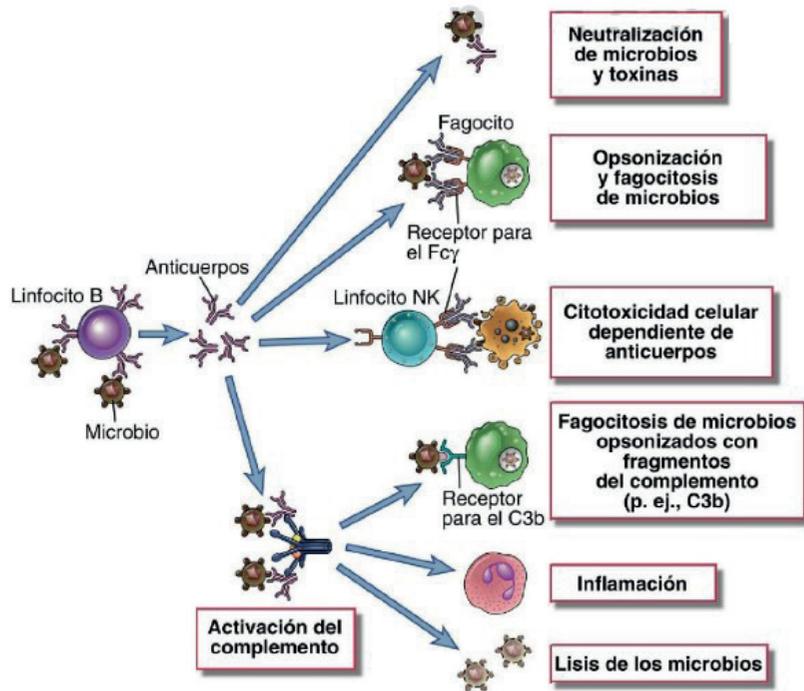


Tabla 1. Anticuerpos

ISOTIPO	FUNCIONES EFECTORAS ESPECIFICA DE LOS ISOTIPOS
IgG 	<ul style="list-style-type: none"> Opsonización de antígenos para ser fagocitados por macrófagos y neutrófilos. Activación del complemento por la vía clásica. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) mediada por células NK y macrófagos. Inmunidad neonatal: transporte de anticuerpos maternos a placenta y en el intestino del lactante. Inhibición de linfocito B por retroalimentación.
IgM 	<ul style="list-style-type: none"> Activación del complemento por la vía clásica. En linfocitos B vírgenes, receptor de antígeno.
IgA 	<ul style="list-style-type: none"> Inmunidad de mucosas: IgA es secretada al aparato digestivo, respiratorio y otras secreciones de mucosas.
IgE 	<ul style="list-style-type: none"> ADCC, con ayuda de eosinófilos Degranulación de mastocitos (Alergia).
IgD 	<ul style="list-style-type: none"> Receptor de antígeno en linfocitos B vírgenes.

Existen diferentes tipos de anticuerpos (isotipos), como los IgG, IgM, IgA, IgD e IgD, los cuales llevan a cabo distintas funciones específicas. Fuente: Imagen tomada de Rojas, 2006.

La respuesta inmune en acción **contra la invasión de patógenos**

Sorely Adelina Sosa-Luis^{1*} y Brenda Alín Pérez-Buendía²

1 Laboratorio de Investigación Clínica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca (UABJO). Maestra en Ciencias en Biomedicina Experimental por la Facultad de Medicina y Cirugía de la UABJO, México. *Correo electrónico: minna.luiso22@gmail.com
2 Químico Farmacéutico Biólogo por la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, México.

Resumen

En el ambiente existe una gran variedad de microorganismos, como bacterias, hongos, virus y parásitos; además de agentes tóxicos con potencial de causar daños al cuerpo. Muchos microorganismos y sus toxinas han sido responsables de grandes epidemias alrededor del mundo; sin embargo, el cuerpo humano está dotado con el sistema inmunitario, que es un escudo protector que ha evolucionado a la par de los microbios, en una batalla continua para detener su invasión y la muerte. En este artículo se describen los mecanismos que se integran en las respuestas inmune innata y adaptativa para prevenir, combatir, eliminar y montar memoria inmunológica ante diferentes tipos de microorganismos patógenos.

Palabras clave: Bacterias extracelulares, bacterias intracelulares, hongos, parásitos, virus.

Abstract

The environment harbors a wide variety of microorganisms such as bacteria, fungi, viruses and parasites; along with toxic agents that could potentially damage the human body. Many microorganisms and their toxins have been responsible for big epidemics around the world. However, the human body is endowed with a protective shield called the immune system, which has evolved alongside microbes in a continuous battle to stop their invasion and the they bring. This paper describes the mechanisms integrated into the innate and adaptive immune responses to prevent, combat, eliminate and mount immune memory to different types of pathogenic microorganisms.

Keywords: Extracellular bacteria, intracellular bacteria, fungi, parasites, virus.

Desde su aparición en el planeta, el ser humano ha tenido que convivir con una gran variedad de microorganismos, tales como bacterias, hongos, virus y parásitos. Con muchos de ellos se ha logrado mantener un estado de equilibrio y beneficio mutuo que ha permitido una convivencia en armonía e incluso algunos microorganismos han sido aprovechados para el beneficio del hombre, por ejemplo, en la producción de alimentos y de energía. Sin embargo, en nuestro entorno diariamente cohabitamos con una amplia cantidad de microorganismos con potencial de producirnos enfermedades; cada uno de ellos puede invadir el cuerpo por diferentes vías (respiratoria, digestiva, de contacto, transmisión sexual o por heridas). Los microbios causantes de enfermedades pueden ser intra o extracelulares y cada uno de ellos cuenta con múltiples métodos de invasión y de evasión de la respuesta inmune. Por lo anterior, los mecanismos de respuesta del sistema inmune deben ser asimismo variados, a fin de afrontar efectivamente a cada tipo de microorganismo.

La respuesta inmune en acción contra la invasión de patógenos

Las células de la respuesta inmune innata tienen la capacidad de detectar bacterias, tanto extracelulares como intracelulares, y provocar una respuesta adecuada que coincide con el nivel de amenaza. Los receptores de reconocimiento de patógenos (PRRs) presentes en estas células reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que activan al sistema inmune (Cornejo, Schlaermann & Mukherjee, 2017; Reddick & Alto, 2014).

En el caso de las bacterias extracelulares –las cuales pueden vivir y proliferar sin las condiciones que puede proveer una célula del cuerpo–, la respuesta inmune está mediada primordialmente por células fagocíticas y la acción de proteínas tales como las defensinas, proteínas del complemento y anticuerpos que favorecen su eliminación. Sin embargo, las bacterias intracelulares han desarrollado estrategias para formar nichos dentro de las células humanas que les permiten sobrevivir y proliferar en su interior. Entrar en la célula, evitar la fagocitosis y la degradación es sólo el comienzo de un estilo de vida intracelular exitoso. En este caso, los mecanismos de la inmunidad están dirigidos principalmente por células NK, macrófagos y linfocitos T citotóxicos para sacar al microorganismo del interior de la célula (Cornejo *et al.*, 2017).

Los hongos pueden existir como células de **levadura*** esféricas (ej. *Cryptococcus neoformans*) o como mohos que forman hifas tubulares ramificadas (ej. *Aspergillus fumigatus*), pero los hongos dimórficos (ej. *Histoplasma capsulatum*) crecen como mohos en el medio ambiente y como levaduras en tejidos humanos. *Candida albicans* es un hongo que crece como células de levadura y **pseudohifas***; este cambio morfológico de los hongos es esencial para su **virulencia***. La pared celular fúngica (capa externa de los hongos) contiene restos de polisacáridos y lípidos que activan las respuestas inmunitarias. En los sitios de entrada en el cuerpo, los hongos se encuentran y se unen a los **anticuerpos***, el complemento y a los PRRs en las células fagocíticas, lo que induce la activación de los mecanismos efectores contra hongos mediados por neutrófilos, LB y LT para su eliminación (Lionakis, Iliev & Hohl, 2017; Reddick & Alto, 2014).

Un determinante importante del resultado de una infección por virus es la respuesta inmune innata. Ante una infección por un virus, la detección de ácidos nucleicos (ARN/ADN) virales desencadena en la célula infectada una vía de señalización que resulta en la producción de interferón tipo I (IFN-I). El IFN proporciona una

Los parásitos utilizan al ser humano como hospedero para cumplir parte o la totalidad de su ciclo de vida, es por ello que el sistema inmunitario debe estar equipado con numerosos tipos de respuestas inmunitarias antiparasitarias

primera línea de defensa contra el virus (Huang, Dai & Ke, 2019; Aoshi, Koyama, Kobiyama, Akira & Ishii, 2011). Las células NK sirven como las principales efectoras inmunes innatas que operan en el control de la infección por virus y en el caso de la respuesta inmune adaptativa, está mediada por LT, como los LT CD8 (citotóxicos) (Braciale & Hahn, 2013).

La mayoría de los parásitos que inducen enfermedades en humanos son eucariotas con variaciones en tamaño y complejidad del ciclo de vida; incluyen organismos unicelulares de protozoos y metazoos multicelulares, como gusanos (helminths). Los parásitos utilizan al ser humano como hospedero para cumplir parte o la totalidad de su ciclo de vida, es por ello que el sistema inmunitario debe estar equipado con numerosos tipos de respuestas inmunitarias antiparasitarias. Este equipamiento consiste en la participación de células fagocíticas, mastocitos, eosinófilos y anticuerpos de tipo IgE (Yazdanbakhsh & Sacks, 2010). A continuación, se describe cada mecanismo de la respuesta inmune contra los diferentes microorganismos anteriormente mencionados.

La respuesta inmune contra bacterias extracelulares

Las bacterias extracelulares pueden replicarse fuera de las células y causar enfermedades por dos principales mecanismos: a) debido a que la inflamación provocada por la invasión del microorganismo daña tejidos en el sitio de infección, por ejemplo, la bacteria *Echerichia coli*, que puede ocasionar infección de vías urinarias; b) por la producción de **toxinas*** con distintos efectos nocivos, por ejemplo, *Streptococcus pyogenes*, que puede causar faringitis (infección de la garganta), pero adicionalmente produce una toxina llamada "estreptolisina S", capaz de romper eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

La mayoría de las bacterias extracelulares son propensas a ser destruidas por las células fagocíticas, porque no están adaptadas a sobrevivir dentro de ellas. Por lo tanto, los mecanismos fundamentales de la respuesta inmune innata (RII) frente a estos microbios son

la inflamación y la fiebre para delimitar su localización y evitar que proliferen; la activación del sistema del complemento para destruirlas y opsonizarlas, y la **fagocitosis*** por neutrófilos y macrófagos. Los **anticuerpos*** producidos en la respuesta inmune adaptativa (RIA) bloquean la infección, eliminando a los microbios y neutralizando sus toxinas. La mayoría de las bacterias contienen **antígenos*** proteicos que estimulan tres tipos de mecanismos efectores mediados por anticuerpos: la neutralización, mediada por IgG, IgA (en mucosas) e IgM, que impiden que tanto las bacterias como sus toxinas se unan a la célula blanco; la opsonización, las IgM e IgG cubren la pared bacteriana favoreciendo su fagocitosis; y la activación del complemento, mediada por IgG e IgM, lo cual provoca en la superficie bacteriana la formación de agujeros que conducen a eliminarlas (Figura 1) (Kumar, 2017).³

Sin embargo, a pesar de todas estas estrategias del sistema inmunitario algunas bacterias cuentan con algunos atributos que incrementan su virulencia y **patogenicidad***, gracias a lo cual pueden evadir la respuesta inmune; por ejemplo, las bacterias con cápsulas ricas en polisacáridos, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (ambos, causantes de infección pulmonar y otras enfermedades), son resistentes a la fagocitosis y pueden sobrevivir causando infecciones persistentes.

La respuesta inmune contra bacterias intracelulares

Las bacterias intracelulares tienen la capacidad de sobrevivir y replicarse en el interior de alguna célula del cuerpo, e incluso dentro de las células fagocíticas. Debido a que están en un nicho inaccesible a los anticuerpos, erradicarlas requiere de la participación de la inmunidad celular mediada por células NK (Natural Killer) de la RII y de los LT citotóxicos de la RIA. Como consecuencia de estas

³ En el siguiente enlace podrás apreciar la descripción gráfica de los mecanismos mencionados: <https://www.youtube.com/watch?v=r6SO9wYDLsu&t=17s>

infecciones, la propia respuesta inmune causa una mayor lesión tisular que incrementa la inflamación. Un ejemplo de estas bacterias es *Mycobacterium tuberculosis*, que provoca la enfermedad que lleva en su nombre, y la *Salmonella typhi* que ocasiona diarrea muy intensa (tifoidea) (Thakur, Mikkelsen & Jungersen, 2019).

Cuando una célula está infectada por un microorganismo intracelular activa la RII, en la cual participan las células NK, induciendo su destrucción para sacar al microorganismo. A su vez, este efecto activa a los macrófagos, incrementando su capacidad fagocítica y **microbicida*** (Yokoyama, 2005). Cuando los antígenos de estas bacterias son liberados de la célula a la que infectaron, la RIA estimula la participación de los LT cooperadores, que activan e incrementan la capacidad fagocítica de estas células, lo que concluye en una destrucción de los microbios que sobreviven en su interior. Los linfocitos T citotóxicos contribuyen destruyendo a las células infectadas, eliminando a los microbios que escapan de los mecanismos líticos de los fagocitos (Figura 2). Una vez en el exterior, estos microorganismos pueden ser combatidos por los mecanismos en contra de bacterias extracelulares, con la consecuente formación de anticuerpos (Thakur, 2019).⁴

La mayoría de las bacterias intracelulares se destruye tras la activación de las células fagocíticas; no obstante, muchos microorganismos –como la bacteria *Brucella abortus*, que causa infección tanto en humanos como en bovinos– han desarrollado estrategias que inhiben los mecanismos microbicidas de las células fagocíticas, logrando sobrevivir y replicarse dentro de ellas (Merino & Tomás, 2010).

La respuesta inmune contra los hongos

A las infecciones por hongos se les denomina micosis. Aunque existen hongos muy peligrosos, como *Coccidioides immitis*, que se encuentra

⁴ Para profundizar en el tema se sugiere consultar el siguiente enlace: https://www.youtube.com/watch?v=qIBSSZdWp_E&t=7s

en suelos de áreas desérticas y cuyas esporas al ser respiradas pueden afectar a los pulmones, la mayoría son oportunistas que afectan a personas **inmunosuprimidas*** o con hábitos que permiten la disminución del pH del cuerpo (por ejemplo, la sudoración de los pies, que favorece el crecimiento de hongos dermatofitos y con ello el pie de atleta).

Los hongos que infectan al ser humano pueden ser extra o intracelulares, entre ellos, *Candida albicans* es el principal microorganismo causante de infección vaginal que no es de transmisión sexual. Los hongos pequeños como las levaduras pueden ser reconocidos y fagocitados por neutrófilos y macrófagos; sin embargo, existen hongos filamentosos que suelen ser muy grandes, por lo que es necesario la activación de las NETs (trampas extracelulares de neutrófilos). Los hongos poseen en su estructura unas moléculas denominadas lectinas, las cuales activan directamente al sistema del complemento, convirtiéndolos en blanco para la destrucción mediada por este mecanismo (Urban, Reichar, Brinkmann & Zychlinsky, 2006).

Al ser fragmentados por las NETs o el sistema del complemento, los hongos desencadenan una fuerte RIA, estimulando una mayor inflamación para reclutar más neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, con la consecuente formación de anticuerpos y la participación de sus funciones efectoras (Lionakis, Iliev & Hohl, 2017).

Al igual que todos los microorganismos, los hongos han desarrollado mecanismos para evadir al sistema inmune; por ejemplo, *Candida albicans* puede cambiar de levadura a filamentosa para evadir la fagocitosis. También posee una superficie **hidrofóbica*** que evade la acción de las células fagocíticas (Hernández, Pérez & Mora, 2017).⁵

⁵ Para una integración de este tema, puedes consultar el siguiente enlace: https://www.youtube.com/watch?v=PPi_z4c5_c0

La respuesta inmune contra los virus

Los virus son microorganismos intracelulares obligados, que pueden infectar a varios tipos de células del cuerpo. Algunos ocasionan enfermedades no tan graves, como el virus de la influenza común (gripe), pero otros son altamente mortales, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Al replicarse dentro de las células algunos virus provocan su destrucción, pero hay otros que no destruyen a las células infectadas y ocasionan infecciones latentes. Así, la respuesta inmune frente a ellos tiene como objetivo bloquear la infección y eliminar las células infectadas. Éstas producen unas citocinas con capacidad de inhibir la replicación de los virus, denominadas interferones tipo I (IFN-I). Las células infectadas se convierten en blanco de destrucción mediado por las células NK y los LT citotóxicos. Los anticuerpos producidos en respuesta a la activación de la RIA son eficaces contra los virus al neutralizarlos, evitando que infecten a otras células, y al opsonizarlos para que puedan ser fagocitados, pero sólo cuando se encuentran de forma extracelular (Figura 3) (Burdick, Somani & Somani, 2009; Forthal, 2014; Yokoyama, 2005).

El virus *Herpes simplex* (VHS), que produce el fuego labial, interfiere con la respuesta antiviral mediada por los IFN-I y con el reconocimiento de su célula infectada por las células NK para no ser destruida. Por tal razón puede ocasionar esta enfermedad repetidamente en personas **inmunocompetentes*** y aún más en inmunosuprimidas (Melroe, DeLuca & Knipe, 2004).

La respuesta inmune contra los parásitos

Los parásitos abarcan desde protozoos unicelulares (amibas), gusanos multicelulares complejos (helminths) y ectoparásitos (garrapatas y ácaros). La mayoría tiene ciclos de vida muy complejos, una parte de los cuales tiene lugar en el ser humano (o en otros vertebrados), mientras que el resto depende de hospedadores intermedios, como moscas, garrapatas o caracoles. Los humanos se pueden infectar a

Los fagocitos también pueden atacar a los parásitos helmintos y secretar sus gránulos con sustancias microbicidas para matarlos

través de las picaduras de los hospedadores intermediarios infectados o al compartir un hábitat con alguno de ellos. Muchas infecciones parasitarias son crónicas, por la debilidad de la RII contra ellas (MacDonald, Araujo & Pearce, 2002).

La RII más importante frente a los protozoos es la fagocitosis, aunque muchos resisten la eliminación y logran replicarse en el interior de los macrófagos. Los eosinófilos contribuyen a la respuesta innata frente a los helmintos cuando liberan el contenido de sus gránulos para degradarlos (Wen & Rothenberg, 2016). Los fagocitos también pueden atacar a los parásitos helmintos y secretar sus gránulos con sustancias microbicidas para matarlos, pero muchos parásitos cuentan con cubiertas gruesas que los hace resistentes a los mecanismos de los neutrófilos y de los macrófagos.

Las acciones combinadas de los mastocitos y los eosinófilos aportan a la expulsión de los parásitos intestinales. La defensa contra muchas infecciones helmínticas está mediada por la activación de los linfocitos cooperadores, que da lugar a la producción de anticuerpos IgE y a la activación de eosinófilos para poder liberar el contenido de sus gránulos con el propósito de destruirlos (Wen & Rothenberg, 2016; Lu & Huang, 2017).⁶

Algunos protozoos patógenos como *Trypanosoma cruzi*, que provoca la enfermedad de Chagas, han evolucionado para sobrevivir en el interior de las células del cuerpo, por lo que la inmunidad que protege frente a estos microorganismos depende de mecanismos similares a los que intervienen en la eliminación de las bacterias intracelulares y los virus, pero en muchos casos llegan a ser ineficientes.

⁶ Para observar a los eosinófilos en acción contra parásitos, se sugiere consultar el siguiente enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=Pctx2ImFeRo>

Conclusión

Como se puede apreciar en este artículo, el sistema inmunitario está dotado de un gran arsenal para evitar que microorganismos invadan el cuerpo. Sin embargo, los microbios patógenos también han desarrollado estrategias de evasión de la respuesta inmune que les han permitido ocasionar padecimientos a los humanos. El descubrimiento y mejoramiento de los antibióticos hizo posible durante mucho tiempo que las enfermedades infecciosas estuvieran bajo control. Actualmente, los microorganismos han adquirido nuevas capacidades para evadir el efecto de los antibióticos. La lucha entre la evolución de la respuesta inmune de las personas y la de los mecanismos de evasión de los patógenos continúa y solamente el tiempo dirá quién es el vencedor.

Glosario

Anticuerpos: Proteínas producidas por las células plasmáticas; son específicas para cada uno de los componentes del microorganismo que indujo su producción y colaboran para eliminarlo.

Antígeno: Sustancia que es reconocida como extraña y genera una respuesta inmunitaria (cada componente de bacterias, virus, hongos o parásitos, o sustancias químicas).

Fagocitosis: Proceso por el cual algunas células capturan y digieren partículas externas.

Hidrofóbica: Característica de repeler el agua.

Inmunocompetentes: Capacidad de producir una respuesta inmune normal y eficaz.

Inmunosuprimido: Individuo con falla o falta en algunos de los mecanismos del sistema inmune que impide la respuesta eficaz.

Levadura: Estructura morfológica de hongos microscópicos.

Microbicida: Sustancia o proceso capaz de eliminar microorganismos.

Patogenicidad: Capacidad de los microorganismos para producir enfermedades en otros organismos.

Pseudohifas: Estructura morfológica de hongos que se forman por gemación en las levaduras, pero no se desprenden de la célula que les da origen; posteriormente sigue creciendo hasta parecer una hifa.

Toxinas: Sustancia peligrosa producida por algunos microorganismos, que puede causar daño (enfermedad).

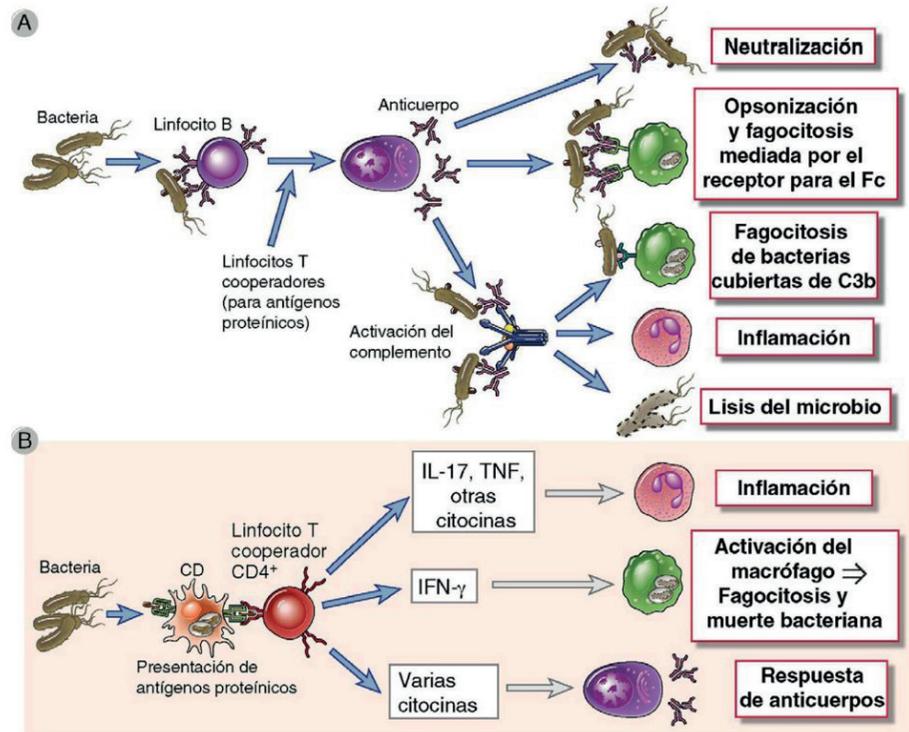
Virulencia: Carácter nocivo o grado de patogenicidad de un microorganismo.

Referencias

- Aoshi, T., Koyama, S., Kobiyama, K., Akira, S., & Ishii, K. J. (2011).** Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination. *Current Opinion in Virology*, 1(4), 226-232. doi: 10.1016/j.coviro.2011.07.002.
- Braciale, T. J., & Hahn, Y. S. (2013).** Immunity to viruses. *Immunological reviews*, 255(1), 5-12. doi: 10.1111/imr.12109.
- Burdick, L. M., Somani, N., & Somani, A-K. (2009).** Type I IFNs and Their Role in the Development of Autoimmune Disease. *Expert Opinion on Drug Safety*, 8(4), 459-472. doi: 10.1517/14740330903066726.
- Cornejo, E., Schlaermann, P., & Mukherjee, S. (2017).** How to rewire the host cell: A home improvement guide for intracellular bacteria. *The Journal of cell biology*, 216(12), 3931-3948. doi: 10.1083/jcb.201701095.
- Forthal, D. N. (2014).** Functions of Antibodies. *Microbiology Spectrum*, 2(4), 1-17. doi: 10.1128/microbiolspec.aid-0019-2014
- Hernández-Chávez, M. J., Pérez-García, L. A., & Mora-Montes, H. M. (2017).** Fungal Strategies to Evade the Host Immune Recognition. *Journal of Fungi (Basel)*, 3(4), 51. doi: 10.3390/jof3040051.
- Huang, Y., Dai, H., & Ke, R. (2019).** Principles of Effective and Robust Innate Immune Response to Viral Infections: A Multiplex Network Analysis. *Frontiers in Immunology*, 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01736.
- Kumar, R. (2017).** Bacterial Immunity and Host Defense Mechanisms. *Journal of Immuno Virology*, 1(5). doi: 10.19080/JOJIV.2017.01.555575.
- Lionakis, M. S., Iliev, I. D., & Hohl, T. M. (2017).** Immunity against fungi. *JCI insight*, 2(11), e93156. doi: 10.1172/jci.insight.93156
- Lu, F., & Huang, S. (2017).** The Roles of Mast Cells in Parasitic Protozoan Infections. *Frontiers in Immunology*, 8, 363. doi: 10.3389/fimmu.2017.00363

- MacDonald, A. S., Araujo, M. I., & Pearce, E. J. (2002).** Immunology of Parasitic Helminth Infections. *Infections and Immunity*, 70(2), 427-433. doi: 10.1128/iai.70.2.427-433.2002
- Melroe, G. T., DeLuca, N. A., & Knipe, D. M. (2004).** Herpes Simplex Virus Has Multiple Mechanisms For Blocking Virus-Induced Interferon Production. *Journal of Virology*, 78(16), 8412-8420. doi: 10.1128/JVI.78.16.8411-8420.2004
- Merino, S., & Tomás, J. (2010).** Bacterial Capsules and Evasion of Immune Response. *Encyclopedia of Life Sciences*. doi.org/10.1002/9780470015902.a0000957.pub3
- Reddick, L. E., & Alto, N. M. (2014).** Bacteria fighting back: how pathogens target and subvert the host innate immune system. *Molecular cell*, 54(2), 321-328. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.010.
- Thakur, A., Mikkelsen, H., & Jungersen, G. (2019).** Intracellular Pathogens: Host Immunity and Microbial Persistence Strategies. *Journal of Immunology Research*, 1-24. doi: 10.1155/2019/1356540
- Urban, C. F., Reichar, U., Brinkmann, V., & Zychlinsky, A. (2006).** Neutrophil Extracellular Traps Capture and Kill *Candida albicans* Yeast and Hyphal Forms. *Cellular Microbiology*, 8(4), 668-676. doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00659.x
- Wen, T., & Rothenberg, M. E. (2016).** The Regulatory Function of Eosinophils. *Microbiology Spectrum*, 4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0020-2015
- Yazdanbakhsh, M., & Sacks, D. L. (2010).** Why does immunity to parasites take so long to develop? *Nature reviews Immunology*, 10(2), 80-81. doi: 10.1038/nri2673.
- Yokoyama, W. M. (2005).** Natural Killer Cell Immune Responses. *Immunologic Research*, 32(1-3), 317-326. doi: 10.1385/IR:32:1-3:317

Figura 1. Respuesta inmune adaptativa contra bacterias extracelulares



A) Los antígenos de los microbios extracelulares pueden ser captados por LB e inducir la formación de células plasmáticas productoras de anticuerpos, los cuales neutralizan a los microbios, facilitan su reconocimiento (opsonización) y eliminación por parte de las células fagocíticas. Por otro lado, el sistema del complemento ejerce su acción lisando, opsonizando y favoreciendo la generación de un ambiente inflamatorio para el reclutamiento de más células fagocíticas. B) Los linfocitos T cooperadores sintetizan citocinas que estimulan las respuestas de linfocitos B, la activación de los macrófagos y la inflamación (Abbas, Lichtman & Pillai, 2018).

Figura 2. Inmunidad contra bacterias intracelulares

Está mediada principalmente por la actividad de fagocitos, linfocitos NK y linfocitos T, los cuales producen diferentes citosinas, como IL-12, IFN- γ , necesarias para controlar la activación de células infectadas (como el macrófago), lo que potencia su actividad y favorece la eliminación de este tipo de patógenos (Abbas, Lichtman & Pillai, 2018). Las células NK, además, matan a las células infectadas para evitar la difusión de las bacterias y de esta manera erradicar mejor la infección.

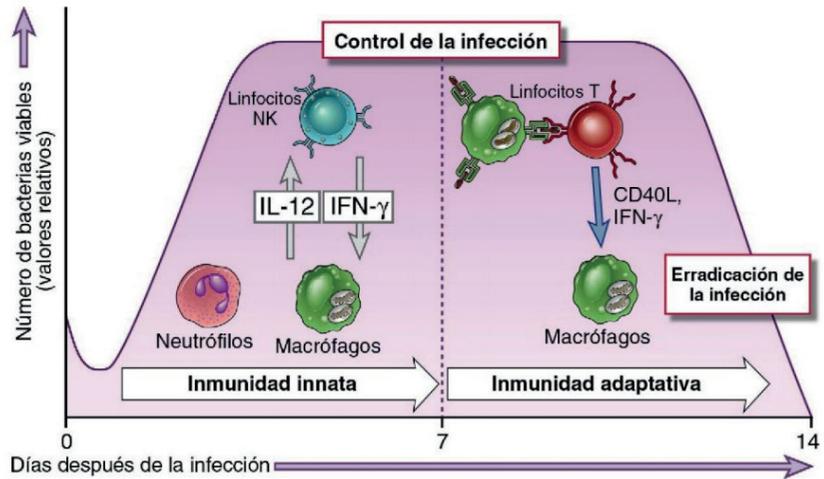
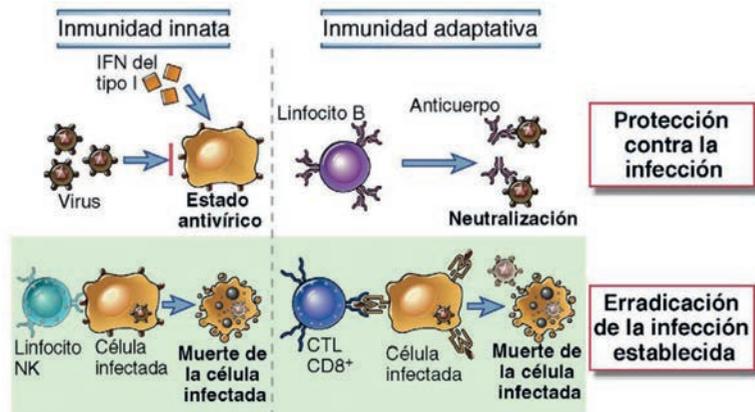


FIGURA 16-4 Inmunidades innata y adaptativa frente a las bacterias intracelulares. La respuesta inmunitaria innata a las bacterias intracelulares consta de fagocitos y linfocitos NK, en cuyas interac-

Figura 3. Respuesta inmune frente a los virus



Uno de los principales mecanismos por los cuales se impide la propagación de los virus es la secreción de citocinas especiales, como los interferones de tipo 1 (IFN-I), las cuales favorecen la generación del estado antivírico, en el que las células se protegen y se preparan para la eliminación del virus por acción de células NK y LT citotóxicos de manera similar a bacterias intracelulares. Por otra parte, los LB producen anticuerpos para neutralizar a las partículas virales que viajan por el organismo (Abbas, Lichtman & Pillai, 2018).

El sistema inmunitario en **la salud y la enfermedad**

Rosa Andrea Zárate-Ramos,¹ Sorely Adelina Sosa-Luis¹ y William de Jesús Ríos-Ríos²

¹ Laboratorio de Investigación Clínica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca (UABJO). Correos electrónicos: diox_91@hotmail.com, minna.luiso22@gmail.com

² Maestro en Ciencias en Biomedicina Experimental, por la Facultad de Medicina y Cirugía de la UABJO, México. Correo electrónico: qfbrioswilliam@hotmail.com

Resumen

El sistema inmunitario es ampliamente conocido por su relevancia para la protección del cuerpo contra agentes infecciosos. Sin embargo, cuando se sobreactivan (hipersensibilidad), cuando fallan (inmunodeficiencias) o cuando desconocen tejidos propios (autoinmunidad), estos mismos mecanismos de protección del sistema inmunitario pueden causar daños al organismo. Por lo anterior, este artículo aborda el funcionamiento del sistema inmunitario bajo los estados de salud y enfermedad, y cómo estos conocimientos han permitido su aplicación para diagnosticar, prevenir y tratar muchas enfermedades, resaltando una de sus principales contribuciones al desarrollo de la medicina actual: las vacunas.

Palabras clave: Tolerancia inmunitaria, linfocitos autorreactivos, autoinmunidad, alergias, inmunodeficiencias, vacunas.

Abstract

The immune system is widely known due to its relevance to the body's protection against infectious agents. Nevertheless, these same mechanisms of protection may damage the own tissues, when they are overactivated (hypersensitivity), when they fail (immunodeficiencies) or when they do not recognize their own tissues (autoimmunity). Therefore, this paper addresses how the immune system works in the presence of sickness or health, as well as how this knowledge has been applied to the diagnosis, prevention, and treatment of many diseases, highlighting one of its main contributions to the evolution of the current medicine: the vaccines.

Keywords: Immune tolerance, autoreactive lymphocytes, autoimmunity, allergy, immunodeficiencies, vaccines.

Por muchos años, los científicos se han dedicado a descifrar cómo el sistema inmunológico –conformado por una increíble red de mecanismos– es capaz de reaccionar contra agentes invasores mientras permanece tolerante a las moléculas del propio organismo. En circunstancias normales, erradicar una infección debe resultar en un equilibrio entre la eliminación directa del patógeno y la menor inducción de daño posible a tejidos propios.

En un mundo tan hostil, nos encontramos expuestos a muchos agentes que desencadenan enfermedades infecciosas, pero gracias a la observación del comportamiento de nuestro cuerpo ante ellas y a la experimentación con modelos animales y cultivos celulares, actualmente tenemos un amplio conocimiento de cómo funciona el sistema inmunitario. Esta información ha permitido grandes avances a la medicina, uno de los más relevantes y seguro son las vacunas, las cuales, desde su creación por Edward Jenner, en el siglo XVIII, han salvado millones de vidas (Abbas, Lichtman & Pillai, 2018; Murphy, Travers & Walport, 2009; Doherty & Robertson, 2004).

El sistema inmunitario en la salud y la enfermedad

Tolerancia inmunológica

El sistema inmunitario es capaz de coordinar al mismo tiempo la defensa frente a agresiones derivadas de microorganismos, células malignas y sustancias tóxicas, con la inducción del mínimo daño colateral para tejidos propios del cuerpo. A esto se le conoce como tolerancia inmunológica (Schwartz, 2012).

En primer lugar, los microorganismos comensales coexisten en **simbiosis*** en muchas partes de nuestro cuerpo sin afectarnos, por ello son tolerados por la respuesta inmune innata (RII). Pero si una persona llega a estar **inmunosuprimida***, algún microbio comensal puede

comportarse como oportunista para tratar de invadir al cuerpo; entonces la respuesta inmunitaria debe activarse como para cualquier patógeno (Zhao & Elson, 2018).

Por otra parte, muchos de los linfocitos T (LT) y linfocitos B (LB) que se producen en la médula ósea son autorreactivos, esto significa que poseen receptores que pueden reconocer tejidos propios. Es por lo que los LT y los LB requieren seleccionarse en el timo y en la médula ósea, respectivamente, y que algunos LT autorreactivos sean seleccionados para diferenciarse a LT reguladores naturales, cuya función es colaborar para que el sistema inmunitario regrese a la homeostasis. Debido a que estos procesos evitan que desde su origen existan linfocitos autorreactivos, se les denomina tolerancia central (Figura 1) (Bluestone, 2011).

Adicionalmente, algunos de los LT vírgenes que se encuentran en los ganglios linfáticos pueden llegar a reconocer péptidos derivados de células propias “viejas” o de microorganismos comensales que son presentados por células dendríticas tolerogénicas. Estos LT se convierten en **anérgicos*** o en LT reguladores inducidos, que también evitarán la activación de la respuesta inmune. Debido a que lo anterior ocurre fuera de donde se producen los LT, se le llama tolerancia periférica (Figura 1) (Bluestone, 2011). En su conjunto, la tolerancia central y periférica evitan la existencia de linfocitos autorreactivos.

Cuando una mujer está embarazada, ¿por qué no rechaza inmunológicamente al feto si éste también expresa antígenos derivados de su padre?

En el útero existen factores que durante el embarazo inducen un ambiente tolerogénico. Uno de ellos lo proporciona la acción de hormonas femeninas, como los estrógenos, que favorecen la producción de células dendríticas tolerogénicas, aumentando la presencia de LT reguladores. La progesterona inhibe la activación de los LT y LB, elevando su apoptosis. Las células muertas por este proceso son eliminadas homeostáticamente por los macrófagos sin causar

Hay varias enfermedades en las que el sistema inmunitario llega a reconocer erróneamente a células del propio cuerpo como si fueran agentes invasores y las ataca

inflamación, lo que protege al embrión de un ataque inmunológico por parte del sistema inmunitario de la madre (Aluvihare, Kallilourdis & Betz, 2004).

Autoinmunidad: la traición del sistema inmunitario (autodestrucción)

Hay varias enfermedades en las que el sistema inmunitario llega a reconocer erróneamente a células del propio cuerpo como si fueran agentes invasores y las ataca, provocando una autodestrucción. Dependiendo de los tejidos que afectan, se clasifican en enfermedades autoinmunes sistémicas o locales; un ejemplo de estas enfermedades en que la autodestrucción está localizada en un solo órgano es la diabetes mellitus tipo 1, cuyo órgano blanco es el páncreas. Algunas enfermedades autoinmunes sistémicas son la esclerodermia, que afecta la piel y otros órganos como el corazón, pulmones y riñones; así como la esclerosis múltiple, que daña al sistema nervioso central. Actualmente se han descrito más de cien enfermedades autoinmunes con afección en uno o más órganos del cuerpo (Jadue & González, 2012).

Se ha investigado que las enfermedades autoinmunes se presentan más frecuentemente en mujeres que en hombres, y que existen factores de predisposición genética. Es decir, si alguna persona la padece, es más probable que alguno de sus descendientes la herede también. Asimismo, se han descrito alteraciones en los mecanismos de tolerancia central o periférica que permiten la existencia de LT autorreactivos, impidiendo una adecuada producción de LT reguladores con la consecuente formación de anticuerpos que reconocen células propias (autoanticuerpos) y, por lo tanto, las destruyen utilizando sus mecanismos efectores (Bosch, 2011). El descontrol del sistema inmunitario en estas enfermedades tiende a ser persistente y progresivo, pudiendo terminar en la muerte de quien las padece; así, la persona requiere recibir tratamiento durante toda su vida con medicamentos inmunosupresores que, como consecuencia, la predisponen a infecciones recurrentes (Figura 2).

Alergias (*respondiendo exageradamente a un enemigo que no existe*)

Las enfermedades alérgicas son reacciones adversas del sistema inmunitario contra sustancias inofensivas, denominadas alérgenos (por ejemplo, polen, polvo, esporas de los hongos, ácaros, pelo de animales y algunas medicinas o alimentos como las nueces, mariscos, fresas, etcétera). Aunque todos los seres humanos estamos continuamente expuestos a una amplia gama de alérgenos, no todos desarrollamos alergias. En la mayoría, estas sustancias pasan desapercibidas; pero en algunas personas con predisposición genética, la exposición de al menos dos veces al mismo alérgeno provoca la activación exacerbada del sistema inmune (hipersensibilidad) (Calzada, Baos, Cremades & Cárdbaba, 2018; Scheurer, Toda & Vieths, 2015). El primer contacto con el alérgeno produce una respuesta similar a la generada en contra de los parásitos, induciendo la producción de anticuerpos de tipo IgE. Debido a que los basófilos y mastocitos poseen receptores para la fracción constante de los anticuerpos IgE, estos anticuerpos se les pegan y a partir de ese momento dichas células quedan "sensibilizadas". Si la persona vuelve a tener uno o más contactos con su alérgeno, en cada exposición el alérgeno se unirá a las fracciones hipervariables de los anticuerpos IgE que se encuentran sobre los basófilos y mastocitos, provocando su degranulación y la liberación de histamina, entre muchos otros componentes (Figura 3). La histamina es la molécula principal inductora de las alergias, ya que su liberación es interpretada por el sistema inmunitario como una señal de daño que produce el incremento del flujo de la sangre y el tamaño de los vasos sanguíneos, con el consecuente aumento de líquidos en ese sitio, manifestándose como inflamación.

Una reacción alérgica puede ser local, tan ligera como unas simples ronchas en alguna parte del cuerpo, incluyendo lagrimeo, escurrimiento nasal y asma, hasta una reacción sistémica que puede provocar la pérdida de función en los pulmones y otros órganos del cuerpo, desembocando en la muerte de quien tuvo contacto con su alérgeno. Por lo anterior, una persona que se sabe alérgica a alguna sustancia debe evitar su contacto y prevenirse portando algún medicamento antihistamínico para tomarlo

en caso de que los síntomas se presenten (He, Zhang & Yang, 2013). Dado que la histamina también cumple otras funciones básicas y vitales en nuestro organismo, como intervenir en la producción de los jugos gástricos y formar parte del ciclo del sueño-vigilia, no siempre es “mala”.³

Inmunodeficiencias (*los soldados están débiles o han muerto...*)

En temas anteriores se ha planteado cómo los mecanismos del sistema inmune controlan la invasión de agentes protegiéndonos de infecciones, toxinas o células cancerígenas. Ahora bien, ¿te has preguntado el efecto que tendría si alguno de sus mecanismos no fuera óptimo?

Cuando uno o varios componentes del sistema inmunitario no se desarrollan adecuadamente, sus funciones se ven comprometidas y se presentan trastornos denominados “inmunodeficiencias”. Estas enfermedades pueden ser heredadas (congénitas) o adquiridas después del nacimiento. Si son heredadas, los niños pueden lucir saludables en un principio; sin embargo, cualquier infección que sería leve para otra persona, como una gripe o una infección en las encías, para ellos podrían ser mortales.

El caso del niño burbuja

David Vetter fue un niño originario de Texas, Estados Unidos, quien al nacer con una enfermedad desconocida en ese tiempo, los médicos lo condicionaron a vivir aislado del contacto humano. Sólo podía sobrevivir en el medio ambiente creado dentro de una cámara de plástico hermético en forma de burbuja, que le otorgaba un entorno libre de gérmenes (Figura 4). El “niño burbuja”, como fue conocido David, sufría de una enfermedad llamada inmunodeficiencia combinada severa (SCID, por sus siglas en inglés), producida por deficiencias en el desarrollo normal de LT y las células NK (natural killers) (Berg, 2008; National Institute of Allergy and Infectious Disease, 2019).

³ Se recomienda visitar el siguiente enlace para visualizar el papel de la histamina en las alergias: <https://www.youtube.com/watch?v=gTdTOW8MZhE>

A lo largo de la historia de la humanidad se ha descrito una amplia variedad de pandemias ocasionadas por virus o bacterias, responsables del deceso de millones de personas. En su momento ni siquiera se sospechaba que muchas de estas pandemias fueran de origen infeccioso

Por otra parte, hay otros tipos de inmunodeficiencias denominadas “secundarias”, ya que pueden surgir en personas sanas y adquirirlas durante el curso de la vida a causa de un factor externo. Los casos menos severos son producidos por una mala alimentación, por estrés crónico o por no dormir lo suficiente. Estas inmunodeficiencias se recuperan teniendo una buena alimentación, descansando y durmiendo adecuadamente. Sin embargo, existen casos como el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), causado por el virus del VIH, que infecta a los LT, ocasionando su destrucción y afectando la respuesta inmune adaptativa de las personas que lo padecen, predisponiéndola a sufrir infecciones graves por microorganismos oportunistas que pueden provocarle la muerte (Dieffenbach & Fauci, 2011).

Vacunas: engañando al sistema inmunitario para que produzca memoria

A lo largo de la historia de la humanidad se ha descrito una amplia variedad de **pandemias*** ocasionadas por virus o bacterias, responsables del deceso de millones de personas. En su momento ni siquiera se sospechaba que muchas de estas pandemias fueran de origen infeccioso, tal es el caso de la viruela (*Variola virus*), enfermedad que produce fiebre y ampollas, responsable de la muerte de mucha gente; pero algunas sobrevivían y al pasar de los días las ampollas se secaban, generando costras. Esta observación motivó que se empezaran a buscar métodos para combatirla; una técnica que se usó por muchos años fue la variolación (del latín *varus*, “marca en la piel”), que consistía en inocularse el polvo de la costra de las llagas en las fosas nasales. Este fue el primer método de inmunización. Fue hasta 1796 cuando Edward Jenner, en Gran Bretaña, inoculó en un niño materia de una lesión fresca de viruela de las manos de una lechera que estaba contagiada de viruela de vacas (menos letal que la de humano), posteriormente volvió a inocular al mismo niño, pero ahora con materia de una lesión de viruela humana y observó que el pequeño no adquirió la enfermedad. Con esto se descubrió un nuevo proceso de inmunización: la “vacuna” (del latín *vacc*) y la cura para la viruela. Años después, Louis Pasteur fue el primero en crear vacunas procesadas en su laboratorio, como la que combate la rabia.

La primera dosis de esta vacuna en humanos la aplicó a un niño mordido por un perro rabioso, en 1885, teniendo éxito al lograr su supervivencia. Gracias a la vacunación sistemática, en la actualidad estas enfermedades se consideran erradicadas en humanos en todo el mundo (Hajj *et al.*, 2015).

Las vacunas son compuestos que generan inmunidad tanto innata como adaptativa contra una enfermedad específica (Weinberger, Herndler, Schwanninger, Weiskopf & Grubeck, 2008). Padecimientos que siguen presentes hoy en día, pero que se han prevenido con la vacunación son difteria, tétanos, tosferina, tuberculosis, influenza, hepatitis B, virus del papiloma humano, poliomielitis, paperas, rubeola y sarampión (Shukla & Shah, 2018). Se han reportado brotes de sarampión en años recientes asociados a personas que carecen de su esquema de vacunación (Figura 5) (Smith, 2015; Jacobson, St. Sauver & Finney, 2015). Existen varios tipos de vacunas:

- a) Vacunas de virus atenuados: el virus se somete a sucesiones de cultivos celulares para debilitarlo y evitar su replicación en células humanas, pero que aún pueda ser reconocible por el sistema inmunitario para desencadenar la respuesta inmune y producir memoria inmunológica. Ejemplos de este tipo son las vacunas contra sarampión, rubeola, paperas y varicela.
- b) Vacunas de microorganismos inactivados: el microorganismo se somete a condiciones de calor, radiación o a algunos químicos. El microbio ya no causa enfermedad, pero igual será reconocido y generará memoria. Ejemplos de estas vacunas son contra poliomielitis y hepatitis A.
- c) Vacunas de subunidad: contienen sólo porciones del microorganismo que puede presentarse como antígeno, activar al sistema inmunitario e inducir memoria; por ejemplo, la vacuna contra hepatitis B e influenza.
- d) Vacunas conjugadas: están diseñadas a partir de fracciones del recubrimiento bacteriano combinadas con una proteína transportadora, para generar mejores respuestas. Las vacunas en contra de toxinas se preparan inactivando o debilitando su toxicidad,

usando calor o químicos, y acoplándolas a moléculas que incrementan su capacidad de activar al sistema inmune e inducir memoria. Por ejemplo, la vacuna contra el tétanos.

Actualmente los científicos trabajan en nuevas tecnologías de vacunas basadas en **vectores virales*** y ácidos nucleicos (ADN y ARNm), los estudios clínicos han demostrado que estas vacunas ofrecen un gran potencial para inducir respuestas protectoras en humanos; no obstante, aún siguen en estudio y pruebas (Shukla & Shah, 2018; Hajj *et al.*, 2015; Rauch, Jasny, Schmidt & Petsch, 2018).

En general, cuando los antígenos de un microorganismo se inyectan en forma de vacuna, son acoplados con **adyuvantes*** como sales de aluminio, que incrementan la estimulación del sistema inmunitario. En el sitio de aplicación se activa la respuesta inmune innata, induciendo la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos, los cuales proveen más señales de daño que favorecen la activación de las células dendríticas y migran a ganglios linfáticos, donde activan a la respuesta inmune adaptativa para la producción de LT y LB de memoria, células plasmáticas de vida larga y la generación de anticuerpos de tipo IgG de alta afinidad (Figura 6). Todo esto en conjunto aporta protección a largo plazo a la persona, sin necesidad de haber padecido la infección (Weinberger *et al.*, 2008).⁴

En México, el esquema de vacunación que se debe cumplir y que suministra la Secretaría de Salud es que se describe en la Figura 7. La aplicación de las vacunas deben llevarla a cabo profesionales de la salud y el médico debe explicar las ventajas, los componentes de la vacuna, la administración, las contraindicaciones y los efectos adversos que pueda manifestar el paciente al que le sean administradas, que generalmente son niños.

⁴ En el siguiente enlace se puede visualizar cómo funcionan las vacunas: <https://www.youtube.com/watch?v=rb7TWW77ZCs&list=LLZgffdpjhzgDrs10sOnv0A&index=6>

Las vacunas son la mejor arma que tenemos contra las enfermedades infecciosas y salvan millones de vidas en todo el mundo. Si bien son ciertos los efectos secundarios en diferentes grados, los estudios científicos demuestran que los beneficios superan los riesgos

Hasta ahora la vacunación ha salvado muchas vidas y fue uno de los avances más grandes de la ciencia. En 1996 se publicó la iniciativa para el desarrollo de la vacuna contra una de las pandemias de la actualidad: el VIH, pero todavía no se ha logrado producir y los científicos siguen ocupados en ello.

Pero, ¿por qué a pesar de los beneficios de las vacunas algunas personas optan por no usarlas!?

Las vacunas están diseñadas para proteger contra las enfermedades, pero como cualquier otro medicamento, pueden ocasionar algunos efectos secundarios (en su mayoría leves), como malestar, hinchazón o enrojecimiento en el sitio de inyección, en situaciones poco comunes. En un reducido número de personas pueden provocar reacciones alérgicas o convulsiones que ponen la vida en riesgo. Por otra parte, la idea de que surjan discapacidades después de aplicarse una vacuna hizo que por diferentes motivos (sanitarios, religiosos, políticos, o filosóficos) algunos pensarán que las vacunas, y en definitiva el acto de vacunarse, pone en peligro la salud en lugar de protegerla. Ante esto, nuevamente enfermedades que estaban casi desarraigadas, como el sarampión, han resurgido (Unicef, 2019; OMS, 2018). Si bien son ciertos los efectos secundarios en diferentes grados, los estudios científicos demuestran que los beneficios superan los riesgos. Por lo tanto, las vacunas son la mejor arma que tenemos contra las enfermedades infecciosas y salvan millones de vidas en todo el mundo.

Glosario

Adyuvantes: Sustancia que se añade a una vacuna para potenciar la respuesta inmunitaria frente a un antígeno.

Anérgicos: Son los linfocitos que se encuentran en un estado de inactividad; es decir, son incapaces de responder ante el encuentro con su antígeno correspondiente.

Inmunosuprimido: Individuo con falla o falta en algunos de los mecanismos del sistema inmune, que impide la respuesta eficaz.

Pandemia: Enfermedad infecciosa que se extiende por un gran territorio, inclusive por todo el mundo.

Simbiosis: Cooperación entre dos organismos para beneficiarse y favorecer mutuamente su desarrollo funcional.

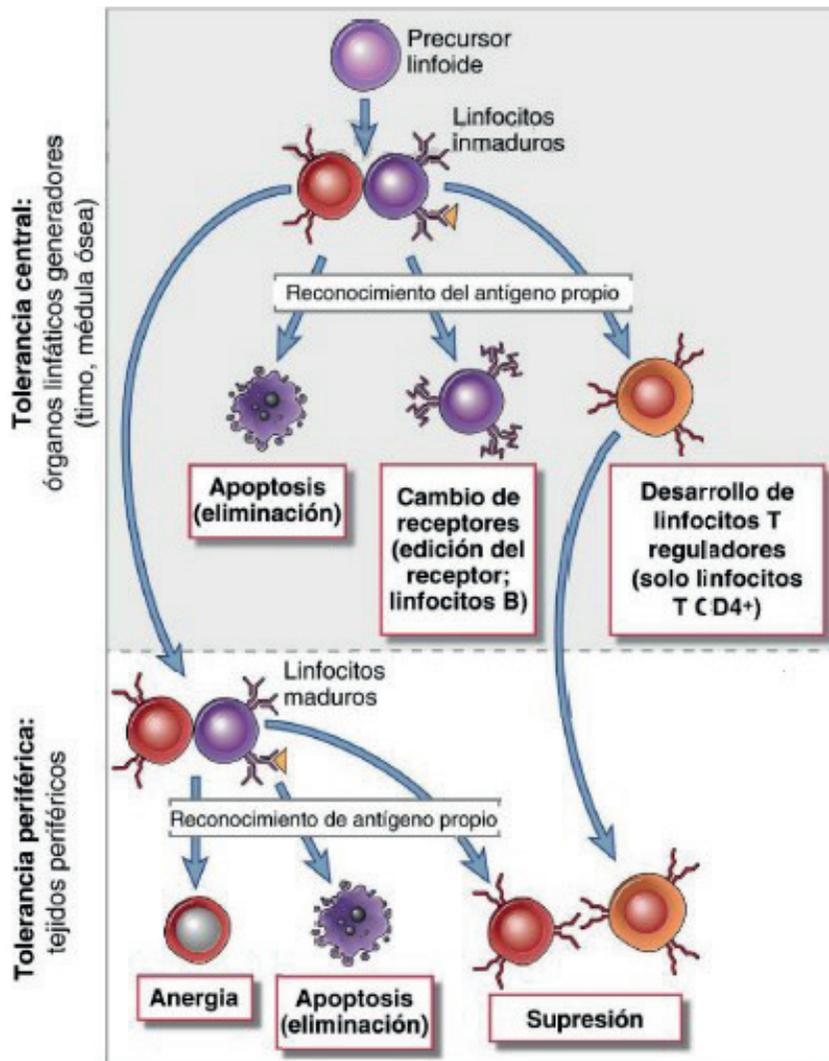
Vectores virales: Virus modificados, utilizados para transferir información genética a las células.

Referencias

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018).** *Inmunología celular y molecular*. Barcelona: Saunders-Elsevier.
- Aluvihare, V. R., Kallilourdis, M., & Betz, A. G. (2004).** Tolerance, suppression and the fetal allograft. *Journal of Molecular Medicine*, 83(2), 88-96. doi:10.1007/s00109-004-0608-2
- Berg, L. J. (2008).** The "Bubble Boy" Paradox: An Answer That Led to a Question. *The Journal of Immunology*, 181(9), 5815-5816. doi: 10.4049/jimmunol.181.9.5815
- Bluestone, J. A. (2011).** Mechanisms of Tolerance. *Immunological Reviews*, 241, 5-19. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x
- Bosch, X. (2011).** Systemic Lupus Erythematosus and the Neutrophil. *New England Journal of Medicine*, 365(8), 758-760. doi: 10.1056/NEJMcibr1107085
- Calzada, D., Baos, S., Cremades-Jimeno, L., & Cárdbaba, B. (2018).** Immunological Mechanisms in Allergic Diseases and Allergen Tolerance: The Role of Treg Cells. *Journal of Immunology Research*, 1-10. doi: 10.1155/2018/6012053
- Dieffenbach, C. W., & Fauci, A. S. (2011).** Thirty years of HIV and AIDS: Future challenges and opportunities. *Annual International of Medicine*, 154(11), 766-771. doi: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00345
- Doherty, M., & Robertson, M. (2004).** Some early. *Trends in Immunology*, 25(12), 623-631. doi:10.1016/j.it.2004.10.008.
- Ermann, J., & Fathman, C. G. (2001).** Autoimmune diseases: genes, bugs and failed regulation. *Nature Immunology*, 2(9), 759-761. doi: 10.1038 / ni0901-759
- Hajj Hussein, I., Chams, N., Chams, S., El Sayegh, S., Badran, R., Raad, M., Gerges-Geagea, A., Leone, A., & Jurjus, A. (2015).** Vaccines Through Centuries: Major Cornerstone of global Health. *Frontiers in Public Health*, 3, 269. doi:10.3389/fpubh.2015.00269.
- He, S-H., Zhang, H-Y., & Yang, P-C. (2013).** Mast Cells and Basophils are Essential for Allergies: Mechanisms of Allergic Inflammation and a Proposed Procedure for Diagnosis. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(10), 1270-1283. doi: 10.1038/aps.2013.88.

- Jacobson, R. M., St. Sauver, J. L., & Finney Rutten, L. J. (2015).** Vaccine Hesitancy. *Clinic Proceedings*, 90(11), 1562-1568. doi:10.1016/j.mayocp.2015.09.006
- Jadue, N., & González, I. (2012).** Inmunopatogenias de las enfermedades autoinmunes. *Revista Médica clínica Las Condes*, 23(4), 464-472. doi: 10.1016/S0716-8640(12)70337-1
- Murphy, K., Travers, P., & Walport, M. (2009).** *Inmunología de Janeway*. México: McGrawHill.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2018).** Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/detail/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage>
- Rauch, S., Jasny, E., Schmidt, K. E., & Petsch, B. (2018).** New Vaccines Technologies to Combat Outbreak Situations. *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.01963
- Scheurer, S., Toda, M., & Vieths, S. (2015).** What makes an allergen? *Clinical & Experimental Allergy*. doi: 10.1111/cea.12571
- Schwartz, R. H. (2012).** Historical Overview of Immunological Tolerance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(4). doi: 10.1101/cshperspect.a006908
- Shukla, V. V., & Shah, R. C. (2018).** Vaccinations in Primary Care. *The Indian Journal of Pediatrics*, 85(12), 118-1127. doi:10.1007/s12098-017-2555-2.
- Smith, M. (2015).** Vaccines Safety: Medical Contraindications, Myths, and Risk Communication. *Pediatrics in Review*, 36(6), 227-238. doi:10.1542/pir.36-6-227.
- United Nations Children's Fund (UNICEF). (2019).** La alarmante oleada mundial de casos de sarampión es una amenaza creciente para la infancia. Nueva York. Recuperado de <https://www.unicef.org/es/comunicados-prensa/alarmante-oleada-mundial-sarampion-amenaza-creciente-para-infancia>
- Weinberger, B., Herndler-Brandstetter, D., Schwanninger, A., Weiskopf, D., & Grubeck-Loebenstein, B. (2008).** Biology of Immune Responses to Vaccines in Elderly Persons. *Clinical Infectious Diseases*, 46(7), 1078-1084. doi:10.1086/529197.
- Zhao, Q., & Elson, C. O. (2018).** Adaptive Immune Education by Gut Microbiota Antigens. *Immunology*, 154(1), 28-37. doi: 10.1111/imm.12896.

Figura 1. Tolerancia central y periférica frente a antígenos propios



En la tolerancia central que se lleva a cabo en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea), los linfocitos inmaduros que reconocen antígenos propios son eliminados. Sin embargo, aquí también estos linfocitos pueden tener la oportunidad de cambiar su receptor a uno que no reconozca antígenos propios (sólo en linfocitos B) o evolucionar a linfocitos T reguladores (sólo linfocitos T CD4+). Por otro lado, algunos linfocitos que reconocen antígenos propios pueden salir a sangre periférica y viajar por todo el organismo, donde al encontrarse con un autoantígeno son inactivados (anergia), eliminados o suprimidos por los linfocitos T reguladores, a lo que se conoce como tolerancia periférica (Abbas, Lichtman & Pillai, 2018).

Figura 2. Factores que provocan el desarrollo de enfermedades autoinmunes

La predisposición genética es el primer factor para desarrollar una enfermedad autoinmune. En segundo lugar, algún un factor ambiental, como una infección, un agente tóxico o un medicamento, puede desencadenar una respuesta inflamatoria crónica con la posibilidad de activar algunas células autorreactivas de baja afinidad y la consecuente destrucción de uno o más órganos propios. Fuente: Imagen tomada y modificada de Ermann & Fathman, 2001.

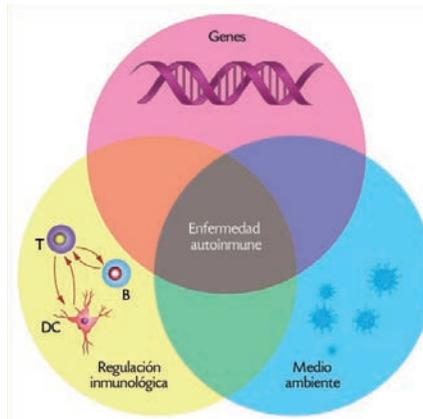
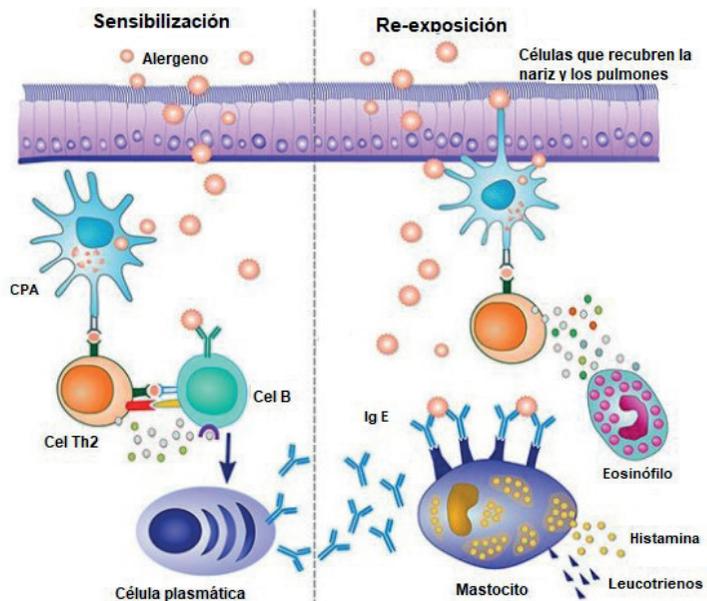


Figura 3. Etapas de una reacción alérgica



Un primer encuentro del alérgeno (por ejemplo, polen) con personas alérgicas desencadena la producción de IgE por los linfocitos B, inducidos por linfocitos Th2. La IgE tiene la propiedad de unirse fuertemente a la membrana plasmática de los mastocitos y basófilos (etapa de sensibilización). En un segundo encuentro (cuando la persona inhala polen) las células presentadoras de antígeno (CPA), situadas en el revestimiento de la nariz y pulmones, engullen al alérgeno y lo procesan, acoplándolo en las regiones hipervariables de la IgE que ya está unida en la superficie de los mastocitos y basófilos, generando la desgranulación de dichas células ricas en histamina y otras sustancias que inducen inflamación. Fuente: Imagen tomada y modificada de <https://www.pinterest.com.mx/pin/493918284114931267/?lp=true>

Figura 4. Fotografía de David, el “niño burbuja”



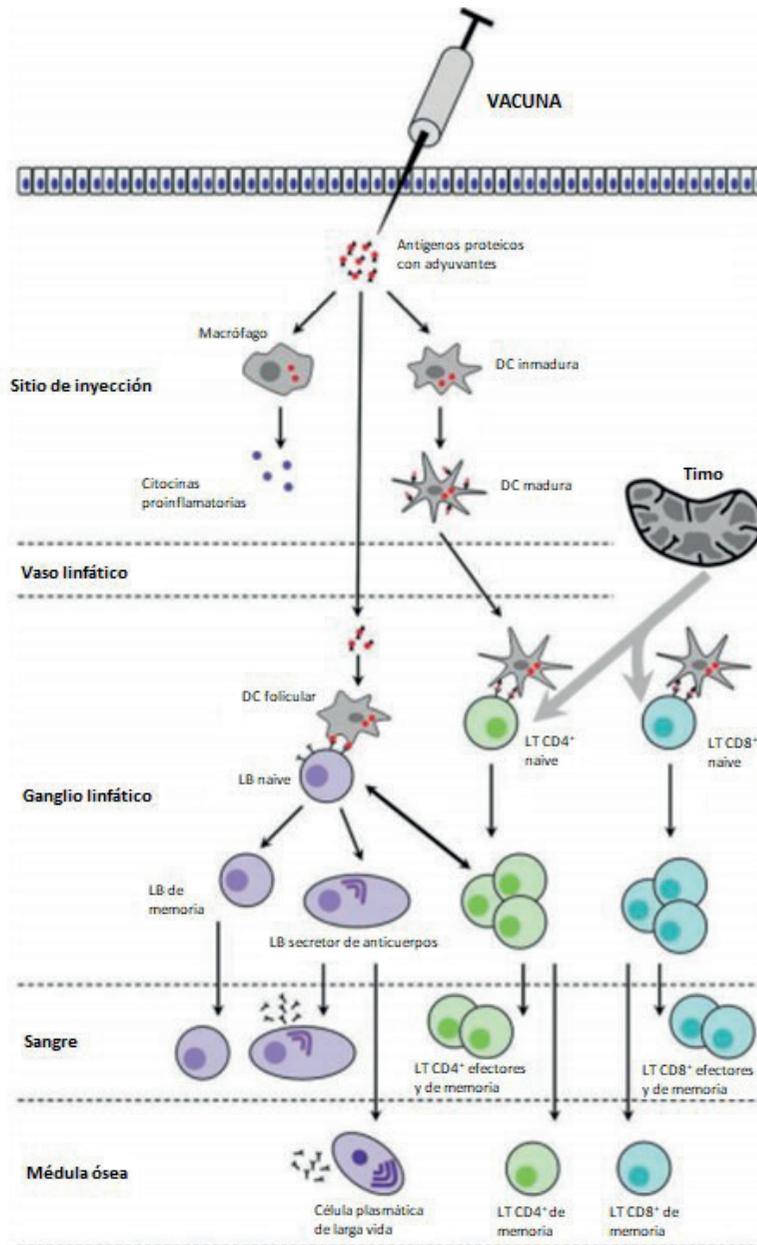
David jugando dentro de su burbuja de plástico que lo protegía del ambiente y lo mantenía con vida. Fuente: Tomado de Bettmann/Bettmann archive, <https://www.wbur.org/npr/657080482/opinion-the-doctor-and-the-boy-in-the-bubble>

Figura 5. Niño con muestra clínica de sarampión



El sarampión es un problema de salud prevenible con la vacunación. Fuente: Smith, 2015.

Figura 6. Esquema representativo de la respuesta inmune desencadenada tras la aplicación de una vacuna



Las células dendríticas (DC) capturan y procesan los antígenos presentes en las vacunas, los presentan a los linfocitos T (LT). Los linfocitos B (LB) también reconocen a los antígenos y se diferencian a células plasmáticas para producir anticuerpos. Este efecto hace que se generen tanto LT como LB de memoria. Fuente: Imagen modificada de Weinberger *et al.*, 2008.

Figura 7. Esquema Nacional de Vacunación de los Estados Unidos Mexicanos

Esquema Nacional de Vacunación				
Nacimiento	BCG	Hepatitis B		
2 meses	Pentavalente acelular	Hepatitis B	Rotavirus	Neumococo conjugada
4 meses	Pentavalente acelular		Rotavirus	Neumococo conjugada
6 meses	Pentavalente acelular	Hepatitis B	Rotavirus	Influenza
7 meses	Influenza segunda dosis			
12 meses	SRP			Neumococo conjugada
18 meses	Pentavalente acelular			
24 meses (2 años)	Influenza refuerzo anual			
36 meses (3 años)	Influenza refuerzo anual			
48 meses (4 años)	DPT (refuerzo)			Influenza refuerzo anual
59 meses (5 años)	Refuerzo anual Influenza (octubre-enero)			
	OPV (polio oral) de los 6 a los 59 meses en 1ª y 2ª Semanas Nacionales de Salud*			
72 meses (6 años)	SRP (refuerzo)			
11 años o quinto grado de primaria	VPH (Virus de Papiloma Humano)			

BCG: Bacillus Calmatte-Guérin. Pentavalente acelular es una vacuna combinada y protege contra difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis y haemophilus influenza tipo B. Fuente: Recuperado de <https://www.gob.mx/salud/articulos/esquema-de-vacunacion>.

Te invitamos a leer otros números de la revista
Ra Rió Guendaruyubi



RA RÍO

GUENDARUYUBI

ISSN: 2594-0562

Revista cuatrimestral | septiembre- diciembre 2019 | Volumen 3 | Número 7



Jóvenes y
estudiantes

Experiencias juveniles en el uso de videojuegos

Los/las jóvenes y las tareas escolares

La elección profesional en estudiantes de preparatoria

Jóvenes y sexualidad



UABJO

Disponibles en el siguiente link:
<http://www.uabjo.mx/revistas-de-divulgacion-investigacion-e-innovacion>

Normas editoriales para publicar en *Ra ríó guendaruyubi*

Ra ríó guendaruyubi ("donde hay búsqueda"), revista de divulgación dirigida a estudiantes de bachillerato y público en general. Cada número desarrolla un tema específico, explicado de manera clara y sencilla por investigadores/as, estudiantes de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca (UABJO) y de la comunidad científica de México y el mundo. Es una publicación cuatrimestral, editada y distribuida por la UABJO.

Objetivo: Ser un espacio para compartir conocimientos y experiencias en lenguaje sencillo, acorde con el nivel de estudios de estudiantes de bachillerato y el público interesado, con el objetivo de que los/as lectores/as obtengan un conocimiento básico, ordenado y veraz del tema que se desarrolla en cada número.

Convocatoria de artículos: La convocatoria está dirigida a investigadores/as, estudiantes y egresados/as de las diferentes áreas del conocimiento de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca y de la comunidad científica de México y el mundo.

Ra ríó guendaruyubi recibe artículos originales e inéditos bajo convocatoria anual, por lo que los/as autores/as que contribuyan en ella deberán apegarse a las siguientes normas:

1. La revista aceptará trabajos escritos en español o en una lengua indígena de las que cuentan con lenguaje escrito reconocido oficialmente.
2. Los archivos deberán enviarse en formato Word 97-2013, en hoja tamaño carta, fuente Arial a 12 puntos. Los márgenes superior e inferior de la página deben ser de 2.5 cm y de 3 cm para el derecho izquierdo, con un interlineado de 1.5. La extensión de los artículos será definida por el/la responsable del número, considerando que la revista tiene un máximo de 30 cuartillas (páginas) en word.
3. En la redacción se respetarán las normas internacionales relativas a las abreviaturas, a los símbolos, a la nomenclatura anatómica, zoológica, botánica, química, a la transliteración terminológica, sistema de unidades, etcétera.
4. Todo trabajo deberá incluir las siguientes secciones, con las características especificadas.

4.1 En la primera página:

- a. Título del trabajo en español, inglés o en una lengua indígena. El título deberá ser tan corto como sea posible, siempre que contenga las palabras clave del trabajo, de manera que permita identificar la naturaleza y contenido de éste, aun cuando se publique en citas e índices bibliográficos. No se deben utilizar abreviaturas.
- b. Nombre completo del o los/as autores/as, iniciando con el (los) nombre(s) de pila, luego

los apellidos paterno y materno; ejemplo: Andrés Hernández Scandy, Mariana Tafoya-Parra. El/la autor/a de correspondencia debe estar identificado con un asterisco e incluir su correo electrónico.

c. Institución a la que representan, sin abreviaturas y la dirección completa de la misma (en una nota a pie), especificando el país.

4.2 Resumen en español o lengua indígena y abstract con un máximo de 150 palabras. Luego de cada resumen se anotarán de tres a cinco palabras o frases cortas-clave (key words) que ayuden a clasificar el artículo.

4.3 Notas a pie de página: a 10 puntos con las mismas características que el cuerpo del texto, deberán ser únicamente aclaratorias o explicativas, sólo servirán para ampliar o ilustrar lo dicho en el cuerpo del texto.

4.4 El trabajo puede incluir fotografías, gráficos, imágenes, cuadros y mapas que ilustren el contenido, en el texto se debe mencionar dónde se insertarán y deberán enviarse por separado de manera electrónica y con sus respectivas fuentes de información.

4.5 Se recomienda presentar cada cuadro y figura en hojas separadas; los cuadros deberán estar numerados, tener título o leyenda explicativa, de manera que se comprendan por sí mismos sin necesidad de leer el texto.

a. Se entiende por cuadro al conjunto de nombres, cifras u otros datos presentados ordenadamente en columnas o renglones, de modo que se advierta la relación existente entre ellos. Deberán ser enviados en archivos individuales, en formato Word, con líneas horizontales y verticales, a fin de que pueda corregirse la ortografía o modificar su tamaño.

b. Las figuras (gráficas, imágenes, dibujos, etcétera) deberán enviarse en los programas Excell para Windows, Corel Draw o Harvard Graphics, y presentarse en archivos individuales con el número progresivo correspondiente y pie de figura que la explique.

c. Las fotografías deberán enviarse en archivos individuales con alta resolución (300 píxeles por pulgada), en formatos gif, tiff, jpg. Se deben especificar los diámetros de aumento en las microfotografías que se incluyan.

4.6 Por la naturaleza de la revista, es recomendable que el/la autor/a no escatime en el material gráfico a incluir y que éste sea original.

4.7 De requerir la inclusión de archivos de audio, se solicita comunicarse con el/la coordinador/a del número, para detallar las características del archivo.

4.8 Se pueden incluir videos cortos, para lo cual es necesario comunicarse con el/la coordinador/a del número, quien proporcionará las características correspondientes.

4.9 Citas y referencias: al final del texto, las referencias deben separarse de acuerdo con el tipo de material que se consulta: bibliografía, hemerografía, referencias electrónicas, etcétera, en orden alfabético.

La forma de citar dentro del texto se pegará al formato APA 2016: entre paréntesis se anotará el primer apellido del/la autor/a o autores/as, separado con una coma del año de la publicación citada, luego una coma y la abreviatura "p.", y enseguida la página de donde fue tomada la cita: (Castañón, 2014, p. 25). En caso de que sólo se mencione algún trabajo de otro/a autor/a o no se trate de una cita textual, se deberá anotar de esta forma: (Castañón, 2014) o bien dentro de la redacción: Como afirma Castañón (2014)...

Las referencias se consignarán de la siguiente manera:

Artículo impreso:

Apellido, A. A., Apellido, B. B. & Apellido, C. C. (Año). Título del artículo. *Título de la publicación, volumen*(número), pp-pp.

Libro:

Apellido, A. A. (Año). *Título*. Ciudad: Editorial.

Capítulo de libro: Apellido, A. A. & Apellidos, A. A. (Año). Título del capítulo. En A. A. Apellido (Ed., Coord., etc.), *Título del libro* (pp-pp). Ciudad: Editorial.

Versión electrónica de libro impreso:

Apellido, A. A. (Año). *Título*. Recuperado de <http://www.ejemplo.com>

Simposios y conferencias: Apellido, A., & Apellido, A. (mes, año). Título de la presentación. En A. Apellido del/la Presidente(a) del Congreso (Presidencia), Título del simposio. Simposio dirigido por nombre de la Institución organizadora, lugar.

Tesis:

Apellido, A. & Apellido, A. (Año). *Título de la tesis* (Tesis de pregrado, maestría o doctoral). Nombre de la institución, lugar. Recuperado de www.ejemplo.com

5. El Comité Editorial enviará los artículos que reciba a arbitraje con dos pares externos de reconocido prestigio nacional e internacional.
6. Si el artículo fue aceptado con correcciones y/o adaptaciones, éste deberá ser devuelto corregido a la revista en un plazo no mayor a 15 días naturales.
7. El dictamen final será inapelable. Los/as autores/as serán contactados/as vía correo electrónico.
8. *Ra ríó guendaruyubi* solicitará una carta de autorización firmada por todos los/as autores/as en la que declaren estar de acuerdo con que su artículo sea publicado en la revista. En caso de ser coautores/as, indicarán en qué consistió su participación.
9. Los artículos contenidos en esta revista serán responsabilidad exclusivamente de los/as autores/as.
10. Cualquier circunstancia no contemplada en la presente convocatoria será resuelta por el Comité Editorial de Publicaciones UABJO y de *Ra ríó guendaruyubi*.

RA RÍO

GUENDARUYUBI



UABJO