

INMUNOLOGÍA APLICADA A LAS CIENCIAS DE LA SALUD

Fundamentos del sistema inmunitario y
mecanismos de respuesta inmunológica



Juan Alberto Viteri Rodríguez
Jorge Enrique Viteri Rodríguez

ISBN: 978-9907-818-53-6



9 789907 818536



INMUNOLOGÍA APLICADA A LAS CIENCIAS DE LA SALUD

Fundamentos del sistema inmunitario y mecanismos de respuesta inmunológica

Autores:

Juan Alberto Viteri Rodríguez

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-7036>

Correo electrónico institucional: juan.viteri@upec.edu.ec

Filiación institucional: Universidad Politécnica Estatal del Carchi

Jorge Enrique Viteri Rodríguez

Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6844-7756>

Correo electrónico institucional: cmvitmed.ec@gmail.com

Filiación institucional: VITMED Centro de Especialidades Médicas

Editorial “ACACFESA SAS”

La presente obra fue revisada por 2 pares académicos externos ciegos conforme al proceso editorial de ACACFESA SAS.

Los rigurosos procedimientos editoriales de ACACFESA SAS garantizan la selección de manuscritos por sus aportes significativos al conocimiento y cualidades científicas.

Editorial: ACACFESA SAS.

Sello editorial: 978-9907-818

Teléfono: (+593) 998955446

Web: <https://acacfesa.com/editorial/index.php/1>

ISBN: 978-9907-818-53-6

Doi: <https://doi.org/10.70577/vtmrx796/ACACFESA.EDITORIAL>

Año: Septiembre 2026

Aviso Legal

El contenido de esta obra, que incluye ilustraciones, textos, tablas, gráficos, cuadros y referencias bibliográficas, es responsabilidad única del autor o autores. Lo que se ha dicho, los criterios y los datos no reflejan necesariamente la posición institucional ni el pensamiento de la Editorial ACACFESA SAS.

Derechos de Autor ©

Este documento se publica conforme los términos y condiciones de la EDITORIAL ACACFESA SAS

Esta obra está bajo una licencia internacional



Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0

La "Editorial ACACFESA SAS " y todos sus autores tienen la propiedad única de los derechos de autor y de propiedad intelectual e industrial relacionados con el contenido de esta publicación. La reproducción total o parcial de esta obra, su almacenamiento en sistemas informáticos, su tratamiento digital y cualquier tipo de distribución, transmisión o comunicación pública por medios electrónicos, ópticos, mecánicos, químicos, fotográficos o de grabación están prohibidos. Esto se encuentra bajo las sanciones que establece la legislación vigente a menos que se cuente con la autorización previa y por escrito de los titulares del copyright.

Queda excluido únicamente el uso con fines académicos o de investigación científica, siempre que no busque objetivos comerciales y se ejecute sin remuneración, debiendo mencionarse en todo momento a la fuente editorial correspondiente. Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en los diferentes capítulos, las cuales no necesariamente representan el punto de vista institucional de la editorial.

Constancia de Arbitraje

La Editorial ACACFESA SAS, certifica que este libro es el resultado de un estudio llevado a cabo por los autores, el cual fue evaluado por jurados expertos bajo el sistema de Pares Externos, tanto en contenido como en forma. Asimismo, se llevó a cabo un análisis del método de investigación, paradigma y enfoque; a partir de la matriz epistémica adoptada por los autores, utilizando las normas APA, Séptima Edición y el proceso de antiplagio en línea turniting para asegurar que la obra fuera científica.

Revisor par externo 1

Diego Hernán Gómez Miranda

Revisor par externo 2

Juan Carlos Lema Balla

PROLOGO

Existen pocos sistemas en el cuerpo humano que sean tan sutiles y a la vez tan esenciales como el sistema inmunitario. Este opera sin pedir permiso, de manera imperceptible, reconociendo constantemente lo que es propio de lo extraño, lo que es benigno de lo que representa una amenaza, y diferenciando entre células saludables y aquellas que han comenzado a deteriorarse. Solo cuando se presenta una anormalidad como una infección fuera de control, una alergia que aumenta, o una enfermedad autoinmune que pierde la noción de sus límites— es cuando nos damos cuenta de la importancia de lo que ha estado funcionando en la oscuridad a lo largo de toda una vida.

Al Estudiar la inmunología no se limita a memorizar células, moléculas y mecanismos de señalización. Implica aprender a descifrar el idioma a través del cual el cuerpo se protege, establece un diálogo interno y responde a su entorno. Es entender por qué una vacuna puede prevenir una enfermedad, por qué un injerto puede ser rechazado, por qué a veces el cáncer logra volverse invisible ante las defensas naturales del cuerpo, o por qué algunas condiciones pueden convertir al sistema inmune en la causa del daño que debería evitar. Cada uno de estos fenómenos, aunque parezcan diferentes, se relaciona con los mismos principios fundamentales: reconocimiento, activación, regulación y memoria.

En el proyecto nace de la necesidad de organizar y profundizar en estos conceptos básicos, no como un mero ejercicio teórico, sino como una herramienta esencial para quienes están aprendiendo en el ámbito de la salud. La inmunología no es una sección aislada dentro de la biología; es el vínculo que une la microbiología, la farmacología, la patología y la práctica clínica. Sin un entendimiento sólido de cómo el cuerpo identifica una amenaza y coordina su respuesta, se vuelve difícil interpretar adecuadamente un diagnóstico, evaluar la finalidad de un tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador, o valorar el impacto real de una estrategia de vacunación.

En las páginas siguientes se examinan los mecanismos que respaldan la respuesta inmune, desde las defensas más básicas de la inmunidad innata hasta la complejidad de la inmunidad adaptativa, abarcando los elementos celulares y moleculares que posibilitan esa respuesta organizada. El propósito no es agotar un tema que está en continuo avance,

sino proporcionar una base clara, precisa y utilizable que apoye el razonamiento clínico y despierte la curiosidad por seguir indagando.

Así, queda esta introducción como una invitación a ver el cuerpo humano desde una perspectiva renovada: no como una estructura estática, sino como un sistema vivo de vigilancia y reacción, donde cada célula, cada molécula y cada señal desempeñan un papel en la labor silenciosa y esencial de preservar la vida.

ÍNDICE DE CONTENIDO

PROLOGO	iv
ÍNDICE DE CONTENIDO	vi
ÍNDICE DE TABLA	xvii
ÍNDICE DE FIGURAS	xix
INTRODUCCIÓN	21
CAPÍTULO I	24
Perfil epidemiológico de las enfermedades autoinmunes.....	24
CLASIFICACIÓN	25
SUBCLASIFICACIÓN.....	25
ENFERMEDAD AUTOINMUNE.....	25
Enfermedades autoinmunes sistémicas	25
Enfermedades autoinmunes del tejido conectivo	25
Lupus eritematoso sistémico.....	25
Artritis reumatoide	25
Esclerosis sistémica	25
Espondilitis anquilosante	25
Artritis reactiva.....	25
Polimiositis / Dermatomiositis	25
Síndrome de Sjögren	25
Vasculitis sistémicas	25

Síndrome de Behçet.....	25
Poliarteritis nodosa.....	25
Arteritis temporal	25
Arteritis de Takayasu	25
Enfermedad de Kawasaki	25
Granulomatosis con poliangeítis.....	25
Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis	25
Sarcoidosis	25
Enfermedades autoinmunes órgano-específicas.....	25
Tiroides	25
Tiroiditis de Hashimoto.....	25
Enfermedad de Graves	25
Sistema nervioso.....	25
Esclerosis múltiple.....	25
Síndrome de Guillain-Barré.....	25
Músculo.....	25
Miastenia gravis	25
Corazón.....	25
Fiebre reumática.....	25
Estómago	25
Anemia perniciosa	25
Gastritis atrófica.....	25

Intestino	25
Enfermedad de Crohn	25
Colitis ulcerativa.....	25
Enfermedad celíaca.....	25
Hematológicas.....	25
Anemia hemolítica autoinmune	25
Púrpura trombocitopénica autoinmune	25
Síndrome antifosfolipídico	25
Hígado	26
Hepatitis autoinmune	26
Colangitis esclerosante	26
Cirrosis biliar primaria	26
Piel.....	26
Pénfigo	26
Psoriasis	26
Artritis psoriásica.....	26
Vitíligo	26
Alopecia areata.....	26
Páncreas	26
Diabetes mellitus tipo 1	26
Pancreatitis autoinmune.....	26
Riñón	26

Nefropatía IgA.....	26
Glomerulopatía C3	26
Nefropatía membranosa autoinmune	26
Glándula suprarrenal	26
Enfermedad de Addison	26
Ojo	26
Uveítis autoinmune	26
Oído	26
Enfermedad autoinmune del oído interno.....	26
CAPÍTULO II	32
INMUNOLOGÍA	32
Introducción	32
Generalidades y terminología.....	33
Elementos de la inmunidad innata	36
Barreras mecánicas	36
Moléculas solubles	37
Interferón	37
Recciones de la inmunidad innata	40
Inmunidad adaptativa	41
Tipos de respuesta inmunitaria adaptativa	42
Células y órganos del sistema inmunitario	44
Formación de las células del sistema inmunitario.....	45

Funciones de las células del sistema inmunitario	47
Órganos y tejidos del sistema inmunitario	60
Órganos linfoides primarios	62
Órganos linfoides secundarios.....	66
Activación de los linfocitos en los ganglios.....	70
Moléculas de adhesión en leucocitos y células endoteliales implicadas en el reclutamiento de los leucocitos	75
Funciones del endotelio	80
Estructura, producción y receptores de las quimioquinas	81
Acciones biológicas de las quimioquinas	83
Tipos de quimioquinas según su función	85
Interacciones entre el leucocito y la célula endotelial y reclutamiento del leucocito en los tejidos	86
Migración transcelular.....	88
Migración selectiva de los diferentes leucocitos	89
Recirculación de linfocitos T entre el torrente sanguíneo y órganos linfoides secundarios	92
Fases para la migración de los linfocitos t a los ganglios linfáticos.	94
Salida de los linfocitos t de los ganglios linfáticos	96
Recirculación de linfocitos t vírgenes a través de otros tejidos linfáticos	97
Migración de los linfocitos t efectores hacia los sitios de infección	98

Migración de los linfocitos t de memoria.....	99
Salida de los linfocitos b de los órganos linfoides secundarios	101
CAPÍTULO 3.....	103
INMUNIDAD INNATA	103
Componentes del sistema inmunitario innato.....	103
Funciones de la inmunidad innata	105
Tipos de respuesta del sistema inmunitario innato.....	106
Reconocimiento de los microorganismos y de lo propio dañado por parte del sistema inmunitario innato	106
Reconocimiento del daño celular: DAMP	107
Receptores de reconocimiento del patrón (PRR).....	108
Características del reconocimiento innato	108
Receptores celulares del sistema inmunitario innato	109
Receptores tipo Toll (TLR)	109
Reconocimiento de ligandos por los TLR	111
Reconocimiento de moléculas endógenas.....	112
Moléculas accesorias en la activación de los TLR	112
Localización de los TLR	113
Activación de las vías de señalización mediadas por TLR	115
Especificidad funcional de los TLR.....	116
Receptores citosólicos para PAMP Y DAMP	120
Inflamasomas y subfamilia NLRP.....	121

Otros detectores de ADN	125
Barreras epiteliales o físicas.....	127
Mecanismos de defensa de las barreras epiteliales	127
Membranas mucosas.....	130
Mucosa del tracto respiratorio.....	132
Tracto genitourinario	134
Barreras especiales: SNC, ojo e hígado	136
Receptores activadores e inhibidores de las células NK	142
Sistema de complemento	147
Componentes del sistema de complemento	148
Activación del sistema de complemento	151
Vía clásica.....	152
Vía alternativa o del Properdín.....	155
Mecanismo de activación.....	156
Otras vías de activación del sistema de complemento	159
Sistema del complemento.....	161
Otras vías de activación del sistema de complemento	162
Mecanismos de la inflamación	166
Las etapas del proceso inflamatorio son las siguientes:.....	168
Principales citocinas proinflamatorias : TNF, IL-1 e IL-6.....	171
Factor de necrosis tumoral (TNF- α)	171
Interleucina IL-25 e IL-33	175

Mediadores de la inflamación	175
Mediadores primarios de origen celular	175
Mediadores secundarios de origen celular	178
Sistema de complemento.....	180
Sistema de las cininas.....	181
Sistemas de coagulación y fibrinólisis	182
Metaloproteinasas o MMP	183
Proteínas de choque térmico.....	184
Reclutamiento de leucocitos en las zonas de infección	185
Ingestión y muerte de los microorganismos por acción de los fagocitos activados	186
Consecuencias sistémicas y patológicas de la inflamación.....	188
Respuesta antivírica	191
Efectos de la expresión génica en la respuesta antiviral	196
Apoptosis en células infectadas por virus	199
Inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa	199
Mecanismos que modulan la respuesta del sistema inmunitario innato	201
CAPÍTULO 4.....	203
MECANISMOS DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA	203
Componentes de la inmunidad adaptativa	203
Mecanismos de defensa celular	205

Búsqueda del antígeno.....	206
Proceso de activación de T	206
Variabilidad funcional de células T	208
Linfocitos TREG.....	210
Funciones de los linfocitos Treg	211
Linfocitos T CD8 ⁺	213
Desactivación de los linfocitos.....	214
Inmunidad humoral.....	215
Activación de los linfocitos B	216
Proceso de estimulación de los linfocitos B	217
Los linfocitos B como células presentadoras de antígeno (CPA)	220
Antígenos y Anticuerpos.....	221
Anticuerpos	225
Estructura de los anticuerpos	227
Clases de inmunoglobulinas y función efectora.....	229
Organización estructural funcional	230
Zonas de unión de los anticuerpos	231
Región variable y reconocimiento del antígeno	231
Formación del sitio de unión al antígeno	232
Regiones determinantes de complementariedad (cdr).....	232
Regiones constantes de los anticuerpos	233
Subtipos de inmunoglobulinas.....	233

Dominios de las regiones constantes	234
Funciones efectoras de los anticuerpos.....	236
Opsonización	236
Activación del sistema de complemento	236
Citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)	237
Inmovilización	237
Neutralización	237
Protección fetal y neonatal	237
Incremento de la quimiotaxis.....	237
Tipos de inmunoglobulinas	238
Anticuerpos monoclonales	242
Producción de anticuerpos monoclonales	242
Aplicaciones clínicas.....	243
Limitaciones	243
Anticuerpos monoclonales humanizados	243
Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).....	244
Descubrimiento del MHC.....	244
MHC humano (complejo HLA).....	245
Genes del complejo mayor de histocompatibilidad.....	246
Organización genética del MHC en humanos	247
Características de la interacción entre el péptido y las moléculas del MHC	251

Inmunoproteasoma.....	255
Ensamblaje de los complejos péptido–MHC de clase I.....	257
Producción y tránsito de las moléculas del MHC clase II	260
Presentación de antígenos no proteicos	265
CONCLUSIONES	267
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	269

ÍNDICE DE TABLA

Tabla 1.1 <i>Clasificación de las enfermedades autoinmunes.....</i>	25
Tabla 1.2 <i>Prevalencia de enfermedades autoinmunes en América Latina.....</i>	28
Tabla 1.3 <i>Prevalencia de enfermedades autoinmunes (clasificación general) en población hospitalaria de Latinoamérica</i>	29
Tabla 1.4 <i>Prevalencia específica de enfermedades autoinmunes más frecuentes.....</i>	30
Tabla 2.5 <i>Prevalencia específica de enfermedades autoinmunes más frecuentes.....</i>	39
Tabla 2.6 <i>Líneas celulares hematopoyéticas progenitoras</i>	45
Tabla 2.7 <i>Tipos y función de macrófagos tisulares</i>	49
Tabla 2.8 <i>proteínas constitutivas de los gránulos secundarios de los eosinófilos</i>	54
Tabla 2.9 <i>Tipos de APC y su función.....</i>	55
Tabla 2.10 <i>Categorías de las células dendríticas.....</i>	56
Tabla 2.11 <i>Clasificación y función de los órganos linfoides.....</i>	61
Tabla 3.12 <i>Localización y moléculas de reconocimiento de los TLR</i>	113
Tabla 3.13 <i>Tipos de factores de transcripción activados por las vías de señalización de los TLRs.....</i>	116
Tabla 3.14 <i>Combinaciones de TLRs y proteínas adaptadoras e intermediarios.....</i>	117
Tabla 3.15 <i>Receptores tipo TOLL, sus ligandos y microorganismos blanco</i>	118
Tabla 3.16 <i>Activadores de inflammasomas y su relación con enfermedades inflamatorias</i>	122
Tabla 17 <i>Células del sistema inmune innato</i>	137
Tabla 3.18 <i>Clasificación de los grupos de receptores de inhibidores de linfocitos NK</i>	144
Tabla 3.19 <i>Estructuras con las que se unen los receptores activadores e inhibidores.</i>	144

Tabla 3.20	<i>Subgrupos de células linfocíticas innatas (ILC)</i>	145
Tabla 3.21	<i>Sitios de síntesis de las proteínas del complemento</i>	149
Tabla 3.22	<i>Nomenclatura de los factores del sistema de complemento según la fase en la que actúan</i>	150
Tabla 3.23	<i>Estructura de las lectinas circulantes</i>	155
Tabla 3.24	<i>Principales citoquinas generadas durante la respuesta inmunitaria innata.</i>	162
Tabla 3.25	<i>Principales funciones de las citoquinas proinflamatorias.</i>	168
Tabla 3.26	<i>Características de los inflamasomas</i>	170
Tabla 3.27	<i>Clasificación y función de las metaloproteinasas</i>	185
Tabla 3.28	<i>Receptores de superficie de las células fagocíticas</i>	186
Tabla 3.29	<i>Receptores virales en células del huésped</i>	192
Tabla 3.30	<i>Enfermedades virales de acuerdo a vías de transmisión.</i>	194
Tabla 3.31	<i>Células y moléculas que participan en la respuesta antiviral innata</i>	195
Tabla 3.32	<i>Tipos y función de las moléculas TRIM (Tripartite motif-containing)</i>	197
Tabla 3.33	<i>Mecanismos Citoquina</i>	201
Tabla 4.34	<i>Características y diferencias entre inmunidad innata y adaptativa.</i>	204
Tabla 4.35	<i>Estructura de las regiones de la sinapsis inmunológica</i>	207
Tabla 4.36	<i>Tipos de antígenos e inmunógenos</i>	224
Tabla 4.37	<i>Isotipos de anticuerpos o inmunoglobulinas</i>	234

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 <i>Hematopoyesis.</i>	46
Figura 2.2 <i>Microfotografía óptica de neutrófilos, mastocitos, basófilos y eosinófilos.</i>	52
Figura 2.3 <i>Maduración de las células dendríticas.</i>	56
Figura 2.4 <i>Maduración de los linfocitos.</i>	60
Figura 2.5 <i>Tejidos linfáticos</i>	61
Figura 2.6 <i>Esquema de un corte transversal del Timo</i>	64
Figura 2.7 <i>Cambios del timo con la edad.</i>	65
Figura 2.8 <i>Esquema de la estructura del Bazo</i>	67
Figura 2.9 <i>Estructura de un ganglio linfático</i>	70
Figura 2.10 <i>Pasos de activación de linfocitos.</i>	71
Figura 2.11 <i>Esquema de un corte transversal de la mucosa intestinal</i>	73
Figura 2.12 <i>Estructura de células M y producción de IgA en sitios inductores.</i>	73
Figura 2.13 <i>Interacciones entre el leucocito y el endotelio.</i>	88
Figura 2.14 <i>Vías de recirculación de los linfocitos</i>	94
Figura 2.15 <i>Migración de los linfocitos hacia los tejidos periféricos</i>	100
Figura 3.16 <i>Estructura de los Receptores tipo Toll.</i>	110
Figura 3.17 <i>Receptores tipo Toll, sus ligados y localización.</i>	113
Figura 3.18 <i>Barreras epiteliales</i>	128
Figura 3.19 <i>Componentes celulares del sistema inmunitario cutáneo</i>	130
Figura 3.20 <i>Mucosa del tracto digestivo</i>	132
Figura 3.21 <i>Sistema de cilios en la mucosa del tracto respiratorio.</i>	133
Figura 3.22 <i>Actividades del sistema de complemento.</i>	147
Figura 3.23 <i>Vías de activación del sistema de complemento.</i>	158
Figura 3.24 <i>Lectina ligadora de manosa y ficolina.</i>	158

Figura 3.25	<i>Reclutamiento de leucocitos y agentes antimicrobianos</i>	167
Figura 3.26	<i>Estructura del receptor para el TNF unido a su linfotoxina.</i>	173
Figura 3.27	<i>Mediadores de la inflamación de origen celular</i>	179
Figura 3.28	<i>Sistema de las cininas.</i>	181
Figura 3.29	<i>Metaloproteinasas en la inflamación.....</i>	183
Figura 3.30	<i>Fagocitosis y destrucción intracelular de microorganismos.....</i>	187
Figura 3.31	<i>Acciones locales y sistémicas de las citoquinas durante la inflamación</i>	190
Figura 3.32	<i>Endocitosis por formación de caveolas</i>	192
Figura 2.33	<i>Activación de la inmunidad adaptativa mediada por la respuesta inmunitaria innata</i>	200
Figura 4.34	<i>Subpoblaciones de linfocitos TCD4.....</i>	212
Figura 4.35	<i>Receptores de superficie de los linfocitos B y sus funciones.</i>	216
Figura 4.36	<i>Formación de un clon de linfocito B.....</i>	217
Figura 4.37	<i>Activación de los linfocitos B en el interior de un ganglio linfático.</i>	218
Figura 4.38	<i>Activación y vías de señalización del linfocito B.....</i>	219
Figura 4.39	<i>Localización de los epítomos</i>	223
Figura 4.40	<i>Organización estructural de los anticuerpos.....</i>	228
Figura 4.41	<i>Esquema de la estructura de un anticuerpo.</i>	230
Figura 2.42	<i>Representación de una cadena ligera de anticuerpo.....</i>	232
Figura 2.43	<i>Interacción de una inmunoglobulina con un receptor Fc (FcR) en la membrana celular.....</i>	238
Figura 4.44	<i>Organización estructural de las inmunoglobulinas.....</i>	241
Figura 2.45	<i>Representación de los loci del MHC en humanos y ratones.</i>	245
Figura 2.46	<i>Esquema del reconocimiento del complejo péptido-MHC por parte del linfocito T.....</i>	250

Figura 4.47 <i>Representación de las rutas citosólica y endocítica en el procesamiento antigénico.</i>	253
Figura 4.48 <i>Ruta de presentación del antígeno mediada por moléculas de MHC clase I.</i>	254
Figura 4.49 <i>Sistema proteolítico citosólico encargado de la degradación de proteínas intracelulares.</i>	256
Figura 4.50 <i>Vía de presentación del antígeno de las moléculas del MHC de clase II</i>	259
Figura 4.51 <i>Función de la cadena invariante asociada a la clase II del MHC y HLA-DM.</i>	261
Figura 4.52 <i>Esquema comparativo de las vías citosólica y endocítica del procesamiento y presentación de antígenos</i>	263
Figura 4.53 <i>Presentación cruzada de antígenos a linfocitos T CD8+.</i>	265

INTRODUCCIÓN

La inmunología es una disciplina de las ciencias biomédicas que analiza los mecanismos mediante los cuales el organismo reconoce, responde y se defiende frente a agentes potencialmente perjudiciales. El sistema inmunitario está conformado por una red compleja de órganos, tejidos, células y moléculas que interactúan entre sí para preservar el equilibrio del organismo frente a microorganismos patógenos, toxinas y células alteradas. Además de su función en la defensa contra infecciones, el sistema inmunitario cumple un rol importante en procesos fisiológicos vinculados a la inflamación, la reparación de tejidos y el mantenimiento de la homeostasis.

De forma clásica, el sistema inmunitario se organiza en dos grandes componentes funcionales: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata actúa

como la primera barrera de defensa del organismo y responde de manera rápida ante la presencia de agentes infecciosos. Este sistema incluye barreras físicas y químicas, células fagocíticas, proteínas del complemento y diversos mediadores inflamatorios que intervienen en la respuesta inicial frente a los patógenos. Por su parte, la inmunidad adaptativa se distingue por su alta especificidad antigénica y por su capacidad de desarrollar memoria inmunológica, lo que permite generar respuestas más eficientes ante exposiciones repetidas a un mismo agente infeccioso.

En condiciones normales, el sistema inmunitario cuenta con mecanismos que permiten diferenciar entre componentes propios y ajenos mediante procesos conocidos como tolerancia inmunológica. Estos mecanismos son esenciales para evitar que las respuestas inmunes se dirijan contra los tejidos del propio organismo. No obstante, cuando la tolerancia inmunológica se ve alterada, pueden desarrollarse respuestas dirigidas contra autoantígenos, dando origen a un conjunto de trastornos conocidos como enfermedades autoinmunes.

Las enfermedades autoinmunes abarcan un grupo amplio y heterogéneo de patologías caracterizadas por la pérdida de tolerancia inmunológica y la activación del sistema inmunitario contra componentes propios del organismo. Como consecuencia de este proceso, se generan autoanticuerpos y respuestas celulares autorreactivas que pueden provocar inflamación crónica y daño progresivo en órganos y tejidos.

En las últimas décadas, se ha evidenciado un incremento notable en la incidencia y prevalencia de las enfermedades autoinmunes a nivel global. Este aumento se ha relacionado con diversos factores, entre los que destacan la interacción entre predisposición genética, factores ambientales, alteraciones en la microbiota intestinal y cambios en el estilo de vida. Debido a su impacto clínico, social y económico, el estudio

de estas enfermedades constituye actualmente una de las áreas de mayor relevancia dentro de la investigación biomédica.

CAPÍTULO I

Perfil epidemiológico de las enfermedades autoinmunes

Desde la perspectiva fisiopatológica, estas patologías se originan a partir de la interacción compleja de factores genéticos, ambientales e inmunológicos que conducen a la pérdida de la auto tolerancia. Este proceso da lugar a la activación de linfocitos autorreactivos y a la formación de autoanticuerpos que atacan estructuras propias del organismo, provocando daño tisular progresivo y una amplia variedad de manifestaciones clínicas. (Pietsky, 2023)

Las enfermedades autoinmunes constituyen en la actualidad un problema relevante de salud pública a nivel global. Estudios epidemiológicos indican que este grupo de trastornos afecta aproximadamente entre el 3 % y el 10 % de la población mundial, posicionándose como una de las principales causas de morbilidad crónica en numerosos países. Asimismo, investigaciones recientes han evidenciado un incremento progresivo en su prevalencia durante las últimas décadas, fenómeno asociado a factores ambientales, predisposición genética y cambios en los estilos de vida. (Singh et al., 2023; Tian et al., 2023)

Este aumento ha sido documentado en diversos estudios internacionales, los cuales reportan un crecimiento notable en la incidencia de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 1, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple y las enfermedades inflamatorias intestinales. (Tian et al., 2023; Shiffman, 2024)

Otro aspecto epidemiológico importante es la diferencia en la distribución por sexo. Diversas investigaciones han demostrado que estas enfermedades afectan con mayor frecuencia a las mujeres, quienes representan aproximadamente entre el 60 % y el 70 % de los casos diagnosticados, lo que sugiere la influencia de factores hormonales, genéticos y epigenéticos en su desarrollo. Además, muchas de estas patologías suelen manifestarse durante la edad reproductiva, incrementando su impacto social y sanitario. (Khan et al., 2023)

En la actualidad se han descrito más de 80 enfermedades autoinmunes distintas, las cuales pueden comprometer prácticamente cualquier órgano o sistema del organismo. Estas patologías se clasifican en dos grandes grupos: enfermedades autoinmunes

sistémicas, que afectan múltiples órganos o tejidos, y enfermedades autoinmunes órgano-específicas, que comprometen principalmente un órgano determinado. (Singh et al., 2024; Pietsky, 2023)

La clasificación de estas enfermedades es fundamental para comprender sus mecanismos fisiopatológicos, su comportamiento clínico y las estrategias terapéuticas empleadas en su tratamiento. En la Tabla 1.1 se presenta una clasificación general de las principales enfermedades autoinmunes según su afectación sistémica u órgano-específica.

Tabla 1.1

Clasificación de las enfermedades autoinmunes

CLASIFICACIÓN	SUBCLASIFICACIÓN	ENFERMEDAD AUTOINMUNE
Enfermedades sistémicas	Enfermedades autoinmunes del tejido conectivo	Lupus eritematoso sistémico
		Artritis reumatoide
		Esclerosis sistémica
		Espondilitis anquilosante
		Artritis reactiva
		Polimiositis / Dermatomiositis
		Síndrome de Sjögren
		Síndrome de Behçet
		Poliarteritis nodosa
		Arteritis temporal
	Vasculitis sistémicas	Arteritis de Takayasu
		Enfermedad de Kawasaki
		Granulomatosis con poliangéitis
		Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis
		Sarcoidosis
		Tiroiditis de Hashimoto
		Enfermedad de Graves
		Esclerosis múltiple
		Síndrome de Guillain-Barré
Enfermedades órgano-específicas	Tiroides	
	Sistema nervioso	
	Músculo	Miastenia gravis
	Corazón	Fiebre reumática
	Estómago	Anemia perniciosa
	Intestino	Gastritis atrófica
		Enfermedad de Crohn
		Colitis ulcerativa
		Enfermedad celíaca
	Hematológicas	Anemia hemolítica autoinmune
		Púrpura trombocitopénica autoinmune
		Síndrome antifosfolipídico

Hígado	Hepatitis autoinmune
	Colangitis esclerosante
	Cirrosis biliar primaria
Piel	Pénfigo
	Psoriasis
	Artritis psoriásica
	Vitiligo
	Alopecia areata
Páncreas	Diabetes mellitus tipo 1
	Pancreatitis autoinmune
Riñón	Nefropatía IgA
	Glomerulopatía C3
	Nefropatía membranosa autoinmune
Glándula suprarrenal	Enfermedad de Addison
Ojo	Uveítis autoinmune
Oído	Enfermedad autoinmune del oído interno

Fuente: Adaptado de Song Y et al. (2024); Schett G et al. (2024); Zeng SQ et al. (2025).

Las enfermedades autoinmunes sistémicas constituyen en la actualidad una de las principales fuentes de morbilidad y discapacidad a nivel global. Diversos factores se han relacionado con el desarrollo de estas patologías, entre ellos alteraciones genéticas que aumentan la susceptibilidad individual, estilos de vida como hábitos alimentarios inadecuados o el consumo de tabaco, y factores ambientales asociados a la exposición a microorganismos, contaminantes o sustancias tóxicas. Estos elementos pueden desencadenar cambios celulares y moleculares que favorecen la inflamación sistémica, el aumento del estrés oxidativo y modificaciones epigenéticas implicadas en la progresión de estas enfermedades. (Miller, 2023; Zucchi et al., 2023)

La interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales desempeña un rol clave en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes. Actualmente se reconoce que la mayoría de estos trastornos no tienen una causa única, sino que surgen a partir de la interacción de múltiples procesos inmunológicos, genéticos y ambientales que afectan la regulación del sistema inmunitario. (Singh et al., 2023)

Se estima que entre el 3% y el 5% de la población mundial presenta algún tipo de enfermedad autoinmune, con mayor prevalencia en el sexo femenino. Diversos estudios epidemiológicos han evidenciado que las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar estas patologías, lo cual se ha relacionado con factores hormonales, genéticos y epigenéticos. Además, la presencia de una enfermedad autoinmune incrementa la probabilidad de

desarrollar otra patología del mismo grupo, fenómeno conocido como poli autoinmunidad. (Singh et al., 2024)

Entre las asociaciones descritas destaca la coexistencia de miastenia gravis con tiroiditis de Hashimoto, así como la relación entre enfermedades tiroideas autoinmunes y otras patologías inmunológicas sistémicas. Estas asociaciones reflejan la complejidad de los procesos inmunológicos implicados en el desarrollo de la autoinmunidad. (Singh et al., 2024; Tian et al., 2023)

Desde una perspectiva geográfica, algunas enfermedades autoinmunes muestran mayor prevalencia en determinadas regiones. Por ejemplo, la enfermedad celíaca, la diabetes mellitus tipo 1 y la miastenia gravis presentan tasas más elevadas en países como Canadá, Israel y Dinamarca, mientras que otras patologías autoinmunes son más comunes en Europa y América del Norte. (Shiffman, 2024)

En los países desarrollados, como Estados Unidos, se estima que entre 5 y 20 millones de personas padecen algún tipo de enfermedad autoinmune. Estas patologías pueden diagnosticarse tanto en la infancia como en la adultez temprana y representan una carga considerable para los sistemas de salud, debido a su carácter crónico y a los costos asociados con su tratamiento y seguimiento médico. (Singh et al., 2023)

En otras enfermedades, como la sarcoidosis o la enfermedad de Behçet, la proporción entre hombres y mujeres tiende a ser más equilibrada, mientras que ciertas vasculitis y enfermedades inflamatorias muestran mayor prevalencia en varones. Estas diferencias epidemiológicas reflejan la influencia de factores genéticos, hormonales y ambientales en el desarrollo de la autoinmunidad. (Khan et al., 2023; Pietsky, 2023)

Asimismo, se ha observado que la distribución de estas enfermedades varía según la edad. Algunas patologías son más frecuentes en la infancia, como la enfermedad de Kawasaki, mientras que otras predominan en adultos jóvenes, como el lupus eritematoso sistémico o el síndrome de Behçet. En adultos mayores, en cambio, son más comunes enfermedades como la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática. (Khan et al., 2023)

En Europa se han realizado múltiples estudios poblacionales para determinar la prevalencia de estas enfermedades. En España, por ejemplo, se registró una prevalencia

aproximada del 6,39 %, equivalente a cerca de 6.391 casos por cada 100.000 habitantes. Resultados similares se han documentado en otros países europeos, como Italia y Dinamarca, donde la prevalencia de enfermedades autoinmunes oscila entre el 7 % y el 9 % de la población. (Shiffman, 2024; Pietsky, 2023)

Entre las enfermedades autoinmunes más frecuentes se encuentran la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, las cuales destacan como algunas de las patologías más estudiadas en el ámbito epidemiológico. (Shiffman, 2024)

Tabla 1.2

Prevalencia de enfermedades autoinmunes en América Latina

Enfermedad autoinmune	Prevalencia total (%)	Prevalencia hombres (%)	Prevalencia mujeres (%)
Psoriasis	1.0 – 2.5	1.2	1.8
Artritis reumatoide	0.5 – 1.0	0.3	0.8
Artritis psoriásica	0.1 – 0.3	0.1	0.2
Espondilitis anquilosante	0.1 – 0.5	0.4	0.2
Enfermedad de Crohn	0.02 – 0.1	0.03	0.08
Colitis ulcerosa	0.05 – 0.2	0.06	0.15
Lupus eritematoso sistémico	0.02 – 0.1	0.01	0.09

Fuente: Adaptado de Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology 2023.

En los últimos años, la frecuencia de enfermedades autoinmunes en Latinoamérica se sitúa aproximadamente entre el 3 % y el 10 % de la población, lo que constituye un desafío relevante para los sistemas de salud. Diversos estudios epidemiológicos indican que más de 20 millones de personas en la región presentan algún tipo de trastorno autoinmune, con un aumento sostenido en su incidencia en las últimas décadas. (Khan et al., 2023)

Perú cuenta con una población cercana a los 33 millones de habitantes, y se calcula que más de 1.5 millones de personas padecen enfermedades autoinmunes. No obstante, en varios países de la región los registros epidemiológicos son aún limitados, lo que dificulta estimar con exactitud la verdadera magnitud de estas patologías. (Khan et al., 2023)

Tabla 1.3

Prevalencia de enfermedades autoinmunes (clasificación general) en población hospitalaria de Latinoamérica

CLASIFICACIÓN	PORCENTAJE	SUBCLASIFICACIÓN	PORCENTAJE
Enfermedades autoinmunes sistémicas	40–45%	Enfermedades del tejido conectivo	95–97%
		Enfermedad mixta del tejido conectivo	3–5%
Enfermedades autoinmunes órgano-específicas	55–60%	Piel	28–32%
		Tiroides	22–26%
		Hematológicas	18–22%
		Páncreas	8–10%
		Sistema nervioso	6–8%
		Intestino	3–5%
		Hígado	1–3%
		Músculo	1–2%
		Estómago	<1%
		Corazón	<1%
		Glándula suprarrenal	<1%

Fuente: Adaptado de Cooper GS et al. Rev autoimmune . 2023; Zeng SQ et al. Rev autoimmune . 2025.

La información presentada indica un notable predominio de las enfermedades autoinmunes que afectan órganos específicos, representando alrededor del 55 a 60 por ciento de los casos, en contraste con el 40 a 45 por ciento de las enfermedades autoinmunes sistémicas en la población latinoamericana hospitalizada que ha sido estudiada. Dentro de este conjunto sistémico, las patologías del tejido conectivo son las más frecuentes, abarcando del 95 al 97 por ciento, mientras que la enfermedad mixta del tejido conectivo se sitúa entre el 3 y el 5 por ciento.

En el estudio resalta una significativa concentración de estas enfermedades en condiciones que pueden involucrar diversas estructuras y sistemas del organismo. En cuanto a las enfermedades de órgano específico, las alteraciones autoinmunes que afectan la piel son las más comunes (28-32%), seguidas de las relacionado con la tiroides (22-26%) y las hematológicas (18-22%), las cuales constituyen los grupos principales en esta categoría. Esta distribución indica que en el entorno hospitalario, la atención a enfermedades autoinmunes se enfoca mayormente en manifestaciones cutáneas, endocrinas y hematológicas, aunque es fundamental considerar que su comportamiento

puede cambiar dependiendo de las características epidemiológicas y clínicas de cada grupo poblacional.

Además, las enfermedades autoinmunes del páncreas (8-10%) y del sistema nervioso (6-8%) tienen una participación intermedia, mientras que las patologías intestinales (3-5%), del hígado (1-3%) y musculares (1-2%) son menos representativas. Por último, las enfermedades autoinmunes que afectan al estómago, corazón y glándulas suprarrenales tienen porcentajes menores al 1%. Esta tendencia indica una distribución variada de las enfermedades autoinmunes, caracterizada por una mayor concentración de casos en ciertos órganos y sistemas, y una menor prevalencia en otros.

El hecho de que una enfermedad sea menos frecuente no implica que sea menos relevante clínicamente, ya que algunas de estas condiciones poco comunes pueden presentar un considerable desafío en términos de diagnóstico y tratamiento. Por lo tanto, los hallazgos sugieren la necesidad de mejorar las estrategias para la detección temprana, un diagnóstico especializado y un seguimiento multidisciplinario, teniendo en cuenta tanto la frecuencia de las enfermedades como el impacto que pueden tener en la salud y calidad de vida de los pacientes.

Tabla 1.4

Prevalencia específica de enfermedades autoinmunes más frecuentes

Clasificación	Enfermedad autoinmune	Porcentaje aproximado
Enfermedades autoinmunes sistémicas (tejido conectivo)	Artritis reumatoide	60–70%
	Lupus eritematoso sistémico	15–20%
	Síndrome de Sjögren	5–8%
	Esclerosis sistémica	4–6%
	Polimiositis	1–3%
	Dermatomiositis	1–3%
	Artritis reactiva	1–2%
	Espondilitis anquilosante	<1%
Enfermedades autoinmunes sistémicas (vasculitis)	Síndromes vasculíticos	50–60%
	Sarcoidosis	20–25%
	Poliangeítis granulomatosa	10–15%
	Arteritis de Takayasu	3–5%
Enfermedades autoinmunes órgano-específicas	Psoriasis	18–20%
	Enfermedad de Graves	17–18%

Púrpura trombocitopénica autoinmune	14–16%
Diabetes mellitus tipo 1	8–10%
Vitíligo	7–8%
Síndrome de Guillain-Barré	6–7%
Tiroiditis de Hashimoto	6–7%
Anemia hemolítica autoinmune	4–5%
Colitis ulcerosa	3–4%
Pénfigo	2–3%
Miastenia gravis	1–2%
Cirrosis biliar primaria	1–2%
Esclerosis múltiple	1–2%
Anemia perniciosa	<1%
Hepatitis autoinmune	<1%
Enfermedad de Addison	<1%
Enfermedad de Crohn	<1%

Fuente: Adaptado de Zeng SQ et al. *Rev autoinmune* . 2025; Song Y et al. *Transducción de señales y terapia dirigida* . 2024.

En Ecuador, investigaciones epidemiológicas realizadas en distintos centros hospitalarios han mostrado que las enfermedades autoinmunes presentan mayor frecuencia en mujeres, con una proporción cercana al 60% de los casos, mientras que alrededor del 40% corresponde a hombres.

Entre las patologías autoinmunes más comunes en la población ecuatoriana destacan las enfermedades cutáneas, especialmente la psoriasis, seguidas por la artritis reumatoide, los trastornos tiroideos autoinmunes y otras enfermedades sistémicas.

A pesar de estos avances, Ecuador aún carece de un sistema epidemiológico nacional completo sobre enfermedades autoinmunes. Por ello, resulta fundamental fortalecer los sistemas de registro, promover la investigación científica y generar datos actualizados a nivel local y nacional, con el objetivo de comprender mejor la magnitud de estas enfermedades y su impacto en la población.

CAPÍTULO II

INMUNOLOGÍA

Introducción

La inmunología es una interesante área de las ciencias biomédicas que se enfoca en analizar cómo reacciona nuestro cuerpo, tanto de forma normal como irregular, ante la llegada de agentes patógenos. Esto abarca desde bacterias y virus hasta hongos y otras entidades extrañas que consiguen infiltrarse en nuestro sistema, y se lleva a cabo a nivel celular y molecular.

El análisis de la inmunidad tiene antecedentes que se remontan a épocas antiguas. En el año 430 a. C. , Tucídides notó durante la peste en Atenas que quienes lograban sobrevivir a la enfermedad no padecían de nuevo sus efectos mortales. Esta fue una de las primeras y más relevantes observaciones sobre la inmunidad contra las enfermedades infecciosas (Danieli et al., 2024).

Siglos después, en países como China y Turquía, se aplicaban prácticas empíricas orientadas a prevenir la viruela. Estas consistían en la exposición controlada a material procedente de lesiones cutáneas de individuos infectados, ya sea mediante la inhalación de polvo obtenido de costras secas o a través de su inoculación en pequeñas incisiones en la piel. Estas prácticas permitían generar un nivel parcial de inmunidad frente a la enfermedad.

En el siglo XVIII, Edward Jenner realizó un aporte fundamental al desarrollo de la inmunología al introducir el concepto de vacunación, término derivado del latín *vaccinus*. Jenner observó que las personas que contraían viruela vacuna adquirían protección frente a la viruela humana. A partir de este hallazgo experimental, inoculó material biológico obtenido de lesiones de viruela vacuna en un menor, quien posteriormente no desarrolló la enfermedad al ser expuesto nuevamente. Este hallazgo marcó el inicio de la vacunación como una estrategia efectiva para la prevención de enfermedades infecciosas (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024).

Posteriormente, Von Behring desarrolló estudios que demostraron que la inmunidad podía transferirse mediante el suero, utilizando en sus experimentos

componentes bacterianos en el tratamiento de la difteria. Estos avances fueron complementados por investigadores como Ehrlich y Calmette, quienes profundizaron en los mecanismos de neutralización de toxinas a través de factores presentes en el suero (Danieli et al., 2024).

Por su parte, Mechnikov describió el papel de las células en la defensa del organismo, a las que denominó fagocitos, estableciendo el proceso de fagocitosis como un mecanismo clave dentro de la respuesta inflamatoria y en la protección del organismo frente a agentes patógenos. Posteriormente, Bordet, Pfeiffer y Ehrlich identificaron sustancias producidas por células del sistema inmunitario, denominadas anticuerpos, las cuales intervienen en el reconocimiento y neutralización de microorganismos y sus toxinas.

Generalidades y terminología

Inmunidad

El término inmunidad proviene del latín *immunis*, que significa exento o libre, y se refiere a la facultad del organismo para defenderse frente a microorganismos patógenos responsables de enfermedades infecciosas. Esta protección se lleva a cabo mediante un conjunto de mecanismos coordinados en los que intervienen células y moléculas especializadas que conforman el aparato inmunitario. Dicho sistema posee la capacidad de desencadenar una respuesta defensiva frente a: 1) agresiones internas, como infecciones virales o alteraciones celulares que pueden dar origen a neoplasias, y 2) agresiones externas ocasionadas por la entrada de agentes infecciosos o sustancias extrañas al organismo. Este proceso se conoce como respuesta inmune (Lamas et al., 2024).

El sistema inmunitario cumple como función esencial la protección del organismo tanto frente a microorganismos como frente a sustancias no infecciosas que pueden desencadenar respuestas inmunológicas. La respuesta inmune se activa cuando el organismo reconoce componentes de los microorganismos o macromoléculas de diversa naturaleza química que son identificadas como ajenas. Esta respuesta puede tener efectos beneficiosos al proteger al organismo; sin embargo, en determinadas circunstancias, los

mecanismos de defensa pueden provocar daño tisular debido a la liberación de mediadores inflamatorios, contribuyendo así al desarrollo de diversas patologías.

En ciertas situaciones, el sistema inmunitario puede reaccionar contra componentes propios del organismo, fenómeno conocido como autoinmunidad, en el cual las células y moléculas defensivas reconocen estructuras propias como si fueran extrañas. Por otro lado, cuando el sistema inmunitario presenta un funcionamiento deficiente, se habla de inmunodeficiencia, condición que incrementa la susceptibilidad del individuo a infecciones.

Cuando un agente extraño invade el organismo, se activan mecanismos de defensa que pueden ser inmediatos o tardíos, denominados inmunidad innata e inmunidad adaptativa respectivamente (Danieli et al., 2024). Tanto una respuesta inmunitaria insuficiente como una respuesta exagerada pueden resultar perjudiciales para el organismo.

Para que el sistema inmunitario funcione de manera eficiente en su papel protector, debe llevar a cabo cuatro procesos fundamentales:

- **Reconocimiento inmunitario.** Realizado principalmente por leucocitos y linfocitos; los primeros participan en la inmunidad innata proporcionando una respuesta rápida, mientras que los segundos intervienen en la inmunidad adaptativa cuando los patógenos superan las barreras iniciales.
- **Contención y eliminación de la infección.** Se produce a través de la activación de mecanismos efectores que incluyen células inmunitarias, proteínas del sistema del complemento y anticuerpos, los cuales participan directamente en la eliminación del agente infeccioso.
- **Regulación inmunitaria.** Permite controlar la magnitud de la respuesta inmunitaria, evitando daños en los tejidos sanos del organismo.
- **Memoria inmunitaria.** Característica propia de la inmunidad adaptativa, mediante la cual, tras una primera exposición a un antígeno, el organismo desarrolla una respuesta más rápida y efectiva ante exposiciones subsecuentes.

Inmunidad innata

La inmunidad innata, también denominada natural o inespecífica, constituye la primera línea de defensa del organismo. Está formada por mecanismos celulares y bioquímicos que actúan de manera inmediata ante el contacto con agentes patógenos, incluso antes de que estos se establezcan en el organismo, lo cual favorece una respuesta temprana y efectiva (Zheng et al., 2024).

Este tipo de inmunidad responde frente a estructuras comunes de los microorganismos y a células dañadas, tanto en infecciones iniciales como en exposiciones repetidas. Se considera inespecífica debido a que no distingue entre diferentes tipos de patógenos y actúa de forma similar frente a todos ellos, además de no generar memoria inmunológica. Está mediada por células, moléculas antimicrobianas solubles y receptores encargados de identificar estructuras características de patógenos y señales de daño celular. Asimismo, desempeña un papel fundamental en el inicio de la inmunidad adaptativa.

La inmunidad innata presenta una elevada eficacia, ya que logra controlar la mayoría de las infecciones en sus fases iniciales. Su acción se desarrolla en tres etapas principales: 1) reconocimiento del agente patógeno o del daño celular, 2) activación de mecanismos defensivos del huésped y 3) eliminación del agente nocivo (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024).

Los principales componentes de la inmunidad innata comprenden:

1. Barreras naturales
2. Factores constitutivos
3. Moléculas de reconocimiento
4. Células
5. Factores enzimáticos
6. Fagocitosis
7. Reacciones inflamatorias

Cuando estos mecanismos no son suficientes para controlar la infección, se activa la inmunidad adaptativa, que constituye una respuesta más específica y tardía.

Elementos de la inmunidad innata

La inmunidad innata está compuesta por diversos elementos que actúan de manera integrada para proteger al organismo. Entre ellos se encuentran las barreras naturales, que pueden clasificarse en físicas, químicas, celulares y moleculares. Dentro de estas se incluyen:

1. Piel y membranas mucosas
2. Sustancias químicas como moco, cera, sudor, jugos gástricos y lágrimas
3. Células fagocíticas, células dendríticas y linfocitos NK
4. Moléculas solubles como proteínas del complemento e interferones
5. Citoquinas

Barreras mecánicas

Las barreras mecánicas están constituidas por el epitelio de la piel junto con las mucosas que recubren los sistemas digestivo, respiratorio y genitourinario. Estas estructuras forman una cubierta continua que impide la entrada de microorganismos provenientes del entorno externo hacia el interior del organismo, actuando como la primera línea de defensa (Zheng et al., 2024; Robinson et al., 2024).

Barreras químicas

Las células epiteliales producen diversas sustancias con actividad antimicrobiana que contribuyen a la protección del organismo. Entre estas se encuentran:

- Moco: atrapa y facilita la eliminación de microorganismos mediante su capacidad adhesiva.
- Cera: producida en el conducto auditivo, dificulta el ingreso de patógenos.
- Jugos gástricos y sudor: generan condiciones ácidas que limitan la proliferación microbiana.
- Lágrimas: contienen enzimas como la lisozima, que destruyen componentes de la pared bacteriana (Zheng et al., 2024).

Barreras celulares

Incluyen células especializadas como fagocitos, células dendríticas y linfocitos NK, las cuales participan directamente en la destrucción de microorganismos y en la inducción de otras respuestas inmunitarias.

Moléculas solubles

En la conformado por un conjunto de proteínas plasmáticas que se activan en presencia de microorganismos. Su función principal consiste en promover la eliminación de patógenos mediante la lisis celular, además de participar en la inflamación y la fagocitosis. Puede activarse a través de las vías clásica, alternativa y de la lectina. En la inmunidad innata predominan las vías alternativas y de la lectina, mientras que en la inmunidad adaptativa interviene la vía clásica mediada por anticuerpos (Lamas et al., 2024).

Interferón

Grupo de proteínas producidas por células infectadas por virus. Actúan induciendo un estado de resistencia antiviral en células vecinas y reduciendo la replicación viral.

Lectina ligadora de manosa y proteína C reactiva:

Favorecen la opsonización de microorganismos, facilitando su reconocimiento y eliminación por fagocitos.

Surfactante pulmonar:

Contribuye a la defensa del sistema respiratorio frente a agentes inhalados.

Colectinas:

Proteínas que participan en la eliminación de bacterias mediante daño directo de sus membranas o facilitando la fagocitosis (Zheng et al., 2024).

Citocinas (Citoquinas)

Las citocinas son proteínas secretadas por distintas células del sistema inmunitario que presentan una gran diversidad estructural y funcional. Su principal papel consiste en regular y coordinar las interacciones celulares tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. Estas moléculas reciben diferentes denominaciones según su

función, entre ellas se encuentran las interleucinas (identificadas mediante numeración), el factor de necrosis tumoral (TNF) y las quimiocinas, y los interferones. Por ejemplo, las quimiocinas participan específicamente en el control del desplazamiento y migración de las células inmunitarias.

Entre las funciones más relevantes de las citocinas se incluyen la regulación del crecimiento y diferenciación de las células del sistema inmunitario, la inducción de funciones efectoras en linfocitos y fagocitos, así como la dirección del movimiento celular desde la circulación hacia los tejidos y dentro de ellos (Zheng et al., 2024).

Las citocinas, que también se les conoce como citoquinas, son un conjunto de proteínas de pequeño tamaño que son generadas por varias células del sistema inmunológico, como linfocitos, macrófagos, células dendríticas y células endoteliales. Su función fundamental es regular la interacción entre células durante las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Desde un punto de vista biológico, estas moléculas se dividen en dos categorías principales: las citocinas proinflamatorias, que tienen el papel de activar y potenciar las defensas contra agentes patógenos o lesiones en los tejidos, y las citocinas antiinflamatorias, que controlan la respuesta inmunitaria para evitar daños excesivos en los tejidos.

Las citocinas proinflamatorias más relevantes se encuentran la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ). En contraste, la interleucina-10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) funcionan como mediadores antiinflamatorios. Es vital mantener un balance entre estos dos grupos para conservar la homeostasis inmunológica y garantizar una respuesta adecuada y controlada ante distintos estímulos patológicos.

Una alteración en la regulación de las citocinas puede dar lugar a una sobreestimulación del sistema inmunitario, siendo la tormenta de citocinas uno de los ejemplos más evidentes de una respuesta inmunológica descontrolada. En el fenómeno se caracteriza por la liberación masiva e incontrolada de citocinas proinflamatorias, lo que lleva a una inflamación sistémica, daño en los tejidos, fallo multiorgánico e incluso la muerte, como se ha observado en enfermedades infecciosas graves, sepsis y ciertos casos de COVID-19.

El estudio de las citocinas nos permite comprender los mecanismos fisiológicos y patológicos del sistema inmune, además de crear estrategias terapéuticas para regular la inflamación. A continuación se presenta una tabla que resume las principales citocinas, su origen celular y sus funciones biológicas:

Tabla 2.5

Prevalencia específica de enfermedades autoinmunes más frecuentes

Citocina	Origen principal	Función biológica
IL-1	Macrófagos, monocitos	Induce inflamación y fiebre
IL-6	Macrófagos, células endoteliales	Estimula la respuesta inflamatoria y la producción de proteínas de fase aguda
TNF-α	Macrófagos, linfocitos T	Promueve inflamación y apoptosis celular
IFN-γ	Linfocitos T, células NK	Activa macrófagos y defensa antiviral
IL-2	Linfocitos T	Favorece proliferación y diferenciación de linfocitos
IL-4	Linfocitos Th2	Estimula respuesta humoral y producción de anticuerpos
IL-10	Linfocitos T reguladores, macrófagos	Inhibe la respuesta inflamatoria
TGF-β	Linfocitos T reguladores, plaquetas	Regula la inmunidad y la reparación tisular
IL-17	Linfocitos Th17	Recluta neutrófilos y participa en inflamación crónica
IFN-α/β	Células infectadas por virus	Inducen respuesta antiviral

Fuente: Elaboración propia

El contexto permite comprender que las citocinas son elementos fundamentales en la regulación y la coordinación de la respuesta del sistema inmunitario. Funcionan como mensajeros entre diferentes células, influenciando tanto la fuerza como la duración de los procesos inflamatorios. Las citocinas que promueven la inflamación, como IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- γ , son vitales para luchar contra infecciones y eliminar sustancias nocivas, mientras que las que tienen un efecto antiinflamatorio, como IL-10 y TGF- β , son cruciales para controlar esa respuesta y restablecer el equilibrio en el organismo. Por ello, su función debe considerarse no de manera aislada sino dentro de un sistema dinámico que debe mantener un equilibrio entre la activación y la regulación del sistema inmunitario.

En la actual situación la tormenta de citocinas indica que este equilibrio ha sido alterado. Una producción excesiva y descontrolada de mediadores inflamatorios puede transformar una respuesta de defensa en un proceso perjudicial para el propio organismo. La elevación de citocinas como IL-6, IL-1 y TNF- α puede magnificar la inflamación, causar daños en los tejidos y comprometer el funcionamiento de diversos órganos. Por lo tanto, comprender el origen y el papel de las citocinas principales nos permite apreciar

cómo el sistema inmunitario protege al organismo, pero también cómo una respuesta desproporcionada puede dar lugar a situaciones de salud graves, enfatizando la necesidad de mecanismos de regulación que mantengan la homeostasis inmunológica.

Recciones de la inmunidad innata

El sistema inmunitario innato protege al organismo mediante tres respuestas principales frente a la invasión de agentes patógenos:

Inflamación

Ante la entrada de un microorganismo, las barreras iniciales desencadenan una serie de procesos que incluyen la liberación de citocinas, mediadores químicos y la activación del sistema del complemento. Estos eventos generan cambios vasculares y celulares característicos de la respuesta inflamatoria. Las citocinas, a través de señales quimiotácticas, atraen células inmunitarias al sitio de infección, facilitando el reclutamiento de leucocitos que eliminan los patógenos y células dañadas mediante fagocitosis (Zheng et al., 2024).

Defensa antivírica

Durante las infecciones virales, se produce interferón tipo I, el cual actúa tanto en células infectadas como en células vecinas, induciendo un estado antiviral. Este mecanismo incluye la activación de enzimas que degradan el material genético viral e inhiben su replicación (Zheng et al., 2024).

Estimulación de la respuesta adaptativa

Consiste en la generación de señales que activan y orientan la respuesta inmunitaria adaptativa, facilitando una defensa más específica.

La inmunidad innata no posee memoria ni especificidad antigénica precisa, por lo que utiliza un número limitado de receptores para reconocer múltiples patrones moleculares. Cuando esta respuesta no es suficiente para eliminar al agente infeccioso, se establece una interacción con la inmunidad adaptativa, dando lugar a una respuesta más

específica y eficaz. De esta manera, ambas respuestas actúan de forma integrada y complementaria.

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa, también denominada específica o adquirida, corresponde a la respuesta inmunológica que se genera después del contacto con un antígeno determinado. A diferencia de la inmunidad innata, esta respuesta se distingue por su elevada especificidad y por aumentar su eficacia con exposiciones repetidas al mismo agente. Su desarrollo requiere un mayor tiempo, generalmente de varios días, pero resulta más eficaz en la eliminación de los patógenos (Zheng et al., 2024; Robinson et al., 2024).

El tipo de inmunidad se activa cuando los microorganismos consiguen atravesar las barreras iniciales del organismo. En este proceso, los antígenos son presentados a los linfocitos, los cuales reconocen al agente extraño y desencadenan mecanismos dirigidos a su eliminación. Este reconocimiento ocurre en un periodo aproximado de 7 a 10 días. Posteriormente, el sistema inmunitario adquiere la capacidad de responder de manera más rápida y eficiente frente a exposiciones posteriores (Lamas et al., 2024). La inmunidad adaptativa presenta varias características fundamentales:

- **Especificidad antigénica**

Capacidad de reconocer de manera precisa diferentes antígenos, distinguiendo entre lo propio y lo extraño, y generando respuestas dirigidas frente a cada uno (Danieli et al., 2024).

- **Diversidad.**

Permite al sistema inmunitario reconocer una gran variedad de estructuras moleculares. Por ejemplo, los anticuerpos pueden diferenciar entre proteínas que presentan mínimas variaciones en su estructura.

- **Memoria inmunitaria**

Capacidad de generar una respuesta más rápida e intensa ante exposiciones repetidas al mismo antígeno, manteniéndose a lo largo del tiempo (Zheng et al., 2024).

- **Reconocimiento de lo propio y lo extraño.**

El sistema inmunitario es capaz de tolerar los componentes propios del organismo y reaccionar frente a agentes externos. Sin embargo, en ciertas condiciones patológicas, esta capacidad se altera, dando lugar a enfermedades autoinmunes (Danieli et al., 2024).

Los principales componentes de la inmunidad adaptativa incluyen las células presentadoras de antígeno (CPA), los linfocitos T, los linfocitos B y las células de memoria.

Tipos de respuesta inmunitaria adaptativa

Los microorganismos que causan enfermedades y las sustancias dañinas que ingresan en nuestro organismo están compuestos por moléculas, sobre todo proteínas y polisacáridos. Estas estructuras ocasionan una reacción en el sistema inmunológico al fomentar la generación de anticuerpos. Para que se considere un antígeno, debe poseer un peso molecular elevado (superior a 8000 Da) y tener áreas repetitivas en su conformación, llamadas epítomos, que son las que el sistema inmunitario reconoce (Zheng et al. , 2024; Lamas et al. , 2024).

La respuesta inmunitaria adaptativa se divide en dos grandes grupos: la inmunidad humoral y la inmunidad celular, cada una con mecanismos y componentes específicos para luchar contra diferentes tipos de patógenos.

Inmunidad humoral

La inmunidad humoral está mediada por anticuerpos o inmunoglobulinas que se encuentran en la sangre y en las secreciones mucosas. Estos son producidos por los linfocitos B y por las células plasmáticas derivadas de estos. Su principal función es la defensa frente a microorganismos extracelulares y sus toxinas.

Los anticuerpos actúan mediante diversos mecanismos efectores, entre ellos el reconocimiento específico del antígeno, la neutralización de su capacidad infecciosa y la opsonización, facilitando su eliminación por células efectoras del sistema inmunitario (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024). La naturaleza de la respuesta generada está determinada por la clase de inmunoglobulina involucrada.

El proceso inicia cuando el antígeno es reconocido por los linfocitos B, los cuales se activan, proliferan y se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Estos se unen al antígeno y desencadenan los mecanismos necesarios para su eliminación. Este tipo de inmunidad también puede adquirirse de forma pasiva mediante la administración de anticuerpos provenientes de un organismo previamente inmunizado.

Inmunidad celular

La inmunidad celular está mediada por los linfocitos T y se encarga principalmente de la eliminación de microorganismos intracelulares, como virus, micobacterias y algunos hongos, que sobreviven dentro de las células del huésped. Estos linfocitos actúan destruyendo células infectadas o activando otras células inmunitarias para eliminar el agente patógeno (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024).

Además, los linfocitos T participan en la eliminación de células tumorales y cumplen un rol esencial en los procesos de rechazo de trasplantes. Aunque su función principal se dirige hacia patógenos intracelulares, también pueden contribuir indirectamente en la eliminación de microorganismos extracelulares mediante el reclutamiento de leucocitos y la activación de linfocitos B.

Inmunidad activa

La inmunidad activa se desarrolla cuando el propio organismo genera una respuesta frente a un agente infeccioso, conservando memoria inmunológica. Puede adquirirse de dos maneras:

1. Después de una infección natural:

El organismo desarrolla protección duradera frente al mismo agente causal, como ocurre en enfermedades como la varicela.

2. Mediante vacunación:

Se induce una respuesta inmunitaria sin que el individuo desarrolle la enfermedad, gracias a la exposición controlada a microorganismos atenuados, inactivados o a sus toxinas (Lamas et al., 2024).

Inmunidad pasiva

La inmunidad pasiva se produce cuando un individuo recibe anticuerpos generados por otro organismo. Este tipo de inmunidad es inmediata pero temporal, ya que no genera memoria inmunológica. Su función es prevenir o disminuir la gravedad de una enfermedad.

Ejemplos de inmunidad pasiva incluyen la administración de sueros inmunes, así como el paso de anticuerpos maternos al feto a través de la placenta o al recién nacido mediante el calostro y la leche materna.

Alergia

La alergia es una respuesta del sistema inmunitario desproporcionada frente a sustancias que en condiciones normales no representan un riesgo para el organismo. Estas sustancias, denominadas alérgenos, incluyen alimentos, polen, ácaros, entre otros.

Autoinmunidad

La autoinmunidad se produce cuando el sistema inmunitario pierde la capacidad de reconocer lo propio y ataca estructuras del organismo como si fueran extrañas, lo que da lugar a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (Danieli et al., 2024).

Células y órganos del sistema inmunitario

Las células del sistema inmunitario se originan en la médula ósea y circulan a través de la sangre y la linfa, migrando hacia órganos y tejidos linfoides. Este desplazamiento está regulado por citocinas que interactúan con receptores específicos presentes en la membrana celular.

Entre las principales células del sistema inmunitario se encuentran los fagocitos (neutrófilos y células mononucleares como monocitos y macrófagos), mastocitos, basófilos, eosinófilos, células dendríticas (células presentadoras de antígenos) y linfocitos (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024; Robinson et al., 2024).

Formación de las células del sistema inmunitario

Durante el desarrollo embrionario, la formación de las células sanguíneas, conocida como hematopoyesis, inicia entre la tercera y sexta semana a partir del mesodermo extraembrionario de la vesícula umbilical. Posteriormente, alrededor de la novena semana, el hígado asume esta función, seguido por el bazo hacia la décima segunda semana. Estos órganos mantienen su papel hematopoyético hasta aproximadamente el séptimo mes de gestación, momento en el cual la médula ósea se convierte en el principal sitio de producción de células sanguíneas (Zhang et al., 2025).

En la médula ósea, las células madre pluripotenciales dan origen a dos grandes linajes celulares: el mieloide y el linfoide, a partir de procesos de proliferación, diferenciación y maduración celular (Tabla N° 2.2).

Tabla 2.6
Líneas celulares hematopoyéticas progenitoras

Derivados de la línea mieloide	Derivados de la línea linfoide
Eritrocitos	Linfocitos B
Plaquetas	Linfocitos T
Neutrófilos	Células NK
Eosinófilos	
Basófilos	
Monocitos/Macrófagos	
Células dendríticas	
Mastocitos	

Fuente: Elaboración propia.

En cada grupo de células en el sistema inmunitario tiene funciones específicas en la protección del organismo. En la línea mieloide, los glóbulos rojos participan en la eliminación de complejos formados por antígenos y anticuerpos, llevando estos elementos hacia órganos como el hígado y el bazo, donde son descompuestos y destruidos.

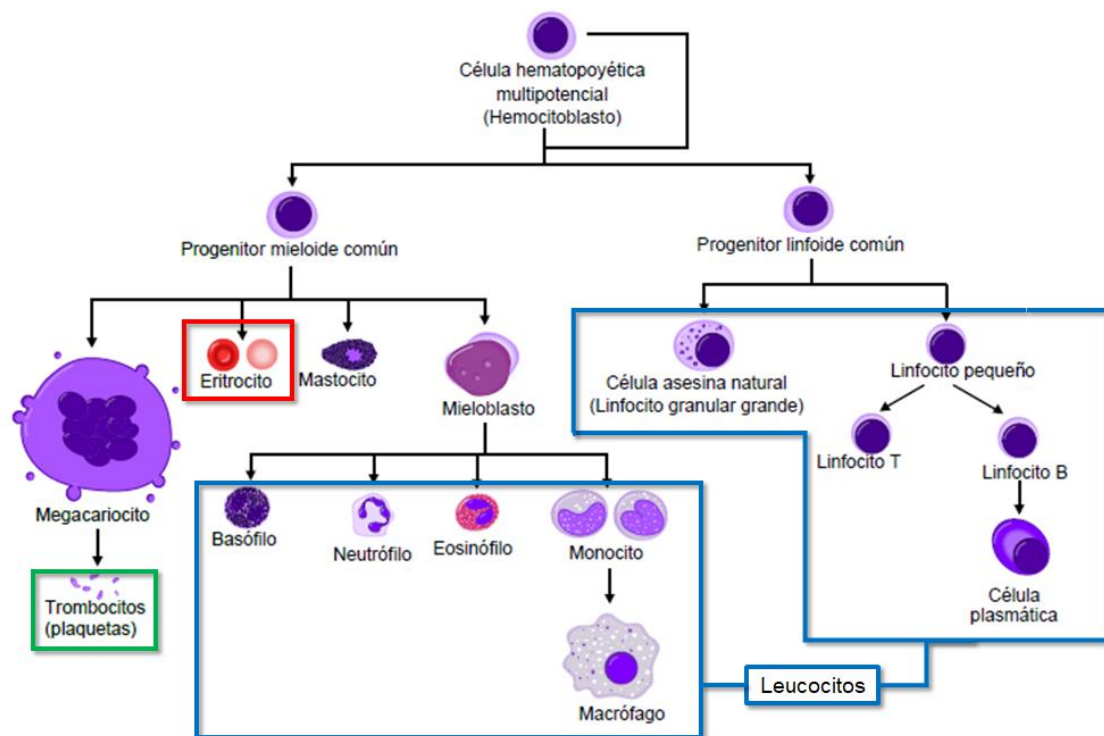
Los neutrófilos polimorfonucleares, junto con las células dendríticas, los monocitos y los macrófagos, son responsables de detectar, atrapar y trasladar elementos extraños a los órganos linfoides secundarios, donde se inicia la respuesta inmunológica adaptativa. Por otro lado, los eosinófilos, basófilos y mastocitos juegan un papel fundamental en la activación y regulación de los procesos inflamatorios.

Las plaquetas, además de su función en la coagulación sanguínea, participan en la respuesta inmunitaria innata al liberar mediadores inflamatorios y citocinas. En lo que se refiere a la línea linfóide, los linfocitos B son responsables de producir anticuerpos, mientras que los linfocitos T coordinan y llevan a cabo respuestas celulares contra patógenos, ya sea mediante interacción directa o a través de la secreción de citocinas. Asimismo, las células NK tienen la capacidad de destruir células infectadas por virus y otros microorganismos sin necesidad de una sensibilización previa.

Además de estas dos líneas celulares, hay otras células que también juegan un papel en la respuesta inmunitaria. Las células epiteliales actúan como una primera barrera frente a los agentes patógenos, ayudando a atraparlos y activando otros componentes del sistema inmunitario. Igualmente, las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos presentan moléculas de adhesión que interactúan con los leucocitos, regulando su transferencia del torrente sanguíneo hacia los tejidos en respuesta a la inflamación.

Figura 2.1

Hematopoyesis.



Nota: Esquema del proceso de diferenciación de las células madre hematopoyéticas en los distintos

linajes celulares sanguíneos e inmunitarios. Tomado de Asociación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEHAC) Conoce tus células sanguíneas. 2018. Disponible en: <https://www.amehac.org/conoce-tus-celulas-sanguineas/>

Funciones de las células del sistema inmunitario

Fagocitos (neutrófilos y macrófagos)

Los fagocitos constituyen un grupo fundamental de células especializadas en la defensa del organismo, cuya función principal es la fagocitosis, es decir, la ingestión y destrucción de microorganismos invasores, restos celulares y células apoptóticas. Este proceso representa un mecanismo esencial de la inmunidad innata (Figura N.º 2.2).

La actividad fagocítica se desarrolla a través de una secuencia de eventos:

1. Reclutamiento de células hacia el sitio de infección o lesión
2. Reconocimiento del agente extraño
3. Activación del fagocito
4. Ingestión y destrucción del microorganismo

Una vez activados, los fagocitos liberan citocinas que actúan como mediadores de comunicación celular, promoviendo principalmente la respuesta inmunitaria innata, aunque también participan en la inducción de la inmunidad adaptativa.

Neutrófilos

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes dentro de los granulocitos y representan la principal línea de defensa frente a infecciones, especialmente bacterianas. Presentan un diámetro aproximado de 12 a 15 μm y se caracterizan por un núcleo multilobulado, razón por la cual también se los denomina leucocitos polimorfonucleares (PMN).

En su citoplasma se identifican tres tipos principales de gránulos:

- Gránulos primarios (azurófilos): contienen enzimas como la mieloperoxidasa, además de péptidos antimicrobianos como defensinas y catelicidinas.

- Gránulos secundarios: incluyen enzimas como colagenasa, elastasa y fosfolipasas, así como proteínas antimicrobianas como lisozima y lactoferrina.
- Gránulos terciarios: contienen enzimas como fosfatasas y metaloproteinasas que facilitan la migración celular a través del tejido conectivo.

Los neutrófilos se producen en la médula ósea bajo la regulación del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). En el adulto, se generan en grandes cantidades diariamente, circulan en la sangre durante varias horas y posteriormente migran hacia los tejidos mediante procesos como la extravasación o diapédesis. Su función principal es intervenir en las fases iniciales de la inflamación, siendo atraídos al sitio de infección mediante señales quimiotácticas. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Baessler & Vignali, 2024).

Fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos)

Los monocitos son células circulantes originadas en la médula ósea bajo la influencia del factor estimulador de colonias de monocitos/macrófagos (M-CSF). Una vez en circulación, permanecen en la sangre durante un tiempo limitado y, en presencia de señales inflamatorias, se desplazan hacia los tejidos, donde se diferencian en macrófagos.

El conjunto de monocitos y macrófagos forma el sistema fagocítico mononuclear, el cual desempeña funciones esenciales tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. Estas células presentan mayor tamaño que los neutrófilos (aproximadamente 18 μm) y poseen un núcleo característico con forma arriñonada.

Los macrófagos cumplen múltiples funciones:

- Fagocitosis de microorganismos y restos celulares
- Producción de citocinas que regulan la respuesta inmunitaria
- Presentación de antígenos a los linfocitos T
- Participación en la reparación tisular

Además, dependiendo del tipo de tejido en el que se localizan, los macrófagos adoptan diferentes características funcionales, lo que explica su diversidad en distintos órganos del cuerpo.

Durante los procesos inflamatorios, los monocitos son reclutados desde la circulación hacia los tejidos, donde se transforman en macrófagos y contribuyen de manera activa en la eliminación de agentes patógenos y en la modulación de la respuesta inmunitaria.

Tabla 2.7

Tipos y función de macrófagos tisulares

Tipo celular	Localización principal	Actividad funcional
Histiocitos	Piel y tejido conectivo	Eliminan microorganismos y restos celulares en zonas lesionadas, especialmente en tejido subcutáneo.
Osteoclastos	Tejido óseo	Participan en la degradación ósea y pueden fagocitar partículas presentes en la circulación.
Macrófagos alveolares	Pulmones (alveolos)	Eliminan partículas inhaladas; si no pueden degradarlas, las aíslan formando estructuras encapsuladas.
Células de Kupffer	Hígado (sinusoides hepáticos)	Filtran sangre portal, eliminan bacterias y evitan su paso a la circulación sistémica.
Macrófagos de ganglios linfáticos	Senos medulares	Retienen y destruyen microorganismos transportados por la linfa.
Macrófagos esplénicos	Bazo (pulpa roja)	Eliminan eritrocitos envejecidos y partículas extrañas de la sangre.
Microglía	Sistema nervioso central	Fagocitan detritos celulares y participan en procesos inflamatorios y de reparación neural.
Macrófagos intestinales	Intestino	Regulan la respuesta inmune en la mucosa y eliminan antígenos y células dañadas.
Macrófagos mesangiales	Riñón (glomérulo)	Participan en la depuración de inmunocomplejos y regulación local de la inflamación.

Fuente: Elaboración propia.

Los macrófagos tisulares desempeñan múltiples funciones esenciales dentro de la inmunidad, tanto en su componente innato como adaptativo. Entre sus principales actividades se destacan las siguientes:

1. Eliminación de microorganismos

Los macrófagos son capaces de ingerir y destruir agentes infecciosos mediante la acción de enzimas y sustancias con actividad microbica, así como a través de procesos de degradación intracelular.

2. Depuración de células y restos celulares

Participan en la eliminación de células apoptóticas, estructuras envejecidas, detritos tisulares y neutrófilos acumulados en zonas inflamadas, contribuyendo así a la limpieza y resolución del daño tisular.

3. Producción de citocinas

La generación de citocinas es un proceso fundamental en la reacción del sistema inmunológico. Mediante esta acción, diferentes células del sistema inmunitario secretan mediadores que ayudan a organizar y fortalecer la defensa del organismo frente a agentes patógenos.

En las sustancias son esenciales para activar el endotelio sanguíneo, ya que favorecen la expresión de moléculas que permiten la adhesión y crean las condiciones necesarias para que los glóbulos blancos se movilicen desde el flujo sanguíneo hacia las áreas afectadas. Al mismo tiempo, las citocinas también mejoran la respuesta inmunitaria del anfitrión al activar y regular células como neutrófilos, macrófagos y linfocitos, facilitando así el reconocimiento, control y eliminación de microorganismos que invaden.

Secretan mediadores que cumplen funciones clave como:

- a) AL inducir la activación del endotelio vascular para facilitar el reclutamiento leucocitario hacia la zona afectada por la infección, y
- b) En la potenciar la respuesta inmunológica del huésped frente a los patógenos.

En la producción establece una comunicación eficaz entre las células del sistema inmunológico y los tejidos, garantizando una respuesta defensiva adecuada. No obstante, si se liberan en cantidades excesivas o durante un período prolongado, pueden provocar una reacción inflamatoria desmedida, lo que podría causar daño a los tejidos del propio organismo.

4. Presentación de antígenos

Actúan como células presentadoras de antígeno (CPA), procesando proteínas extrañas y exponiendo sus fragmentos en asociación con moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (MHC II), lo que permite la activación de los linfocitos T CD4+.

5. Reparación tisular

Intervienen en la regeneración de tejidos mediante la secreción de citocinas y factores de crecimiento que estimulan procesos como la angiogénesis y la formación de matriz extracelular rica en colágeno (Danieli et al., 2024; Baessler & Vignali, 2024; Su et al., 2024).

Para ejercer estas funciones de manera eficiente, los macrófagos poseen receptores que les permiten distinguir entre componentes propios y estructuras extrañas. Estos receptores pueden localizarse tanto en la superficie de la membrana celular como en compartimentos intracelulares. La interacción con moléculas como las opsoninas o mediadores derivados de linfocitos T induce su activación y desencadena procesos como la fagocitosis y la respuesta inflamatoria.

Dependiendo del tipo de estímulo recibido, los macrófagos pueden activarse a través de dos mecanismos principales:

- **Activación clásica:** inducida por citoquinas provenientes de linfocitos T, orientada principalmente a la eliminación de microorganismos.
- **Activación alternativa:** asociada a citoquinas que promueven la reparación y remodelación de los tejidos dañados.

Durante su activación, los macrófagos experimentan modificaciones estructurales y funcionales, entre las cuales destacan:

- Incremento del citoplasma, adoptando una morfología similar a células epiteliales (células epitelioides).
- Fusión celular que da lugar a células gigantes multinucleadas.
- Mayor capacidad de supervivencia y proliferación en comparación con los neutrófilos.

- Participación predominante en fases tardías de la respuesta inflamatoria. (Zheng et al., 2024)

Mastocitos (células cebadas)

Los mastocitos son células que se desarrollan bajo la influencia del factor c-Kit y completan su diferenciación en los tejidos. Se localizan principalmente en la piel, tejido conectivo y mucosas del sistema respiratorio, digestivo y genitourinario, especialmente alrededor de vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.

En su citoplasma contienen gránulos ricos en histamina y otros mediadores inflamatorios. Además, expresan en su superficie receptores de alta afinidad para la inmunoglobulina E (IgE). Cuando estos receptores interactúan con antígenos específicos, se desencadena la desgranulación celular, liberando mediadores que inducen vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular, contribuyendo al proceso inflamatorio.

Los mastocitos, junto con los basófilos, cumplen una función relevante en las reacciones alérgicas y en la respuesta frente a infecciones parasitarias, especialmente aquellas causadas por helmintos (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024).

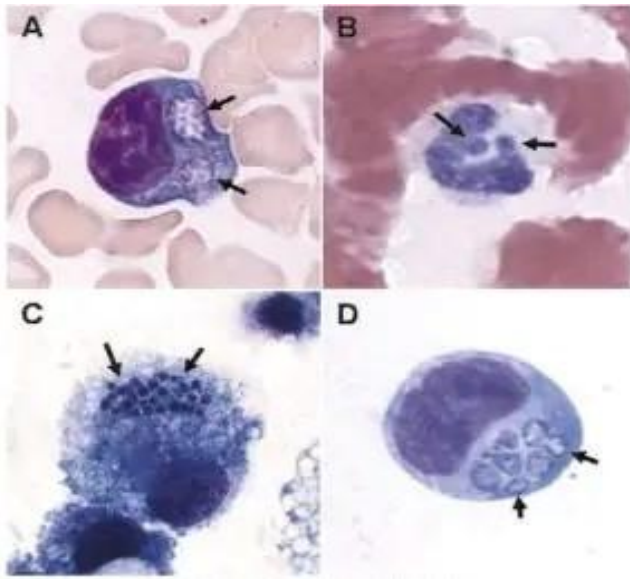
Basófilos

Los basófilos se originan en la médula ósea y representan menos del 0,5% de los leucocitos circulantes. Presentan un tamaño similar al de los neutrófilos y un núcleo lobulado parcialmente cubierto por abundantes gránulos citoplasmáticos.

Son células predominantemente circulantes, aunque pueden migrar hacia los tejidos en respuesta a señales quimiotácticas durante procesos inflamatorios. Su participación es relevante en respuestas alérgicas y en la modulación de la inflamación. Los basófilos contienen dos tipos principales de gránulos:

Figura 2.2

Microfotografía óptica de neutrófilos, mastocitos, basófilos y eosinófilos.



Fuente: Tomado de IGenEX. Ehrlichia and Anaplasma. **Disponible en:** <https://igenex.com/disease/ehrlichia-and-anaplasma>

A. Neutrófilo o PMN con núcleo multilobulado y citoplasma con gránulos azurófilos. B. Mastocito ubicado próximo a un vaso sanguíneo que contiene eritrocitos; se observan sus gránulos citoplasmáticos ricos en histamina y mediadores inflamatorios. C. Basófilo con abundantes gránulos citoplasmáticos intensamente teñidos. D. Eosinófilo con núcleo bilobulado y gránulos citoplasmáticos acidófilos característicos.

Los basófilos presentan dos tipos principales de gránulos citoplasmáticos:

1. Gránulos azurófilos: corresponden a estructuras lisosomales que contienen enzimas hidrolíticas, especialmente hidrolasas ácidas.
2. Gránulos específicos: almacenan sustancias como heparina, histamina, sulfato de heparán, leucotrienos y diversas citoquinas, entre ellas IL-3 e IL-4.

A diferencia de otros leucocitos, los basófilos no cumplen una función fagocítica. Poseen receptores Fc de alta afinidad para inmunoglobulina E (IgE), lo que los vincula directamente con la mediación de respuestas alérgicas y procesos inflamatorios (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024).

Eosinófilos

Los eosinófilos son leucocitos granulocíticos cuya diferenciación y maduración dependen principalmente de factores como GM-CSF, IL-3 e IL-5. Estas células circulan

inicialmente en sangre y posteriormente migran hacia tejidos, especialmente en mucosas respiratorias, digestivas y genitourinarias.

Morfológicamente, presentan un tamaño similar al de los neutrófilos y un núcleo característicamente bilobulado. A nivel citoplasmático presentan dos tipos de gránulos:

- Gránulos azurófilos: actúan como lisosomas que contienen enzimas hidrolíticas responsables de la degradación de parásitos y de la digestión de inmunocomplejos.
- Gránulos específicos: ricos en proteínas citotóxicas dirigidas contra helmintos y protozoarios, además de enzimas como histaminasa, arilsulfatasa, colagenasa y catepsinas (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024).

Funcionalmente, los eosinófilos participan en la protección frente a infecciones parasitarias y en la regulación de las respuestas alérgicas. Su activación ocurre principalmente mediante la interacción con anticuerpos IgE e IgA, contribuyendo además a procesos inflamatorios crónicos.

Tabla 2.8

proteínas constitutivas de los gránulos secundarios de los eosinófilos

Componente			Acción principal
Proteína básica mayor (MBP)			Genera daño directo en parásitos, especialmente helmintos.
Proteína catiónica del eosinófilo (ECP)			Posee efecto citotóxico sobre microorganismos, principalmente protozoarios.
Peroxidasa del eosinófilo (EPO)			Participa en reacciones oxidativas que contribuyen a la destrucción de patógenos.
Neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN)			Interfiere con la función nerviosa de los parásitos.
Histaminasa			Reduce la actividad de la histamina liberada en procesos inflamatorios.
Arilsulfatasa			Inactiva leucotrienos producidos por mastocitos y basófilos.

Fuente: Elaboración propia.

Las Células Presentadoras de Antígenos (APC). -Las células presentadoras de antígenos (APC) constituyen un grupo fundamental dentro del sistema inmunitario, cuya función principal es capturar, procesar y presentar antígenos para su reconocimiento por los linfocitos. Además, participan en la generación de señales que favorecen la activación,

proliferación y diferenciación de estas células. Su acción es indispensable tanto en la inmunidad celular como en la respuesta humoral.

Existen distintos tipos de APC (Tabla N.º 2.4), cada una con funciones específicas dentro de la respuesta inmunitaria.

Tabla 2.9

Tipos de APC y su función.

TIPO CELULAR	FUNCIÓN INMUNOLÓGICA
Células dendríticas	Estimulan linfocitos T vírgenes y desencadenan la respuesta inmunitaria adaptativa.
Macrófagos	Procesan antígenos y los presentan a linfocitos T, participando en la inmunidad celular.
Linfocitos B	Actúan como células presentadoras de antígeno y contribuyen a la respuesta humoral.
Células dendríticas foliculares	Capturan y conservan antígenos para su reconocimiento por linfocitos B durante la respuesta humoral.

Fuente: Elaboración propia.

Las células dendríticas. – Las células dendríticas son células especializadas con capacidad fagocítica, caracterizadas por presentar prolongaciones citoplasmáticas que les confieren un aspecto ramificado similar al de las dendritas neuronales, lo que da origen a su denominación. En su membrana expresan receptores especializados que permiten identificar estructuras moleculares propias de los microorganismos, lo que permite activar respuestas inmunitarias mediante la liberación de citoquinas.

En su estado inmaduro, estas células son altamente móviles y se encargan de captar antígenos en tejidos periféricos como mucosas, piel y órganos sólidos. Posteriormente, completan su proceso de maduración al migrar hacia órganos linfoides secundarios. Se han identificado al menos cuatro subtipos principales: células de Langerhans, células intersticiales, células derivadas de monocitos y células dendríticas plasmocitoides (Figura N.º 2.10 y Tabla N.º 2.3). Las tres primeras corresponden a las denominadas células dendríticas convencionales.

Todas las células dendríticas presentan moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) tanto de clase I como de clase II. En su fase inmadura, su función principal es la captura de antígenos mediante diferentes mecanismos como la fagocitosis, la endocitosis mediada por receptores y la pinocitosis. A medida que

maduran, disminuye su capacidad de captación, pero aumenta significativamente la expresión de moléculas de MHC clase II, lo cual es fundamental para la presentación antigénica a los linfocitos T CD4+.

Tras la captación del antígeno, las células dendríticas migran a través de la linfa o la sangre hacia los órganos linfoides secundarios, donde interactúan con los linfocitos T e inician la respuesta inmunitaria adaptativa (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024).

Tabla 2.10

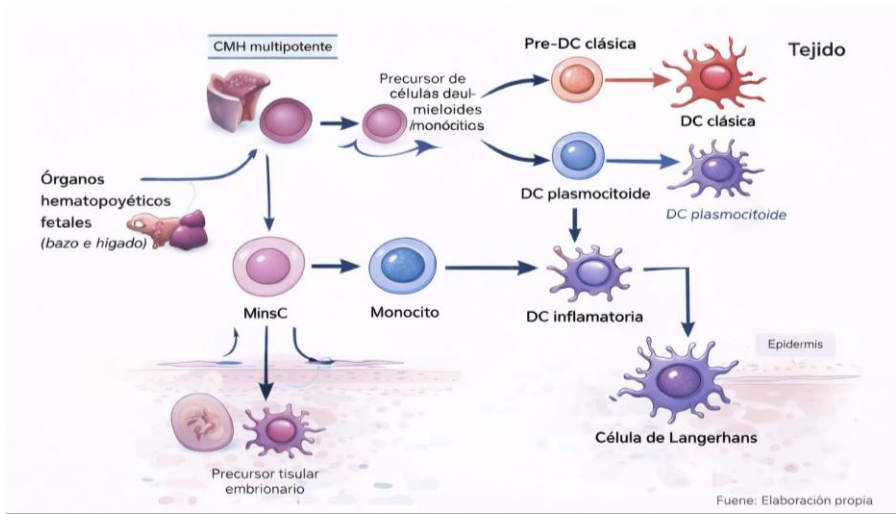
Categorías de las células dendríticas

TIPO DE CÉLULA DENDRÍTICA	UBICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
Células de Langerhans	Se localizan en la epidermis y cumplen funciones como células presentadoras de antígeno en la piel.
Células dendríticas intersticiales	Se distribuyen en el tejido intersticial de la mayoría de los órganos, excepto en el sistema nervioso central.
Células derivadas de monocitos	Se originan a partir de monocitos circulantes que migran a los tejidos; pueden desplazarse a ganglios linfáticos y retornar a la circulación.
Células dendríticas plasmocitoides	Se encuentran en sangre periférica y órganos linfoides; participan en la inmunidad innata mediante la producción de interferón tipo I en infecciones virales.

Fuente: Elaboración propia.

Figura 2.3

Maduración de las células dendríticas.



Fuente: Rethink Biology. Hematopoiesis overview. Disponible en: <https://www.facebook.com/rethinkbiology/photos/924428553025655/>

Las células dendríticas derivan de células madre hematopoyéticas presentes en la médula ósea. A partir de estas se originan precursores mieloides que dan lugar a células dendríticas clásicas y plasmocitoides, responsables de la presentación de antígenos y activación de la respuesta inmunitaria. Las células dendríticas inflamatorias derivan de monocitos durante procesos inflamatorios, mientras que las células de Langerhans se localizan en la piel y participan en la inmunidad cutánea.

Macrófagos

Los macrófagos cumplen un papel fundamental en la respuesta inmunitaria al procesar y presentar antígenos a los linfocitos T colaboradores en los sitios de infección. Esta interacción favorece la activación de los linfocitos T, los cuales liberan mediadores que potencian la capacidad microbicida de los macrófagos. Este mecanismo resulta esencial para eliminar microorganismos que presentan resistencia a la fagocitosis inicial.

Linfocitos B (como APC)

Los linfocitos B también participan como células presentadoras de antígeno, facilitando la interacción con linfocitos T colaboradores y contribuyendo a la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Células dendríticas foliculares (FDC)

Las células dendríticas foliculares se localizan en los folículos de los órganos linfoides como el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides asociados a mucosas. A diferencia de otras células dendríticas, no derivan de la médula ósea ni expresan moléculas del MHC clase II, por lo que no participan en la activación de linfocitos T.

Su función principal consiste en captar y retener antígenos en su superficie mediante receptores de alta afinidad, facilitando así su presentación a los linfocitos B. Este proceso es clave para la maduración, selección y diversificación clonal de dichas células, además de contribuir a la organización estructural de los folículos linfoides.

Linfocitos

Los linfocitos son leucocitos agranulocitos que representan entre el 20% y 40% del total de leucocitos circulantes y constituyen la población predominante de células presentes en la linfa. Son las células principales de la inmunidad adaptativa, caracterizadas por su capacidad de reconocer antígenos específicos mediante receptores especializados (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024).

Se originan en la médula ósea y el timo, y en un adulto se estima una población aproximada de 5×10^{11} células distribuidas en diferentes compartimentos del organismo: un pequeño porcentaje en sangre periférica, una fracción en médula ósea, y la mayor parte en órganos linfoides y tejidos asociados a mucosas (Figura N.º 2.4).

Existen tres tipos principales de linfocitos: linfocitos B, linfocitos T y células NK, cada uno con funciones específicas en la respuesta inmunitaria.

Linfocitos B

Los linfocitos B se originan y maduran en la médula ósea en los mamíferos. Su función principal es la producción de anticuerpos, por lo que participan en la inmunidad humoral. En su superficie expresan inmunoglobulinas como IgM e IgD, que actúan como receptores de antígeno, además de moléculas del MHC clase II.

Los linfocitos B vírgenes son aquellos que no han tenido contacto previo con su antígeno específico. Tras dicho encuentro, estas células se activan y proliferan, diferenciándose en:

- a. **Células plasmáticas:** responsables de la producción y secreción de anticuerpos.
- b. **Linfocitos B de memoria:** que mantienen la especificidad antigénica para respuestas futuras.

Dentro de los tejidos linfoides, los linfocitos B se organizan en diferentes subpoblaciones como los linfocitos B foliculares, los de la zona marginal y los linfocitos B-1, cada uno con funciones específicas (Danieli et al., 2024; Baessler & Vignali, 2024).

Linfocitos T

Los linfocitos T se originan en la médula ósea y completan su maduración en el timo. Participan en la inmunidad mediada por células y reconocen antígenos únicamente cuando estos se encuentran presentados en asociación con moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC).

Estas células expresan receptores específicos (TCR) que permiten el reconocimiento antigénico. Una vez activados, experimentan proliferación y diferenciación hacia células efectoras y de memoria.

Se clasifican en varios subtipos:

- **Linfocitos T colaboradores (CD4+):** reconocen antígenos presentados por MHC II y coordinan la respuesta inmunitaria.
- **Linfocitos T citotóxicos (CD8+):** reconocen antígenos presentados en moléculas de MHC clase I y eliminan células infectadas.
- **Linfocitos T reguladores (Treg):** modulan negativamente la actividad de la respuesta inmunitaria para evitar daño excesivo.
- **Linfocitos T $\gamma\delta$:** se localizan principalmente en epitelios y actúan como defensa temprana sin recircular ampliamente.

En condiciones normales, la relación entre linfocitos CD4+ y CD8+ es aproximadamente 2:1, aunque puede alterarse en diversas patologías.

Linfocitos NK

Las células NK forman parte de la inmunidad innata y poseen capacidad citotóxica dirigida contra células infectadas por virus y células tumorales. A diferencia de los linfocitos B y T, no presentan receptores específicos para antígenos ni producen anticuerpos.

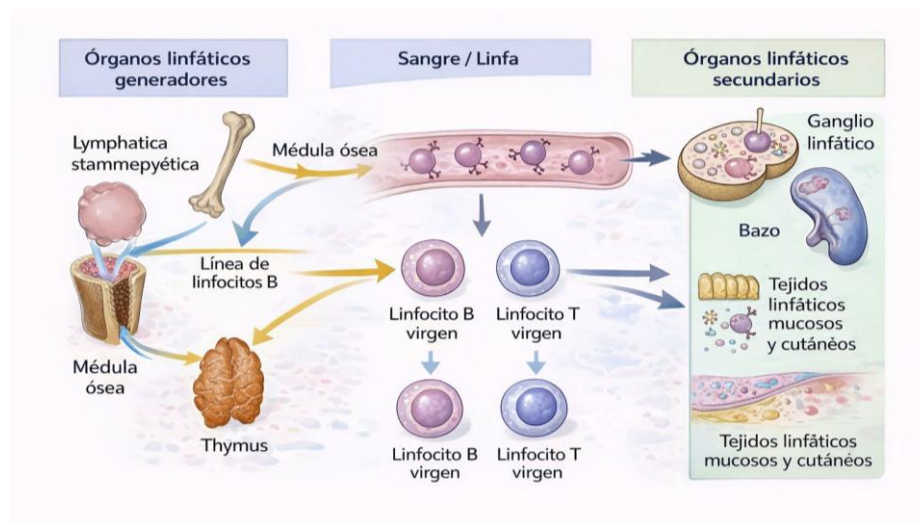
Su acción se basa en dos mecanismos principales:

1. Reconocimiento de la reducción en la expresión de moléculas de MHC clase I en células alteradas.
2. Detección de moléculas anormales expresadas en células infectadas o tumorales.

Además, pueden participar en mecanismos de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC), mediante receptores como CD16 que reconocen anticuerpos unidos a células blanco, facilitando su destrucción.

Figura 2.4

Maduración de los linfocitos.



Fuente: Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 10ª ed. Elsevier; 2023.

Los linfocitos se desarrollan a partir de las células madre hematopoyéticas de la línea linfóide en la M.O y maduran en los órganos linfoides primarios. Los linfocitos B en la médula ósea y los linfocitos T en el Timo.

Órganos y tejidos del sistema inmunitario

Los órganos y tejidos del sistema inmunitario constituyen estructuras especializadas donde se originan, desarrollan y se diferencian las células encargadas de defender al organismo. Además, en estos sitios se coordinan múltiples procesos que permiten la activación y regulación de las respuestas inmunológicas (Figura N.º 2.5 y Tabla N.º 2.11).

Tabla 2.11

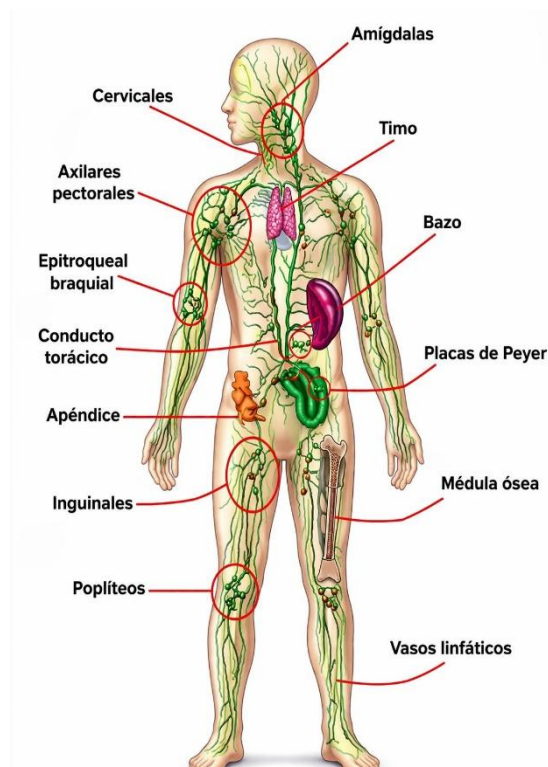
Clasificación y función de los órganos linfoides

TIPO DE ÓRGANO	ESTRUCTURA	FUNCIÓN PRINCIPAL
Primarios (centrales)	Médula ósea	Sitio donde se originan y comienzan a desarrollarse la mayoría de las células del sistema inmunitario.
	Timo	Órgano encargado de la maduración y selección de los linfocitos T.
Secundarios (periféricos)	Bazo	Filtra la sangre y elimina antígenos circulantes, favoreciendo la activación de la respuesta inmunitaria.
	Ganglios linfáticos	Lugares donde se concentran y activan los linfocitos tras el reconocimiento de antígenos transportados por la linfa.
	Amígdalas	Forman parte del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y participan en la defensa frente a patógenos inhalados o ingeridos.
	Placas de Peyer	Estructuras intestinales que facilitan la interacción entre antígenos y células inmunitarias en la mucosa digestiva.
Terciarios	Acúmulos linfoides inducidos	Se desarrollan en respuesta a procesos inflamatorios persistentes o enfermedades autoinmunes.

Fuente: Elaboración propia.

Figura 2.5

Tejidos linfáticos



La figura representación anatómica del sistema linfático humano. En la imagen se identifican los principales órganos linfoides primarios, como la médula ósea y el timo, donde se originan y maduran los linfocitos. Asimismo, se observan los órganos linfoides secundarios, entre ellos los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, las placas de Peyer y el apéndice, los cuales participan en la activación y regulación de la respuesta inmunitaria. Además, se ilustran los principales vasos linfáticos que permiten el transporte de la linfa y la comunicación entre los diferentes tejidos del sistema inmunitario.

Órganos linfoides primarios

Médula ósea

La médula ósea constituye el principal tejido encargado de la hematopoyesis tanto durante la vida fetal como después del nacimiento. En el periodo neonatal, la generación de células sanguíneas tiene lugar en la mayoría de los huesos; sin embargo, con el paso del tiempo esta función se restringe principalmente a los huesos planos. A partir de la pubertad, la actividad hematopoyética se concentra en huesos esponjosos como estructuras óseas tales como las vértebras, el esternón, las costillas y los huesos ilíacos.

Las células formadas en la médula ósea acceden a la circulación sistémica a través de una red de sinusoides sanguíneos que conforman una estructura trabecular característica propia de la médula ósea roja (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024). Con el envejecimiento, una proporción importante del tejido medular es reemplazada por tejido adiposo, dando origen a la denominada médula amarilla.

La célula madre hematopoyética, también conocida como célula madre pluripotencial o *stem cell*, es el precursor común de las distintas líneas celulares sanguíneas. Además, participa en procesos de regeneración tisular. Estas células se identifican por la expresión de marcadores como c-Kit, CD34+, CD90+ y CD38+, y por la falta de expresión de marcadores de linaje específico (Lin–), lo que permite distinguirlas de células ya diferenciadas y especializadas.

Durante su división, las células madre experimentan un proceso denominado división asimétrica, mediante el cual una de las células hijas mantiene las propiedades de

célula madre, mientras que la otra inicia su proceso de diferenciación. De esta forma se originan dos grandes líneas progenitoras:

- Progenitor mieloide–linfoide común: da origen a linfocitos B y T, así como a algunas células mieloides.
- Progenitor mieloide–megacariocítico–eritroide: genera eritrocitos, megacariocitos, células granulocíticas como neutrófilos, eosinófilos y basófilos, además de monocitos, de los cuales derivan también las células dendríticas (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024).

El proceso de proliferación y diferenciación de estas células se encuentra regulado por citocinas y factores estimuladores de colonias (CSF), producidos por células del estroma medular y macrófagos. Además, linfocitos T activados y macrófagos estimulados contribuyen a este proceso, especialmente durante respuestas inmunitarias, favoreciendo la reposición de leucocitos (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024).

Timo

El timo es un órgano bilobulado situado en el mediastino anterior, cuya función esencial consiste en la maduración y diferenciación de los linfocitos T. Está rodeado por una cápsula de tejido fibroso que se proyecta hacia el interior formando tabiques llamados trabéculas, los cuales subdividen el órgano en múltiples lobulillos.

Estructuralmente, el timo presenta dos regiones bien definidas:

- **Corteza:** rica en timocitos (linfocitos T inmaduros), donde inicia su proceso de maduración.
- **Médula:** contiene menor cantidad de timocitos, predominando linfocitos T maduros y estructuras características llamadas corpúsculos de Hassall, formados por células epiteliales organizadas en capas concéntricas.

En todo el órgano se distribuye una compleja red tridimensional de células del estroma, que incluye células epiteliales, macrófagos y células dendríticas. Estas células proporcionan soporte estructural y generan señales indispensables para la diferenciación y maduración de los linfocitos T (Figura N.º 2.5).

Las células epiteliales corticales secretan interleucina 7 (IL-7), una citoquina fundamental en el desarrollo de los linfocitos T. Por su parte, las células epiteliales medulares participan en la presentación de antígenos durante el proceso de selección de los linfocitos T.

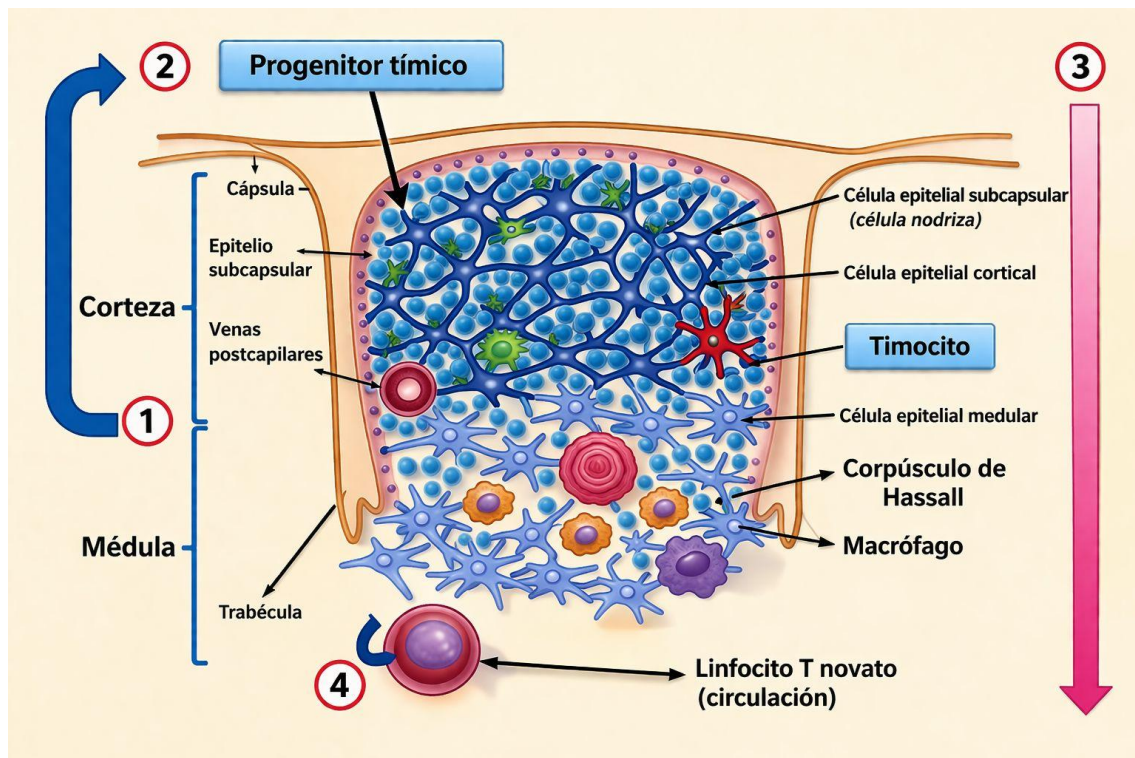
El timo presenta una vascularización abundante, y los linfocitos T maduros abandonan el órgano a través de la circulación sanguínea para distribuirse hacia los órganos linfoides periféricos. No obstante, aproximadamente el 95% de los timocitos no alcanzan la madurez y son eliminados por apoptosis.

La relevancia del timo es evidente, ya que su ausencia, ya sea por extirpación quirúrgica o por trastornos congénitos como el síndrome de Di George, se relaciona con una notable disminución de linfocitos T y de la inmunidad celular, aumentando la susceptibilidad a infecciones (Lamas et al., 2024; Su et al., 2024).

Con la edad, el timo sufre un proceso de involución. Su tamaño máximo se alcanza durante la pubertad, tras lo cual disminuye progresivamente y es reemplazado por tejido adiposo. En la vida adulta, su peso puede reducirse considerablemente y su capacidad funcional disminuye, reflejándose en una menor producción de linfocitos T: aproximadamente un 20% en la tercera década de vida y cerca del 2% en la sexta década en comparación con los niveles neonatales. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024). (Figura N.º 2.6).

Figura 2.6

Esquema de un corte transversal del Tímo

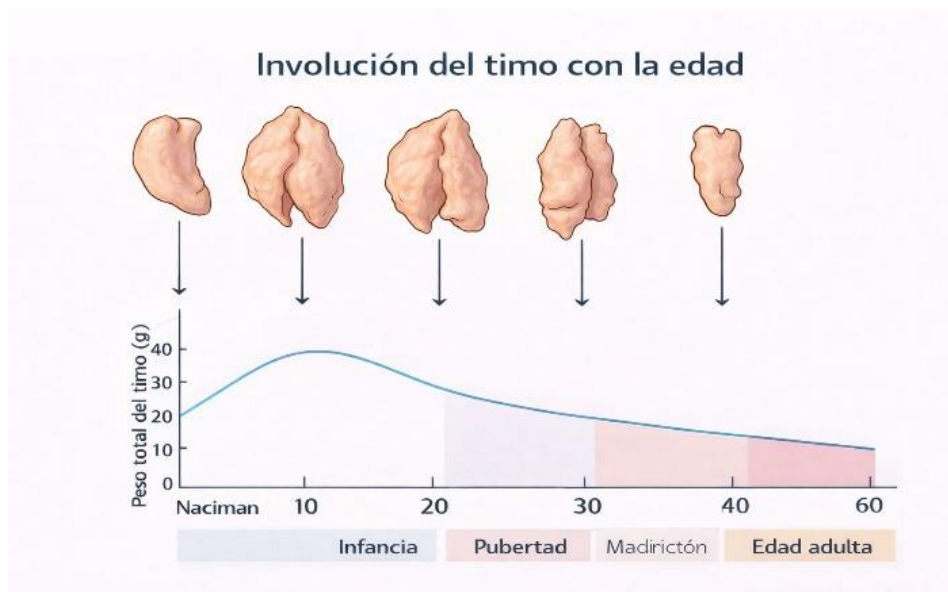


Fuente: Adaptado de Medicine Online. Componentes celulares y organización tisular del timo. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-componentes-celulares-organizacion-tisular-del-articulo-S030454121630323>

La corteza tímica está repleta de timocitos inmaduros que están en plena proliferación y pasando por procesos de selección. Por otro lado, la médula tímica tiene una menor cantidad de timocitos y se distingue por los corpúsculos de Hassall, que son estructuras concéntricas formadas por células epiteliales. En esta área, los timocitos se relacionan con varios tipos de células, como las epiteliales corticales y medulares, macrófagos y células dendríticas, que juegan un papel crucial en la maduración y selección de los linfocitos T.

Figura 2.7

Cambios del timo con la edad.



Fuente: Adaptado de Kuby J. *Inmunología*. 8.ª ed. W.H. Freeman; 2013.

El tamaño, la celularidad y la funcionalidad del timo disminuyen progresivamente desde la pubertad, y en la edad adulta el órgano presenta características de atrofia.

Órganos linfoides secundarios

Bazo

El bazo es un órgano sólido localizado en el hipocondrio izquierdo, con forma ovoide, aproximadamente 12,5 cm de longitud y un peso cercano a 150 gramos en el adulto. Se encuentra rodeado por una cápsula fibrosa que se proyecta hacia el interior formando trabéculas de sostén. Su parénquima se organiza en dos regiones funcionales principales: la pulpa roja y la pulpa blanca (Figura N.º 2.7).

Pulpa roja. – Se caracteriza por su abundante contenido de eritrocitos y la presencia de sinusoides vasculares y macrófagos. En esta región ocurre la depuración de la sangre, ya que los macrófagos fagocitan eritrocitos envejecidos o dañados, así como restos celulares, pigmentos provenientes de la degradación de la hemoglobina y microorganismos opsonizados.

Pulpa blanca. – Está formada principalmente por tejido linfóide con abundancia de linfocitos organizados en folículos linfoides (nódulos). Estos se disponen alrededor de las arterias centrales, generando una estructura denominada vaina linfóide periarteriolar, en la cual predominan los linfocitos T.

A diferencia de otros órganos linfoides, el bazo no recibe linfa a través de vasos linfáticos aferentes. Los antígenos y linfocitos acceden a él mediante la circulación sanguínea, ingresando por la arteria esplénica a través del hilio. En su interior, esta arteria se ramifica formando vasos que desembocan en los sinusoides.

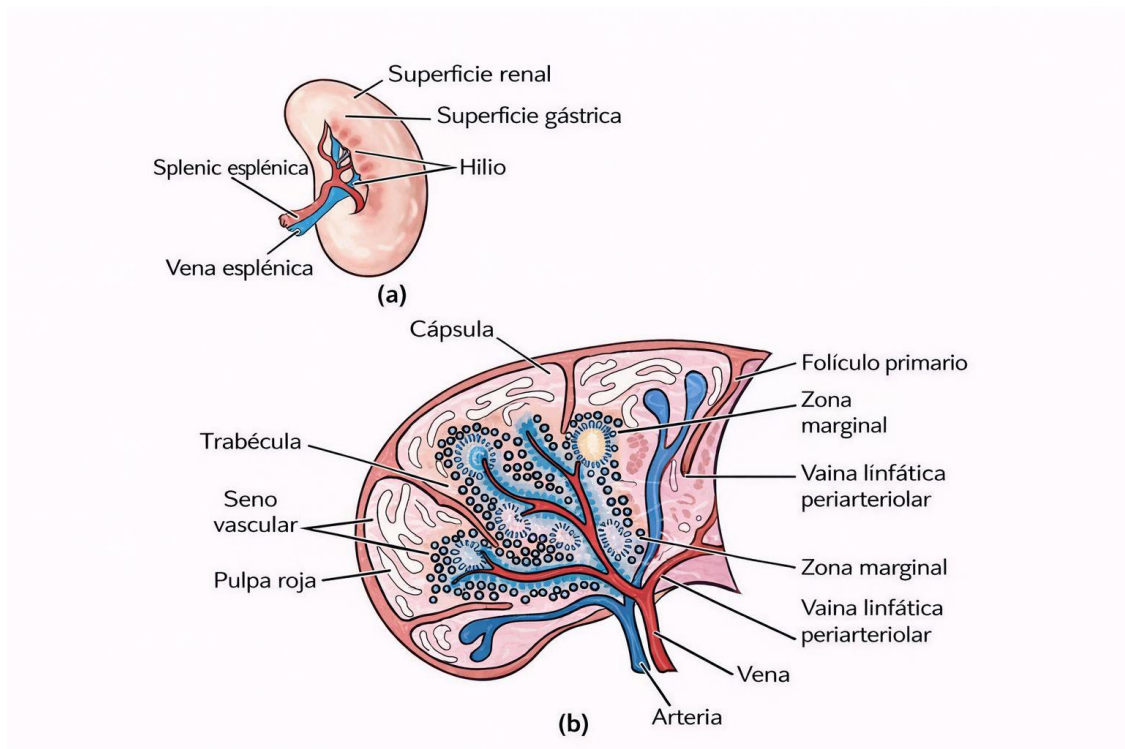
Las ramas de las arterias centrales atraviesan la pulpa blanca y llegan a una región denominada seno marginal, delimitada por la zona marginal, la cual contiene macrófagos especializados y linfocitos B. Esta zona representa el límite funcional entre la pulpa roja y la pulpa blanca. Los folículos ricos en linfocitos B se ubican entre esta zona marginal y la vaina periarteriolar, configurando una organización comparable a la de los ganglios linfáticos, donde también se diferencian áreas específicas para linfocitos T y B.

Los linfocitos B presentes en la zona marginal poseen características funcionales particulares y una menor diversidad en el reconocimiento antigénico en comparación con aquellos ubicados en los folículos linfoides.

En conjunto, el bazo cumple funciones esenciales como la eliminación de células sanguíneas envejecidas o alteradas, la depuración de inmunocomplejos y microorganismos presentes en la sangre, así como la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa frente a antígenos circulantes (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024).

Figura 2.8

Esquema de la estructura del Bazo



Fuente: Adaptado de *Organs of Immune System*.

La estructura externa del Bazo, b) corte transversal donde se observa la arteria y vena esplénicas perforando la cápsula a través del hilio. Los sinusoides están rodeados de la pulpa roja, mientras que la pulpa blanca forma la Vaina linfoidea periarteriolar (PALS), la misma que es rica en linfocitos T.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son órganos linfoides secundarios, encapsulados y altamente vascularizados, con forma similar a una habichuela. Su función principal es iniciar y coordinar las respuestas inmunitarias adaptativas frente a antígenos que provienen de los tejidos y son transportados a través de la linfa.

Estructuralmente, se encuentran delimitados por una cápsula de tejido conectivo fibroso. Inmediatamente por debajo de esta cápsula se dispone una red de células reticulares, sostenida por fibras colágenas y matriz extracelular, que proporciona soporte al tejido. En su interior contienen linfa y una compleja red celular formada por linfocitos, macrófagos y células dendríticas.

En el organismo humano existen aproximadamente 500 ganglios linfáticos distribuidos a lo largo de la red linfática, especialmente en los puntos donde convergen

los vasos linfáticos. Estos vasos son los encargados de captar antígenos en los tejidos periféricos y transportarlos hacia los ganglios para su procesamiento.

Desde el punto de vista histológico, los ganglios linfáticos se organizan en tres regiones principales: corteza, paracorteza y médula (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024) (Figura N.º 2.8).

Corteza

Es la zona más externa y contiene principalmente linfocitos B, así como macrófagos y células dendríticas foliculares. En esta región se forman los folículos linfoides primarios, que tras la exposición a un antígeno aumentan de tamaño en un periodo de 4 a 6 días y se transforman en folículos secundarios. Estos presentan un centro germinal, donde se distinguen dos áreas: una zona oscura rica en linfocitos B en proliferación (centroblastos) y una zona clara compuesta por células en proceso de diferenciación (centrocitos).

Paracorteza

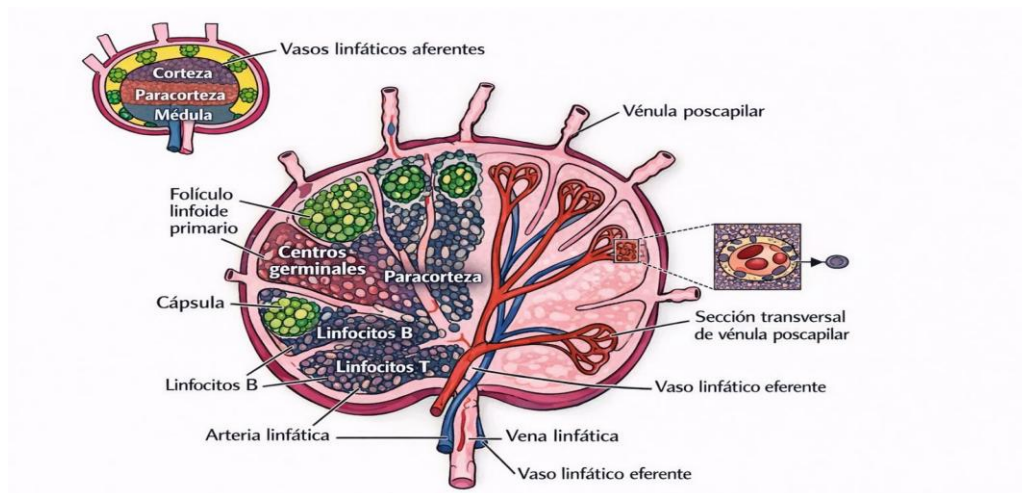
Corresponde a la región intermedia y está constituida principalmente por linfocitos T y células dendríticas. Estas últimas provienen de los tejidos periféricos y expresan altos niveles de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II), lo que les permite actuar como células presentadoras de antígenos (APC). En esta zona, los antígenos que llegan a través de la linfa son captados, procesados y presentados a los linfocitos T colaboradores, lo que desencadena su activación. Asimismo, se considera que en esta región también puede iniciarse la activación de linfocitos B.

Médula

Corresponde a la región más profunda del ganglio y presenta una menor concentración de linfocitos. Predominan las células plasmáticas, responsables de la producción de anticuerpos. Algunas de estas células derivadas de los centros germinales pueden migrar posteriormente hacia la médula ósea, donde continúan su función secretora.

Figura 2.9

Estructura de un ganglio linfático



Fuente: Adaptado de *Organs of Immune System*. Disponible en:
<https://www.egyankosh.ac.in/bitstream/123456789/77424/1/Unit-4.pdf>

a) Regiones del ganglio linfático: corteza, paracorteza y médula. b) En el lado izquierdo se muestra la disposición del retículo y de los linfocitos en las distintas regiones del ganglio linfático. En la corteza y paracorteza se evidencian macrófagos y células dendríticas. En la paracorteza se concentran los linfocitos T, mientras que en la corteza los linfocitos B se organizan en folículos y centros germinales; en la médula predominan las células plasmáticas. c) En el lado derecho se observan arterias y venas junto con vasos capilares o vénulas especializadas (HEV).

Activación de los linfocitos en los ganglios

La linfa ingresa a los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos aferentes y se distribuye en un inicio en el seno subcapsular o marginal. Posteriormente, fluye hacia los senos medulares y finalmente abandona el ganglio a través de los vasos linfáticos eferentes.

El líquido linfático que sale de los ganglios presenta una elevada concentración de linfocitos. Este aumento se debe, en parte, a la proliferación celular que ocurre dentro del ganglio tras el reconocimiento de antígenos. Sin embargo, una proporción importante de estos linfocitos proviene de la circulación sanguínea.

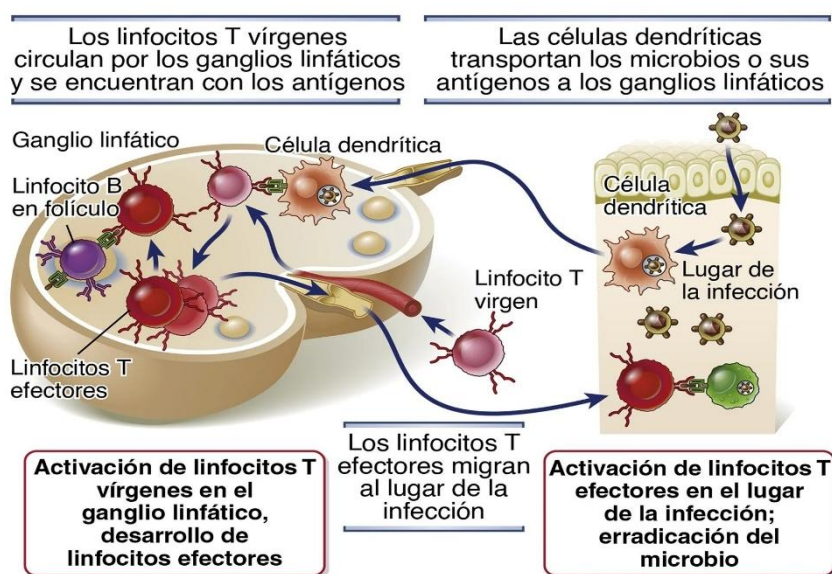
Los linfocitos circulantes acceden al ganglio a través de vénulas especializadas denominadas vénulas endoteliales altas (HEV), caracterizadas por un endotelio engrosado compuesto por células cúbicas. A través de un proceso de extravasación, los linfocitos atraviesan este endotelio para incorporarse al tejido ganglionar.

Cuando un antígeno es reconocido dentro del ganglio, se desencadena una intensa respuesta inmunitaria que incrementa notablemente el reclutamiento y la migración de linfocitos, pudiendo aumentar hasta diez veces su flujo hacia el ganglio. Este fenómeno se evidencia clínicamente como un incremento del tamaño del ganglio linfático (adenomegalia) (Danieli et al., 2024; Lamas et al., 2024; Su et al., 2024).

El proceso de activación y diferenciación de los linfocitos en los ganglios linfáticos se representa en la Figura N.º 2.9.

Figura 2.10

Pasos de activación de linfocitos.



Fuente: Adaptado de: Elsevier Connect. Activación de los linfocitos T: secuencia de acontecimientos. **Disponible en:** <https://www.elsevier.com/es-es/connect/activacion-de-los-linfocitos-t-secuencia-de-acontecimientos>

Los linfocitos T vírgenes y los linfocitos B inmaduros salen desde sus órganos de origen hacia los órganos linfoides secundarios. En ellos, los linfocitos B completan su maduración. Los linfocitos B y T vírgenes al activarse por la unión con los antígenos, se diferencian en linfocitos efectores y de memoria.

MALT (Tejidos linfoides asociados a mucosas). - El tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) corresponde a un conjunto de estructuras linfoides secundarias organizadas que actúan como primera línea de defensa en las superficies mucosas de los sistemas respiratorio, digestivo y genitourinario, las cuales representan las principales vías de entrada de microorganismos al organismo.

Dependiendo de su localización, el MALT recibe diferentes denominaciones: el tejido asociado a la mucosa respiratoria se conoce como tejido linfoide bronquial (BALT), mientras que el presente en el sistema digestivo se denomina tejido linfoide intestinal (GALT).

El MALT puede presentarse de dos formas: como tejido difuso, poco organizado, distribuido en la lámina propia de las mucosas, o como estructuras altamente organizadas, como las placas de Peyer (Figura N.º 2.10), localizadas en la submucosa intestinal y que pueden extenderse hasta la capa muscular. Cada una de estas placas contiene múltiples folículos linfoides, los cuales, tras la estimulación antigénica, pueden evolucionar de folículos primarios a secundarios con centros germinales activos.

En la mucosa intestinal, las células inmunitarias se distribuyen de manera específica. En el epitelio se encuentran principalmente linfocitos T denominados linfocitos intraepiteliales, mientras que en la lámina propia predominan linfocitos B, células plasmáticas, linfocitos T colaboradores activados y macrófagos.

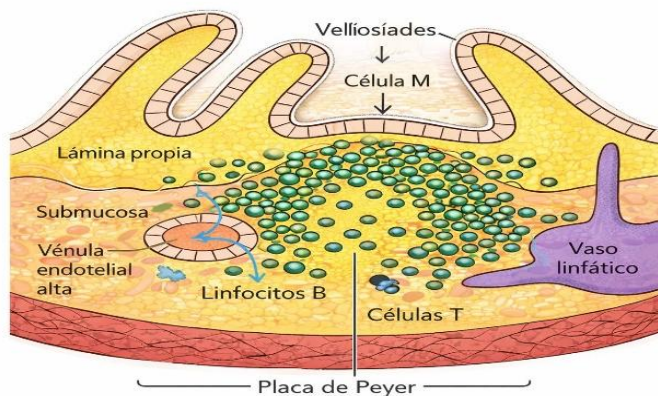
Las células epiteliales cumplen una función activa en la respuesta inmunitaria, al facilitar el transporte de antígenos desde la luz de las mucosas hacia el tejido linfoide subyacente. Esta función es realizada por células especializadas denominadas células M (Figura N.º 2.11), que se caracterizan por su forma aplanada, ausencia de microvellosidades y la presencia de invaginaciones profundas en su membrana basolateral.

Las células capturan antígenos mediante endocitosis y los transportan en vesículas desde la superficie luminal hasta su región basal, donde se encuentran linfocitos y células presentadoras de antígeno, especialmente células dendríticas. Este proceso permite la activación de los linfocitos B, que posteriormente se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos, principalmente inmunoglobulina A (IgA), esencial en la defensa de las mucosas frente a infecciones (Lamas et al., 2024; Su et al., 2024).

Cabe destacar que el MALT posee una elevada actividad inmunológica, albergando una cantidad de células plasmáticas productoras de anticuerpos superior a la presente en otros órganos linfoides como el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea en conjunto. Estructuras como las amígdalas y el apéndice cecal también forman parte de este sistema.

Figura 2.11

Esquema de un corte transversal de la mucosa intestinal

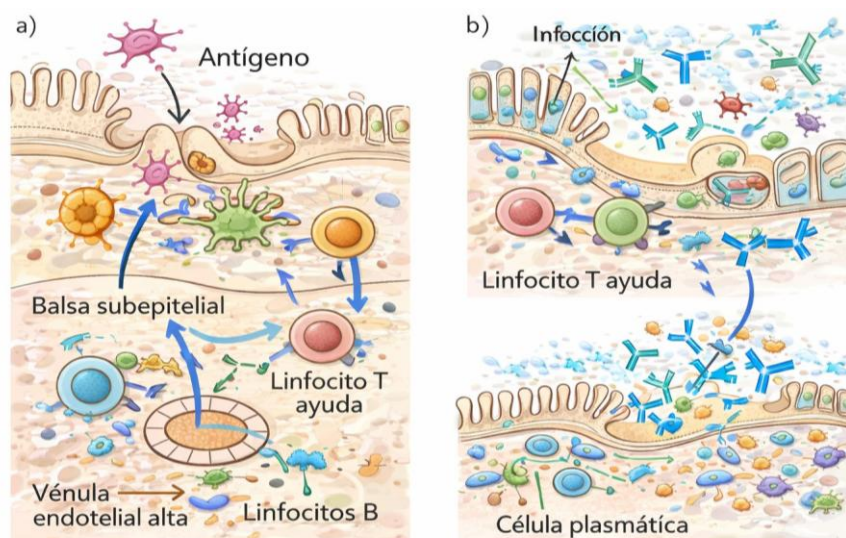


Fuente: Adaptado de Repasky EA. *Microbiome and Shaping of the Immune Response*. Roswell Park Comprehensive Cancer Center; 2017.

Se observa un folículo de nódulos linfoides conocido como placa de Peyer a nivel de la submucosa

Figura 2.12

Estructura de células M y producción de IgA en sitios inductores.



Fuente: Adaptado de Repasky EA. Microbiome and Shaping of the Immune Response. Roswell Park Comprehensive Cancer Center; 2017.

Las células M del epitelio intestinal capturan antígenos presentes en la luz intestinal y los transportan hacia el tejido linfoide subyacente, donde interactúan con células dendríticas, linfocitos B y linfocitos T para iniciar la respuesta inmunitaria.

Circulación y migración de los leucocitos

El sistema inmunitario funciona como una red altamente organizada de vigilancia continua, encargada de proteger al organismo frente a una amplia variedad de agentes agresores. En este sistema, células y moléculas circulan de manera constante a través de la sangre y la linfa, permitiendo la detección temprana de microorganismos patógenos. Cuando se identifica una amenaza, se activan señales que inducen el desplazamiento coordinado de las células inmunitarias hacia los tejidos afectados. En este proceso, la inmunidad innata actúa de manera inmediata como primera barrera defensiva, mientras que la inmunidad adaptativa interviene posteriormente, proporcionando una protección más específica y prolongada.

La movilización de los leucocitos hacia los sitios de infección está regulada por una serie de señales moleculares que determinan tanto el tipo de célula que debe migrar como la secuencia en la que lo hace. Asimismo, existen moléculas que guían a estas células hacia el lugar exacto donde deben adherirse para ejercer su función. En términos generales, este proceso cumple tres funciones esenciales:

1. Transporte de neutrófilos y monocitos desde la circulación hacia los tejidos lesionados, donde participan en la fagocitosis y en los mecanismos de reparación.
2. Migración de linfocitos desde la médula ósea o el timo hacia los órganos linfoides secundarios, donde reconocen antígenos y se diferencian en células efectoras.
3. Desplazamiento de células efectoras desde los órganos linfoides secundarios hacia los sitios de infección, donde llevan a cabo su acción protectora.

En los proceso ocurre cuando los macrófagos detectan un agente patógeno en un tejido. Tras su eliminación, liberan fragmentos antigénicos que estimulan la respuesta inmunitaria, además de secretar quimiocinas que atraen neutrófilos y monocitos al sitio de infección. De forma simultánea, se liberan citocinas que activan a los mastocitos,

induciendo su degranulación y la liberación de histamina, así como la activación del sistema del complemento. Estos eventos desencadenan la respuesta inflamatoria, caracterizada por signos clínicos como dolor, calor, enrojecimiento y aumento de volumen.

Durante la migración leucocitaria se distinguen diferentes etapas:

- **Migración o reclutamiento:** desplazamiento general de los leucocitos desde la circulación sanguínea hacia los tejidos.
- **Alojamiento:** direccionamiento específico de las células hacia un tejido o zona lesionada.
- **Recirculación:** capacidad de los linfocitos para desplazarse entre los órganos linfoides secundarios y la circulación de forma continua.
- **Inflamación:** proceso que implica el reclutamiento de leucocitos y proteínas plasmáticas hacia los sitios de infección o lesión, pudiendo generar daño tisular asociado a diversas enfermedades (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024).

Moléculas de adhesión en leucocitos y células endoteliales implicadas en el reclutamiento de los leucocitos

Moléculas de adhesión celular

Una vez que los leucocitos han sido movilizados desde la circulación sanguínea, es crucial que logren establecer contacto con el endotelio vascular. Esto les permitirá atravesarlo a través del proceso de extravasación y dirigirse hacia los tejidos inflamados o a los órganos linfoides periféricos, donde cumplirán su función. Este proceso de adhesión celular se lleva a cabo gracias a la interacción entre moléculas especializadas que se encuentran en la membrana de los leucocitos y en las células endoteliales. Estas moléculas varían según el tipo celular, lo que facilita una migración selectiva hacia tejidos específicos.

De las moléculas, conocidas como moléculas de adhesión celular (CAMs, por sus siglas en inglés), son glucoproteínas de membrana que juegan un papel fundamental en las interacciones entre células y entre células y la matriz extracelular. Desde un punto de vista estructural, cuentan con tres dominios bien definidos: un dominio extracelular que

se encarga del reconocimiento y la unión con ligandos específicos, un dominio transmembrana que las ancla a la membrana celular, y un dominio intracelular que participa en la transducción de señales.

Las CAMs interactúan con sus ligandos correspondientes, se producen cambios conformacionales que afectan tanto el citoesqueleto como la actividad celular, generando respuestas que pueden ser fisiológicas o patológicas. Estas modificaciones son clave para regular procesos como la adhesión, migración y activación celular dentro del sistema inmunitario (Zheng et al., 2024; Li et al., 2024).

Hoy en día, se reconocen seis familias principales de moléculas de adhesión: selectinas, mucinas, integrinas, moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas (ICAMs), JAMs y cadherinas..

Selectinas

Las selectinas son glucoproteínas de membrana que intervienen en las etapas iniciales del proceso de adhesión leucocitaria. Se caracterizan por poseer un dominio tipo lectina que les permite unirse a carbohidratos presentes en la superficie de otras células, facilitando interacciones débiles y transitorias que permiten el rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio vascular.

Los principales tipos de selectinas son:

- **Selectina L (CD62L):** se expresa en los leucocitos y participa en su direccionamiento hacia sitios específicos mediante la interacción con moléculas denominadas adresinas.
- **Selectina P (CD62P):** se encuentra almacenada en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y en los gránulos de las plaquetas. Ante estímulos como la histamina liberada por mastocitos o la trombina generada durante la coagulación, es rápidamente transportada hacia la superficie celular.
- **Selectina E (CD62E):** se sintetiza y expresa en el endotelio tras la estimulación por citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF e interferones, así como por componentes bacterianos como el lipopolisacárido.

La interacción entre estas selectinas y sus ligandos facilita el acercamiento progresivo de leucocitos como neutrófilos, monocitos y eosinófilos hacia el endotelio. Este proceso es mediado por estructuras ricas en ácido siálico, como el antígeno Lewis X, ubicadas en la membrana de dichas células.

Mucinas

Las mucinas corresponden a un conjunto de glucoproteínas transmembrana altamente glicosiladas, ricas en residuos de serina y treonina. Actúan como ligandos de las selectinas mediante estructuras que contienen ácido siálico y carbohidratos sulfatados.

Entre las mucinas más relevantes se encuentran:

- CD34 y GlyCAM-1: presentes en células endoteliales, participan en la interacción con la selectina L de los leucocitos.
- PSGL-1: Se presente en neutrófilos, se une a selectinas E y P en condiciones de inflamación.

En las interacciones son fundamentales para el proceso de rodamiento y direccionamiento leucocitario.

Integrinas

Las integrinas son glucoproteínas heterodiméricas formadas por dos subunidades (alfa y beta) unidas de manera no covalente. Se localizan en la membrana de los leucocitos y participan en la adhesión firme al endotelio, así como en la interacción con la matriz extracelular.

Existen múltiples tipos de integrinas, pero en el sistema inmunitario destacan principalmente:

- **LFA-1 (antígeno asociado a la función del leucocito):** presente en neutrófilos y linfocitos, se une a ICAM-1 facilitando la adhesión celular.
- **VLA-4 (antígeno de expresión tardía):** Se encuentra en linfocitos activados y establece unión con VCAM-1.

Una característica importante de las integrinas es su capacidad de activarse en respuesta a señales intracelulares, aumentando rápidamente su afinidad por los ligandos. Este fenómeno ocurre cuando los leucocitos interactúan con quimiocinas o cuando los linfocitos reconocen antígenos específicos.

ICAMs (Moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas)

Las ICAMs son proteínas de adhesión con una estructura similar a las inmunoglobulinas, compuestas por dominios formados por cadenas beta plegadas estabilizadas por puentes disulfuro. Se localizan principalmente en el endotelio vascular y en diversas células inmunitarias.

Entre las principales se encuentran:

- **ICAM-1 (CD54):** inducida por citocinas, desempeña un papel fundamental en la adhesión leucocitaria.
- **ICAM-2 (CD102):** se expresa de manera constitutiva en el endotelio y en linfocitos.
- **ICAM-3 (CD50):** presente en linfocitos.
- **VCAM-1 (CD106):** se expresa en el endotelio activado y se une a la integrina VLA-4 de los linfocitos.

Las moléculas permiten la adhesión firme de los leucocitos al endotelio y favorecen su desplazamiento hacia los tejidos. Sus interacciones pueden ser de tipo homofílico o heterofílico, dependiendo de los ligandos involucrados, y participan en múltiples procesos inmunológicos (Zheng et al., 2024).

JAMs

Las moléculas de adhesión de unión, conocidas como JAMs, son componentes clave de las uniones estrechas que se forman entre las células endoteliales. Su función principal es asegurar que la barrera vascular se mantenga intacta y regular el paso de leucocitos hacia los tejidos.

En condiciones normales, estas moléculas restringen la migración celular; sin embargo, durante episodios inflamatorios, facilitan la salida de leucocitos. Hasta ahora, se han identificado principalmente dos tipos: JAM-1 y JAM-2.

Cadherinas

Las cadherinas son glucoproteínas dependientes de calcio que cumplen una función esencial en la cohesión celular y en la conservación de la arquitectura tisular.

Se clasifican en:

- **Cadherina E:** localizada en el endotelio, controla el paso de leucocitos a través de la pared vascular.
- **Cadherina N:** presente en tejidos nervioso y muscular, importante para la función celular.
- **Cadherina P:** relacionada con estructuras placentarias.

Alteraciones en la expresión de estas moléculas pueden favorecer procesos patológicos como inflamación crónica o diseminación tumoral, al comprometer la adhesión celular. (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024)

Endotelio

El endotelio corresponde a una capa de células que recubre la superficie interna de los vasos sanguíneos, constituyendo una barrera funcional entre la sangre circulante y los tejidos. La estructura de las células endoteliales depende del tipo y calibre del vaso, ya sea arteria, vena o capilar, lo que refleja su adaptación a distintas funciones fisiológicas.

En los capilares venosos proximales, se pueden identificar tres componentes celulares principales:

- Una capa continua de células endoteliales que presentan moléculas como HLA-I y HLA-II, las cuales participan en el reconocimiento de estructuras propias y extrañas;
- podocitos dispuestos de forma discontinua sobre el endotelio; y
- una capa externa constituida por células musculares lisas que brindan soporte estructural.

Por otra parte, el endotelio de las vénulas poscapilares presenta propiedades particulares, ya que posee una estructura cúbica sencilla, lo que lo diferencia del endotelio plano hallado en otras regiones de los vasos sanguíneos. Como se mencionó previamente, las células del endotelio están interconectadas mediante moléculas de adherencia como las JAMs y las cadherinas, las cuales aseguran la integridad de la barrera vascular y previenen el paso incontrolado de células y líquidos bajo condiciones normales. No obstante, cuando se identifica un patógeno o hay daño en los tejidos, estas conexiones se ven modificadas, permitiendo que los leucocitos se desplacen hacia los tejidos.

En circunstancias habituales, el endotelio no facilita la adhesión de leucocitos, aunque puede mostrar ciertas moléculas como las selectinas E y P, así como ICAM-2. Al ser activado por señales inflamatorias, se incrementa la expresión de moléculas como ICAM-1 y VCAM, lo que ayuda en la adhesión firme y el movimiento de los leucocitos hacia el área dañada (Zheng et al. , 2024; Lamas et al. , 2024).

Funciones del endotelio

El endotelio vascular cumple múltiples funciones esenciales para el mantenimiento de la homeostasis y la respuesta inmunitaria, entre las que destacan:

1. Actuar como una barrera física que separa la sangre de los tejidos.
2. Permitir que se realice el intercambio de gases.
3. Facilitar el transporte de nutrientes y la eliminación de los productos de desecho del metabolismo.
4. Secretar citocinas y quimiocinas que regulan la actividad de los leucocitos en circulación.
5. Promover la migración de células inmunitarias desde la sangre hacia los tejidos.
6. Mantener la fluidez de la sangre en condiciones normales.
7. Participar en el inicio del proceso de coagulación cuando hay una lesión en los vasos.

8. Regular la fibrinólisis, ayudando a disolver el coágulo una vez que se ha reparado el daño.
9. Producir sustancias que tienen efectos tanto vasodilatadores como vasoconstrictores.
10. Contribuir a la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).
11. Participar en los procesos de reparación de tejidos y cicatrización.

Quimioquinas y sus receptores

Las quimiocinas son proteínas de bajo peso molecular que pertenecen a la familia de las citocinas y están formadas por aproximadamente 90 a 130 aminoácidos. Su función principal consiste en controlar el desplazamiento de los leucocitos, actuando como mediadores que inician y dirigen la migración celular desde la sangre hacia los tejidos. Además, son fundamentales para la activación de estas células en los procesos de adhesión al endotelio y quimiotaxis.

El término "quimiocina" se origina de su habilidad para atraer células a lugares específicos, potenciando la acción de otros mediadores como las proteínas del sistema del complemento (C3a, C5a) y el leucotrieno B₄. Algunas quimiocinas están más relacionadas con procesos inflamatorios, mientras que otras desempeñan roles vinculados al equilibrio interno del organismo y al desarrollo del sistema inmunológico. También existen quimiocinas que se expresan continuamente en órganos linfoides y tejidos periféricos, como en la piel, donde regulan la migración fisiológica de los leucocitos (Zheng et al. , 2024; Lamas et al. , 2024).).

Estructura, producción y receptores de las quimioquinas

Hasta la actualidad se han identificado cerca de 50 quimiocinas, las cuales se agrupan en cuatro familias según su número y la disposición de los residuos de cisteína en su estructura.

a. Familia CC (β):

Presenta dos residuos de cisteína contiguos (C–C) e incluye desde CCL1 hasta CCL28.

b. Familia CXC (α):

En el posee dos cisteínas separadas por un aminoácido (C–X–C) y comprende alrededor de 13 miembros.

c) Familia XCL:

Contiene una sola cisteína, con únicamente dos representantes (XCL1 y XCL2).

d) Familia CX3CL:

Presenta dos cisteínas separadas por tres aminoácidos, con un solo miembro descrito.

Imagina dos cisteínas que están separadas por tres aminoácidos, pero solo una de ellas está siendo descrita. Al principio, la forma en que se nombraban las quimioquinas dependía de su función o del orden en que se habían descubierto. Hoy en día, contamos con una clasificación estandarizada que tiene en cuenta tanto su estructura como el tipo de receptor al que se unen, aunque todavía hay algunas excepciones a esta regla.

Los receptores de quimiocinas pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), que se caracterizan por tener siete dominios transmembrana. Hasta ahora, se han identificado alrededor de 18 receptores diferentes. Algunos de ellos se expresan de manera continua y ayudan a regular el tránsito normal de los leucocitos, mientras que otros se activan durante procesos inflamatorios y juegan un papel crucial en la migración en situaciones patológicas.

Dentro de las principales familias de receptores se encuentran:

- **CCR (receptores de quimiocinas CC):** alrededor de 10 tipos (CCR1–CCR10).
- **CXCR (receptores de quimiocinas CXC):** aproximadamente 6 tipos (CXCR1–CXCR6).
- **CX3CR1:** receptor específico para la quimiocina CX3CL1.

La comunicación entre quimiocinas y sus receptores activa rutas intracelulares mediadas por GTP (guanosina trifosfato), lo cual provoca reacciones celulares como migración, adhesión y activación de leucocitos.

Desde el punto de vista funcional, las quimiocinas de la familia CXC se involucran principalmente en la atracción de neutrófilos, mientras que las de la familia CC regulan la migración de monocitos. Asimismo, ambas familias también participan en la atracción de linfocitos. Estas moléculas son generadas por diferentes tipos de células, que incluyen leucocitos, células endoteliales, células epiteliales, fibroblastos y linfocitos T activados, siendo estos últimos un fuente significativa de quimiocinas tipo CC.

La producción de quimiocinas se activa cuando los receptores del sistema inmune innato identifican la presencia de patógenos, así como por la influencia de citocinas proinflamatorias como TNF, IL-1 e IL-17. La combinación concreta de quimiocinas y sus receptores en diversos tipos de células establece patrones específicos para la migración de leucocitos.

Un caso significativo es el de los receptores CCR5 y CXCR4, que actúan como correceptores para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De modo similar, las alteraciones en la expresión o en la interacción de las quimiocinas y sus receptores pueden causar una migración inadecuada de leucocitos hacia tejidos sanos, lo que contribuye a la aparición de enfermedades autoinmunes.

Ciertos microorganismos, como el VIH o *Plasmodium vivax*, han desarrollado estrategias para eludir la respuesta inmunitaria, utilizando estos receptores como vías para ingresar a las células y bloqueando o aprovechando su función normal.

Dada la relevancia de estas interacciones, se han creado enfoques terapéuticos diseñados para regular la actividad de las quimiocinas y sus receptores. Entre ellos se encuentran medicamentos aprobados como Maraviroc, que inhibe el receptor CCR5, y Plerixafor, que actúa sobre CXCR4, los cuales se utilizan en el manejo de infecciones virales y en otros contextos clínicos (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Zhang et al., 2024).

Acciones biológicas de las quimioquinas

Las quimiocinas son moléculas que se producen en diferentes tipos de células como respuesta a estímulos externos, especialmente durante procesos inflamatorios. Sin embargo, también pueden secretarse de manera constante para ayudar a mantener la organización y el funcionamiento normal de los tejidos. Las funciones biológicas de las

quimiocinas varían según el contexto en el que se liberan, el tipo de receptor al que se unen y las células que participan en su producción (Zhang et al., 2024).

Entre las acciones más destacadas de las quimiocinas se encuentran: el aumento de la adhesión de los leucocitos al endotelio, la estimulación del movimiento dirigido de los leucocitos (quimiotaxis) y el traslado de células dendríticas desde los tejidos hacia los ganglios linfáticos.

En cuanto al aumento de la adhesión leucocitaria al endotelio, durante las respuestas inflamatorias, las quimiocinas juegan un papel crucial en el reclutamiento de leucocitos. Trabajan en conjunto con las moléculas de adhesión celular para regular la respuesta inflamatoria. Estas moléculas, que son producidas por los tejidos afectados, se adhieren a proteoglucanos como el sulfato de heparán que se encuentran en el endotelio de las vénulas poscapilares, lo que facilita la interacción con los leucocitos que circulan en la sangre.

Los leucocitos entran en contacto con estas quimioquinas, se activan sus receptores, lo que genera señales intracelulares que aumentan la afinidad de las integrinas. Este cambio permite que los leucocitos se adhieran firmemente al endotelio, lo que les permite luego atravesar el vaso sanguíneo y moverse hacia el espacio extravascular para cumplir con su función. Incremento de la adhesión leucocitaria al endotelio

Estimulación de la movilidad dirigida (quimiotaxia)

Las quimioquinas liberadas en los tejidos lesionados crean gradientes de concentración que guían el desplazamiento de los leucocitos. Este movimiento dirigido, conocido como quimiotaxia o quimiosíntesis, permite que las células inmunitarias migren hacia las zonas donde la concentración de quimioquinas es mayor, es decir, hacia los sitios de infección o daño tisular.

De esta manera, las quimioquinas no solo atraen a los leucocitos, sino que también orientan su desplazamiento, asegurando que la respuesta inmunitaria se concentre en el lugar donde es necesaria.

Migración de células dendríticas hacia los ganglios linfáticos

Cuando un patógeno invade los tejidos periféricos, las células dendríticas se activan y capturan el antígeno. Posteriormente, migran hacia los ganglios linfáticos para presentar dicho antígeno a los linfocitos T e iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa.

Este proceso migratorio está mediado principalmente por el receptor CCR7, cuya expresión aumenta cuando la célula dendrítica reconoce un antígeno. Este receptor interactúa con quimiocinas producidas por el endotelio de los vasos linfáticos, lo que dirige el desplazamiento de las células dendríticas hacia estos vasos y, finalmente, hacia los ganglios linfáticos.

Una vez dentro del ganglio, las quimiocinas presentes en las zonas interfoliculares atraen tanto a las células dendríticas como a los linfocitos T vírgenes, facilitando su interacción y permitiendo la activación de la respuesta inmunitaria (Zheng et al., 2024).

Tipos de quimioquinas según su función

De acuerdo con su función biológica, las quimioquinas pueden clasificarse en dos grandes grupos: proinflamatorias y homeostáticas.

Quimioquinas proinflamatorias

Se producen principalmente durante la activación de la respuesta inmunitaria innata y en procesos inflamatorios. Su función es atraer y activar leucocitos hacia los sitios de infección o lesión.

Entre ellas se incluyen:

- Quimioquinas de la familia CC, asociadas a procesos de inflamación crónica.
- Quimioquinas CXC, relacionadas con fenómenos como la angiogénesis.
- Quimioquinas CX3CL, producidas por macrófagos activados y células hematopoyéticas.

La liberación de estas quimioquinas es inducida por estímulos como lipopolisacáridos bacterianos (LPS), citocinas proinflamatorias como TNF e IL-1 α , interferones y mediadores liberados durante el daño tisular.

Quimioquinas homeostáticas

También denominadas quimioquinas del desarrollo, se secretan de manera continua en condiciones fisiológicas. Su función principal es regular el desarrollo del sistema inmunitario, mantener la homeostasis y dirigir el tránsito normal de los leucocitos en tejidos sanos.

En el estudio quimioquinas pueden pertenecer a las mismas familias estructurales que las proinflamatorias, pero se diferencian por su patrón de expresión y función. Son producidas principalmente por linfocitos T, macrófagos y células dendríticas, y contribuyen a la organización de los órganos linfoides y al mantenimiento de la circulación basal de las células inmunitarias (Longhi et al., 2024).

Importancia clínica

Las quimioquinas y sus receptores intervienen en una amplia variedad de procesos patológicos. Su participación ha sido descrita en enfermedades infecciosas, trastornos inflamatorios, resistencia a la insulina y en la progresión de enfermedades neoplásicas, especialmente en fenómenos relacionados con la migración y metástasis tumoral.

Interacciones entre el leucocito y la célula endotelial y reclutamiento del leucocito en los tejidos

El movimiento de los glóbulos blancos desde el flujo sanguíneo hacia los tejidos es un proceso que está sometido a una regulación precisa, dependiendo de la acción coordinada de moléculas como selectinas, integrinas y quimiocinas. En situaciones normales, los glóbulos blancos circulan continuamente en el sistema sanguíneo, buscando señales de lesiones o infecciones. Sin embargo, cuando aparece un patógeno, ciertas células del sistema inmunitario, como los monocitos y las células NK, que están presentes en cantidades pequeñas en los tejidos, funcionan como los primeros detectores.

Al identificar algún tipo de problema, estas células liberan mediadores como citocinas (IL-1, TNF), compuestos proinflamatorios (histamina, trombina,

prostaglandinas y leucotrienos), elementos del sistema complemento (como C5a) y quimiocinas específicas. Estas señales inducen la activación del endotelio vascular y ayudan en el reclutamiento de glóbulos blancos desde el flujo sanguíneo hacia el área afectada, un proceso que también involucra las moléculas de adhesión celular (CAMs) (Figura N. ° 2. 12).

Para que los glóbulos blancos puedan cruzar la pared de los vasos sanguíneos y llegar a los tejidos, tienen que llevar a cabo una serie organizada de eventos que se dividen en tres etapas principales: rodamiento, adhesión firme y transmigración (Longhi et al. , 2024).

1. Rodamiento

La primera etapa se inicia con la activación del endotelio de las vénulas poscapilares en respuesta a citoquinas y mediadores inflamatorios. Estos estímulos inducen la expresión de selectinas E y P en la superficie endotelial. Paralelamente, la vasodilatación que ocurre en los sitios de inflamación disminuye la velocidad del flujo sanguíneo, favoreciendo un fenómeno conocido como marginación, en el cual los leucocitos se desplazan hacia la zona periférica del vaso y establecen contacto con el endotelio.

Los leucocitos poseen microvellosidades en su superficie que contienen ligandos para las selectinas. La interacción entre estas moléculas es de baja afinidad, lo que permite que los leucocitos se unan y se desprendan repetidamente del endotelio debido a la fuerza del flujo sanguíneo. Este fenómeno genera un movimiento característico de “rodamiento” a lo largo de la superficie vascular.

Durante esta fase, las quimiocinas expresadas en el endotelio **se unen a receptores específicos presentes en los leucocitos**, lo que desencadena señales intracelulares que aumentan la afinidad de las integrinas, preparándolas para la siguiente etapa.

2. Adhesión firme

En esta fase, las citocinas inflamatorias y los productos derivados de los microorganismos incrementan la expresión de ligandos para integrinas en el endotelio, como ICAM-1 y VCAM-1. Estas moléculas interactúan con integrinas presentes en los leucocitos, como LFA-1, Mac-1 y VLA-4.

Como resultado de estas interacciones, los leucocitos experimentan cambios en su citoesqueleto, adoptan una forma más extendida y se adhieren de manera firme a la superficie endotelial. Esta unión estable es fundamental para evitar que sean arrastrados por el flujo sanguíneo y permite su preparación para la migración hacia el tejido.

3. Transmigración paracelular (Diapédesis)

La fase final consiste en el paso de los leucocitos a través del endotelio hacia el espacio extravascular. Este proceso ocurre principalmente entre las células endoteliales y se denomina diapédesis. Está mediado por la interacción de integrinas con sus ligandos, así como por moléculas como CD31 (PECAM-1), que se expresan tanto en leucocitos como en células endoteliales.

Para permitir este paso, las uniones intercelulares formadas por JAMs y cadherinas (especialmente la cadherina E) se separan de forma transitoria y reversible. Un mecanismo importante en este proceso involucra el complejo VE-cadherina, cuya disociación se produce mediante la activación de quinasas que fosforilan su región citoplasmática tras la interacción de integrinas con ICAM-1 o VCAM-1.

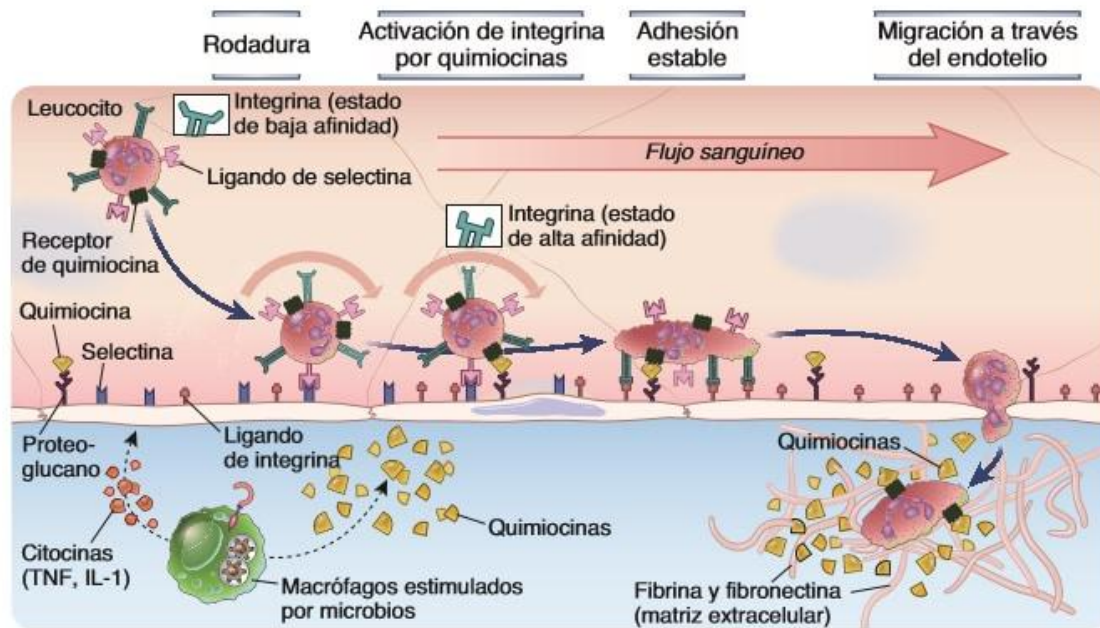
Migración transcelular

En el caso de algunos leucocitos, particularmente los linfocitos, el paso a través del endotelio no ocurre entre las células, sino a través de ellas. Este proceso se conoce como migración transcelular o transcitosis.

Durante este mecanismo, el linfocito se fija a la membrana de la célula endotelial, la atraviesa formando un canal transitorio y emerge por el lado opuesto hacia el tejido. Este tipo de migración representa una vía alternativa a la diapédesis clásica y refleja la complejidad de los mecanismos de extravasación leucocitaria (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024; Zhang et al., 2024).

Figura 2.13

Interacciones entre el leucocito y el endotelio.



Fuente: Adaptado de Quizlet. Cap. "Circulación y migración del leucocito hacia los tejidos". Disponible en: <https://quizlet.com/ar/530053762/cap-ii-circulacion-y-migracion-del-leucocito-a-los-tejidos-flash-cards/>

Los macrófagos que han captado microorganismos secretan TNF e IL-1, lo que estimula a las células endoteliales a producir selectinas, ligandos para integrinas y quimiocinas. Las selectinas median la adhesión inicial débil de los leucocitos sobre el endotelio. Las quimiocinas se unen a los receptores de los leucocitos en rodamiento, lo que induce la activación de las integrinas y aumenta su afinidad de unión con las células endoteliales. Las integrinas activadas se unen a sus ligandos de la superfamilia de las inmunoglobulinas, generando una adhesión firme de los leucocitos. Posteriormente, los leucocitos se deslizan hasta las uniones intercelulares y atraviesan la pared vascular mediante migración hacia los tejidos.

Migración selectiva de los diferentes leucocitos

Migración de neutrófilos y monocitos a lugares de infección o lesión celular

El mecanismo por el cual los glóbulos blancos se trasladan de la circulación sanguínea a los tejidos se denomina migración o reclutamiento de leucocitos. Cuando este tránsito está dirigido específicamente a zonas de infección o lesión en los tejidos, se le conoce como alojamiento leucocitario.

En situaciones de inflamación o infección, los neutrófilos son los primeros en llegar, seguidos luego por los monocitos. Este mecanismo se inicia unas horas después

del primer estímulo y puede prolongarse durante varios días, incluso después de que la presencia de neutrófilos haya disminuido. En algunos tejidos, el reclutamiento puede depender más de los monocitos, sin que los neutrófilos sean significativos en ese proceso.

La quimioquina más relevante en el reclutamiento de neutrófilos es la CXCL8 (IL-8), que se une a los receptores CXCR1 y CXCR2 en estas células. Esta quimioquina es rápidamente producida en grandes cantidades por los macrófagos en el lugar de la infección, lo que permite la llegada veloz de neutrófilos.

Respecto a los monocitos, los monocitos clásicos tienen el receptor CCR2, que se asocia a la quimiocina CCL2, considerada la señal principal para su reclutamiento. Esta quimiocina es elaborada por células que están infectadas en los tejidos. En contraste, los monocitos no clásicos o de patrullaje cuentan con el receptor CX3CR1, cuyo ligando es la CX3CL1 (fractalquina).

Las molécula puede existir en forma soluble o adherida a la membrana y desempeña un papel tanto en la adhesión a las células endoteliales como en la migración de células. (Zheng et al. , 2024; Lamas et al. , 2024; Zhang et al. , 2024)

Circulación de los leucocitos en los tejidos

A diferencia de su comportamiento dentro del torrente sanguíneo, donde los leucocitos circulan libremente, en los tejidos deben interactuar con componentes de la matriz extracelular para poder desplazarse.

La interleucina 1 (IL-1) induce la producción de enzimas denominadas metaloproteinasas, cuya función es degradar componentes del tejido conectivo y de las membranas basales, facilitando el desplazamiento de los leucocitos.

Como resultado de esta degradación, se generan fragmentos de moléculas como:

- **Laminina:** componente de la membrana basal que presenta sitios de unión para integrinas como VLA-1, VLA-2 y VLA-5.
- **Fibronectina:** producida por hepatocitos, fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos; puede encontrarse en forma soluble o formando parte de la matriz extracelular.

- **Vitronectina:** glicoproteína sintetizada por macrófagos, células endoteliales y células de Schwann.

Todas estas moléculas contienen sitios de unión para integrinas presentes en la superficie de los leucocitos, lo que facilita su desplazamiento dentro del tejido conectivo.

Migración y recirculación de los linfocitos T

La migración de los linfocitos sigue una serie de principios que aseguran una respuesta inmunitaria eficiente:

- Los linfocitos vírgenes se desplazan de manera constante desde la sangre hacia los órganos linfoides secundarios, donde pueden entrar en contacto con antígenos.
- Los linfocitos activados y células mieloides se dirigen principalmente hacia los sitios de infección o lesión.
- Los linfocitos de memoria circulan entre órganos linfoides, piel y tejidos mucosos.

El proceso de migración implica la unión de los linfocitos al endotelio de las vénulas poscapilares, mediado por moléculas de adhesión celular (CAMs) y quimiocinas presentes tanto en leucocitos como en células endoteliales.

Durante la inflamación, las células centinela como macrófagos, mastocitos y células dendríticas liberan citocinas que activan el endotelio vascular. Esto incrementa la expresión de CAMs y quimiocinas, facilitando la adhesión y migración de linfocitos y otros leucocitos hacia los tejidos afectados.

Los linfocitos efectores atraviesan el endotelio en respuesta a señales provenientes de microorganismos o tejidos dañados, permitiendo así la ejecución de su función inmunitaria. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Zhang et al., 2024)

Recirculación linfocítica

Los linfocitos circulan constantemente entre el torrente sanguíneo y la red linfática. Tras su maduración en el timo, los linfocitos T vírgenes acceden al flujo sanguíneo, donde permanecen aproximadamente 30 minutos. Posteriormente:

- Cerca del 42% se dirige a los ganglios linfáticos, donde permanece alrededor de 12 horas.
- Aproximadamente el 45% migra al bazo durante un periodo cercano a 5 horas.
- Alrededor del 10% se distribuye en tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT).

Si estos linfocitos no reconocen su antígeno específico, abandonan estos órganos a través de los conductos linfáticos, regresan al torrente circulatorio y repiten el ciclo. Este proceso, denominado recirculación linfocítica, aumenta la probabilidad **de** que los linfocitos vírgenes logren identificar su antígeno específico. Se estima que este ciclo puede repetirse una o dos veces al día. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Zhang et al., 2024)

Cuando un linfocito T virgen reconoce su antígeno específico (evento que ocurre en aproximadamente 1 de cada 10^5 linfocitos), se activa en los órganos linfoides secundarios, prolifera y se diferencia en múltiples células efectoras y de memoria. Estas células regresan al sistema circulatorio y posteriormente se dirigen hacia los tejidos, donde se encuentra el agente infeccioso. Además, ciertos subgrupos de linfocitos muestran preferencia por tejidos específicos, como la piel o el intestino.

Recirculación de linfocitos T entre el torrente sanguíneo y órganos linfoides secundarios

Migración de linfocitos T vírgenes hacia los ganglios linfáticos

Se estima que cada día, alrededor de 25×10^9 linfocitos T vírgenes se dirigen hacia los ganglios linfáticos. Este flujo celular puede aumentar considerablemente durante procesos inflamatorios, como los que ocurren por infecciones por microorganismos, gracias a un mayor flujo sanguíneo que se dirige a los ganglios linfáticos. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024).

En los órganos linfoides secundarios, los antígenos son capturados y concentrados, y luego se presentan a los linfocitos T vírgenes a través de células dendríticas maduras. Este proceso provoca que los linfocitos se queden temporalmente en estos órganos, lo que facilita su contacto con el antígeno. La combinación de una alta

disponibilidad de antígenos y una reducción en el tránsito de linfocitos aumenta las posibilidades de que los linfocitos T se activen, dando inicio a la respuesta inmunitaria adaptativa.

A diferencia del bazo, todos los órganos linfoides secundarios cuentan con estructuras especializadas llamadas vénulas de endotelio alto (HEV), que se encuentran en las vénulas poscapilares. En las estructuras son el principal punto de salida para los linfocitos T vírgenes, permitiendo su paso desde la sangre hacia el estroma de los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT).

La función principal de las HEV es regular activamente la entrada de linfocitos, ayudando a mantener la homeostasis en los órganos linfoides. Se estima que alrededor de $1,4 \times 10^4$ linfocitos cruzan una sola HEV en un ganglio linfático cada segundo.

Desde un punto de vista estructural, las células endoteliales de las HEV tienen una forma cúbica alta, a diferencia del endotelio plano que se encuentra en otros vasos. Estas células están altamente especializadas y presentan en su superficie diversas moléculas de adhesión y quimiocinas que facilitan el reclutamiento selectivo de linfocitos. Entre ellas, destacan:

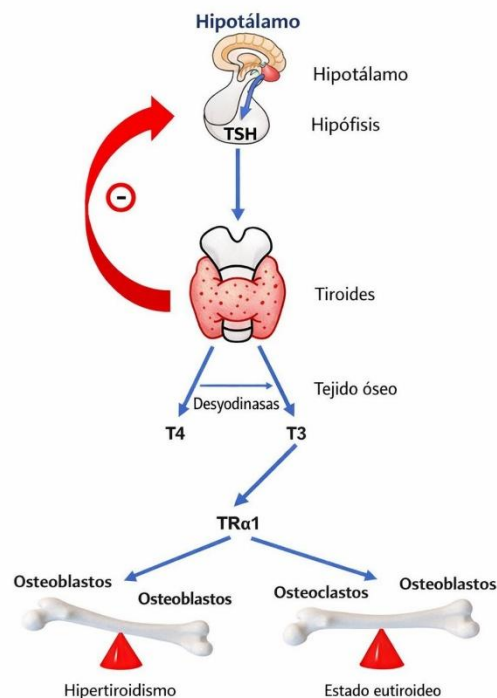
- Selectinas E y P (familia de las selectinas)
- GlyCAM-1 y CD34 (familia de las mucinas)
- ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1 y MadCAM-1 (superfamilia de las inmunoglobulinas)

La expresión de estas moléculas permite el reconocimiento, la adhesión y la posterior migración de los linfocitos hacia el interior del tejido linfoide.

Cabe destacar que las HEV no solo están presentes en condiciones fisiológicas, sino que también pueden aparecer en tejidos no linfoides durante procesos inflamatorios crónicos. En estos casos, su formación está asociada a la producción sostenida de citocinas, siendo la linfotóxina una de las moléculas clave en su desarrollo. (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024; Li et al., 2024).

Figura 2.14

Vías de recirculación de los linfocitos



Fuente: Adaptado de: Schematic representation of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis and effect on bone.

Los linfocitos T salen de la M.O y se alojan en el Timo, regresan a la circulación para dirigirse hacia los órganos linfoides secundarios. Los linfocitos B salen de la M.O y se dirigen hacia los órganos linfoides secundarios y al intestino, luego regresan a la circulación en busca de antígenos para su activación

Fases para la migración de los linfocitos t a los ganglios linfáticos.

Los mecanismos de migración celular comparten principios generales entre los distintos tipos de leucocitos; sin embargo, las moléculas implicadas varían según la población celular. En el caso de los linfocitos T, este proceso presenta particularidades propias que garantizan su correcta localización en los órganos linfoides secundarios.

Rodamiento

El movimiento de los linfocitos T vírgenes es menos pronunciado que el de los neutrófilos, pero sigue siendo una etapa crucial. Este proceso está principalmente mediado por la selectina L (CD62L), que se encuentra en la membrana de los linfocitos

y que interactúa con ciertas estructuras glucídicas llamadas adhesinas de ganglio periférico (PNAd), las cuales se expresan en las vénulas de endotelio alto (HEV).

En las adhesinas pueden estar asociadas a moléculas tipo sialomucinas, también conocidas como adresinas vasculares, que desempeñan un papel fundamental en guiar a los linfocitos hacia tejidos específicos. Por ejemplo:

- En los ganglios linfáticos, la PNAd se asocia con GlyCAM-1 y CD34.
- En las placas de Peyer y mucosa intestinal, la molécula predominante es MadCAM-1.

En las interacciones permiten que los linfocitos T se adhieran de manera inicial a las HEV y, al mismo tiempo, actúan como señales de direccionamiento que guían su migración hacia órganos linfoides específicos. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

Adhesión firme

Una vez iniciado el rodamiento, los linfocitos T establecen una adhesión más estable al endotelio mediante integrinas, especialmente LFA-1.

Durante este proceso, las células endoteliales de las HEV liberan quimiocinas como CCL19 y CCL21, las cuales se enlazan con el receptor CCR7 presente en los linfocitos T vírgenes. Esta interacción activa las integrinas, incrementando su afinidad por los ligandos endoteliales.

Posteriormente, las integrinas interactúan con moléculas como ICAM-1, lo que permite una adhesión firme del linfocito al endotelio, facilitando su detención y preparación para la siguiente fase de migración.

Diapédesis

La etapa final consiste en la trans migración paracelular de los linfocitos T a través del endotelio, proceso conocido como diapédesis.

En este mecanismo participan diversas moléculas de adhesión, entre ellas:

- PECAM-1 (CD31)

- JAM-1 (CD321)

Estas moléculas permiten el paso de los linfocitos entre las células endoteliales, facilitando su ingreso al tejido linfoide donde ejercerán su función. (Hysa et al., 2024)

Salida de los linfocitos t de los ganglios linfáticos

Cuando los linfocitos T vírgenes no reconocen su antígeno específico dentro del ganglio linfático, abandonan este órgano y regresan a la circulación, completando así el proceso de recirculación.

El trayecto de salida incluye:

- Vasos linfáticos eferentes del ganglio
- Otros ganglios de la misma cadena linfática
- Conducto torácico (o conducto linfático derecho)
- Finalmente, el retorno al sistema venoso (vena subclavia o vena cava superior)

En los procesos también está regulado por señales moleculares específicas, similares a las que intervienen en la entrada de los linfocitos al ganglio.

Papel del S1P y su receptor (S1PR1)

Una de las moléculas esenciales para la salida de los linfocitos T es el 1-fosfato de esfingosina (S1P), un lípido bioactivo que se encuentra en la sangre, la linfa y los tejidos. El S1P se une a su receptor S1PR1, que está presente en la membrana de los linfocitos T, lo que activa señales que fomentan su migración desde el ganglio hacia la circulación.

En los procesos depende de un gradiente de concentración de S1P, siendo más elevado en la sangre y la linfa que en los tejidos. Esto ocurre gracias a la acción de la enzima S1P-liasa, que descompone esta molécula principalmente en los tejidos, creando así el gradiente necesario para guiar la migración celular.

Además, la alta concentración de S1P en la sangre provoca que el receptor S1PR1 se internalice en los linfocitos que están circulando, lo que explica por qué su expresión

es baja en estas condiciones. Cuando los linfocitos entran en los ganglios linfáticos (donde la concentración de S1P es baja), el receptor S1PR1 se vuelve a expresar después de varias horas, permitiendo que estas células respondan de nuevo al gradiente y salgan del ganglio.

.Regulación durante la activación linfocitaria

En cuanto los linfocitos T vírgenes detectan su antígeno y se activan, la expresión de S1PR1 se inhibe temporalmente durante unos días. Este mecanismo evita que las células salgan del ganglio de inmediato. Esta regulación es provocada por interferones de tipo I, que estimulan la producción de la proteína CD69.

La molécula se une al receptor S1PR1 y reduce su cantidad en la superficie celular. Como resultado, los linfocitos T activados se quedan en el ganglio linfático, donde se multiplican y se convierten en células efectoras.

Una vez que este proceso se completa, la expresión de CD69 disminuye y se restablece la expresión de S1PR1, lo que permite que los linfocitos regresen a la circulación.

Importancia del sistema S1P–S1PR1

El eje S1P–S1PR1 es fundamental para:

1. La salida de linfocitos T vírgenes desde los ganglios linfáticos
2. La migración de linfocitos T maduros desde el timo
3. El desplazamiento de linfocitos B productores de anticuerpos desde los órganos linfoides secundarios

Este sistema asegura la correcta circulación y distribución adecuada de las células del sistema inmunitario. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024)

Recirculación de linfocitos t vírgenes a través de otros tejidos linfáticos

El proceso de recirculación de los linfocitos T vírgenes en los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT) es bastante similar al que se observa en los ganglios linfáticos, aunque hay algunas particularidades relacionadas con las moléculas de adhesión que juegan un papel clave. En estos tejidos, la molécula MadCAM-1, que se

encuentra en las vénulas de endotelio alto (HEV), es fundamental para el alojamiento de los linfocitos.

MadCAM-1 se une a ligandos en los linfocitos T vírgenes, como la selectina L y la integrina $\alpha 4\beta 7$, lo que facilita su rodamiento y posterior migración hacia estos tejidos. Esta interacción permite que los linfocitos se dirijan de manera selectiva hacia las mucosas, adaptando así la respuesta inmunitaria a las características del entorno.

En el caso del bazo, el mecanismo de migración de los linfocitos T vírgenes presenta diferencias notables. Este órgano no tiene HEV, por lo que los procesos clásicos que involucran selectinas, integrinas y quimiocinas no se llevan a cabo de la misma forma. Los linfocitos entran primero en la zona marginal y la pulpa roja, y su paso hacia la pulpa blanca depende de señales quimiotácticas que interactúan con receptores como CCR7.

Se estima que, en un lapso de 24 horas, alrededor del 50% de los linfocitos en circulación migra hacia el bazo, lo que subraya su importancia como órgano de filtración inmunológica. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Peterson, 2024)

Migración de los linfocitos t efectores hacia los sitios de infección

Tras su activación en los órganos linfoides secundarios, los linfocitos T experimentan un proceso de diferenciación que conduce a la generación de linfocitos T efectores. Estas células regresan al torrente circulatorio mediante el drenaje linfático y se dirigen hacia los tejidos periféricos donde se encuentra el agente infeccioso (Figura N.º 2.14).

El ingreso de los linfocitos T efectores a los tejidos ocurre a través de las vénulas poscapilares y está mediado por mecanismos similares a los descritos para otros leucocitos, en los que participan selectinas, integrinas y quimiocinas expresadas en el endotelio vascular.

A diferencia de los linfocitos T vírgenes, los linfocitos T efectores presentan una disminución en la expresión de CCR7 y selectina L, lo que impide su reingreso a los órganos linfoides secundarios. Esta modificación en su perfil de expresión molecular favorece su localización en los tejidos periféricos.

Una vez en el foco de infección, los linfocitos T efectores permanecen retenidos gracias a la presencia de antígenos y a la acción de quimiocinas que mantienen activadas las integrinas, favoreciendo su adhesión y función efectora. En muchos casos, estas células cumplen su función y posteriormente mueren en el lugar donde se desarrolla la respuesta inmunitaria.

Los linfocitos T efectores se clasifican en diferentes subgrupos con funciones específicas:

- Linfocitos T CD8+ citotóxicos: encargados de eliminar células infectadas.
- Linfocitos T CD4+ colaboradores: que incluyen subpoblaciones como TH1, TH2 y TH17, cada una con perfiles de citocinas distintos y especializadas en la protección frente a distintos tipos de patógenos.

El tipo de infección determina qué subgrupo de linfocitos T será predominantemente reclutado, lo cual depende de los patrones de quimiocinas y moléculas de adhesión expresadas en el tejido afectado.

Además, algunos linfocitos T efectores adquieren la capacidad de migrar de forma selectiva hacia tejidos específicos, como la piel o el intestino. Este fenómeno se establece durante su diferenciación, cuando el sistema inmunitario modifica la expresión de receptores y moléculas de adhesión de acuerdo con el entorno en el que el antígeno fue presentado por las células dendríticas, ya sea en ganglios linfáticos cutáneos o en tejidos linfoides asociados al intestino.

Migración de los linfocitos t de memoria

Los linfocitos T de memoria se clasifican en dos categorías principales: los linfocitos T de memoria centrales y los linfocitos T de memoria efectores. Estos dos subtipos presentan diferencias significativas en su ubicación, la expresión de receptores y sus funciones.

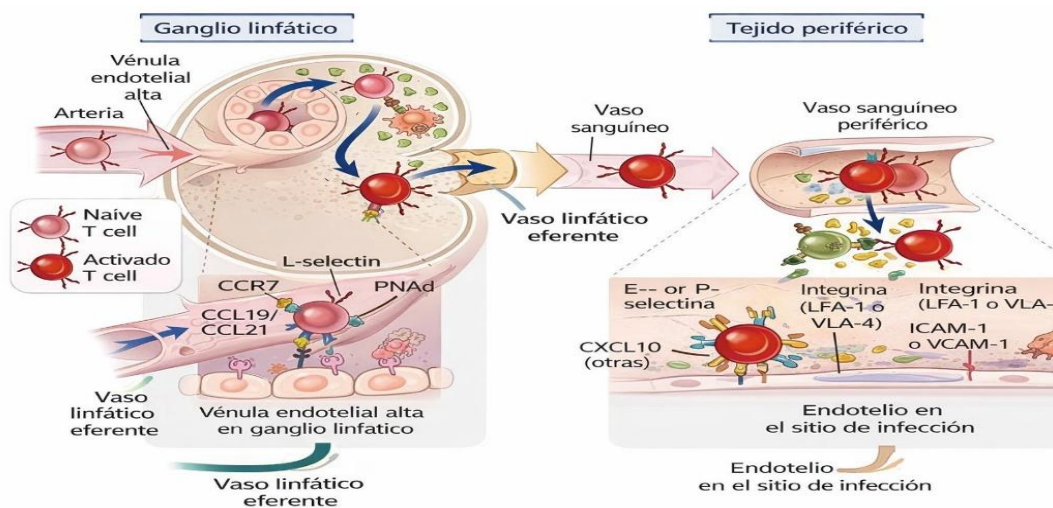
Los linfocitos T de memoria centrales (TCM), que en humanos se reconocen como CD45RO+, tienen altos niveles de CCR7 y selectina L. Esto les permite ubicarse preferentemente en los órganos linfoides secundarios, donde funcionan como una reserva celular. En contraste, los linfocitos T de memoria efectores (TEM) poseen niveles más

bajos de CCR7 y selectina L, pero están dotados de receptores para quimiocinas inflamatorias, lo que les posibilita desplazarse hacia los tejidos periféricos, sobre todo en las mucosas.

Desde un enfoque funcional, los linfocitos T de memoria efectoras pueden responder de manera rápida a la reexposición ante un antígeno, generando inmediatamente citocinas efectoras. Por su parte, los linfocitos T de memoria centrales tienen una mayor capacidad de proliferación, lo que les permite producir nuevas células efectoras y mantener una respuesta inmunitaria constante a largo plazo. (Zheng et al. , 2024; Su et al. , 2024; Peterson, 2024)

Figura 2.15

Migración de los linfocitos hacia los tejidos periféricos



Fuente: Adaptado de: *Lymphocyte migration (E4)*. Disponible en: <https://quizlet.com/333280316/lymphocyte-migration-e4-flash-cards/>

Los linfocitos T vírgenes se alojan en los ganglios linfáticos por la unión de la selectina L a la adhesina del ganglio linfático periférico (PNAd) localizados en las vénulas del endotelio alto.

Migración de linfocitos b

Los linfocitos B inmaduros, después de dejar la médula ósea, entran en la circulación sanguínea y hacen su primera parada en el bazo, donde se instalan en la pulpa roja. Durante esta fase, los linfocitos B muestran el receptor CXCR5, que se conecta con la quimiocina CXCL13, ayudando a que se desplacen hacia la periferia de la pulpa blanca,

donde terminan su proceso de maduración. Una vez que alcanzan este estado, los linfocitos B maduros también conocidos como vírgenes regresan a la circulación para repartirse por otros órganos linfoides secundarios.

Los linfocitos B vírgenes se dirigen a los ganglios linfáticos y a los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT) utilizando mecanismos similares a los de los linfocitos T, aunque con receptores específicos. Estas células expresan CXCR4 y CCR7, que se unen a sus ligandos CXCL12 y CCL19/CCL21, facilitando su llegada a estos tejidos.

La ubicación de los linfocitos B en los folículos de los órganos linfoides secundarios está principalmente regulada por la quimiocina CXCL13, que es producida por células del estroma no hematopoyético, como las células dendríticas foliculares y las células reticulares fibroblásticas. Esta quimiocina se une al receptor CXCR5 en los linfocitos B vírgenes, guiando su migración hacia los folículos.

En las placas de Peyer, además de esta interacción, también juega un papel la integrina $\alpha 4\beta 7$, que se une a MadCAM-1, favoreciendo el asentamiento específico de estas células en la mucosa intestinal. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Peterson, 2024)

Salida de los linfocitos b de los órganos linfoides secundarios

La salida de los linfocitos B desde los órganos linfoides secundarios depende, al igual que en los linfocitos T, del gradiente de 1-fosfato de esfingosina (S1P).

Cuando los linfocitos B vírgenes reconocen su antígeno, se activan y se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos, tanto en los ganglios linfáticos como en el bazo. En este último, los linfocitos B foliculares migran desde los folículos hacia la zona marginal, luego hacia la pulpa roja y finalmente regresan a la circulación sistémica.

La expresión del receptor S1PR1 es fundamental para este proceso, ya que los linfocitos B que no lo expresan no pueden abandonar el bazo. Aunque el mecanismo exacto de salida de los linfocitos B vírgenes no está completamente definido, se considera que aquellos que no han sido activados retornan a la circulación para continuar su recirculación.

Por el contrario, los linfocitos B activados que se diferencian en células plasmáticas migran hacia la médula ósea, donde pueden secretar anticuerpos durante períodos prolongados. La mayoría de estas células producen inmunoglobulina G (IgG), que se distribuye de forma sistémica.

En los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT), los linfocitos B se transforman en células plasmáticas productoras de IgA, las cuales permanecen en las mucosas. Estas células contribuyen a la protección local, liberando IgA hacia la luz de los epitelios respiratorio e intestinal, reforzando así la defensa de las superficies mucosas frente a patógenos.

Especificidad de la migración de las células plasmáticas

Aunque los principios generales de migración son compartidos con los linfocitos T, las células plasmáticas presentan patrones específicos de expresión de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas, que determinan su localización final.

- Las células plasmáticas productoras de IgG que se alojan en la médula ósea expresan VLA-4 y CXCR4, que interactúan con VCAM-1 y CXCL12, respectivamente, presentes en el endotelio sinusoidal medular.
- Las células plasmáticas localizadas en zonas de inflamación crónica expresan CXCR3 y VLA-4, que se unen a VCAM-1, CXCL9 y CXCL10, facilitando su permanencia en estos sitios.
- Por su parte, las células plasmáticas productoras de IgA en las mucosas expresan $\alpha 4\beta 7$, CCR9 y CCR10, que interactúan con MadCAM-1, CCL25 y CCL28, respectivamente, promoviendo su localización en tejidos mucosos.

En donde las diferencias en la expresión molecular permiten una distribución selectiva de las células plasmáticas, adaptando la respuesta inmunitaria según el tipo de tejido y el agente patógeno involucrado. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Peterson, 2024)

CAPÍTULO 3

INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata, también conocida como inmunidad inespecífica, constituye la primera línea de protección del organismo frente a agentes infecciosos. Está integrada por un conjunto de células y moléculas presentes tanto en la sangre como en los tejidos, que permanecen preparadas para activarse de forma inmediata ante la presencia de microorganismos.

A diferencia de la inmunidad adaptativa, la respuesta innata no está dirigida contra un patógeno específico, sino que actúa de manera general frente a diversos agentes infecciosos. Además, no genera memoria inmunológica. Su función principal es brindar una defensa temprana que limite la diseminación de la infección; sin embargo, cuando esta respuesta resulta insuficiente para eliminar el agente patógeno, se activa el sistema inmunitario adaptativo, el cual desarrolla respuestas más específicas y efectivas.

Componentes del sistema inmunitario innato

El sistema inmunitario innato está formado por diversos elementos que actúan de manera coordinada:

- Factores constitutivos
- Barreras naturales
- Mecanismos de fagocitosis
- Células efectoras
- Sistemas enzimáticos
- Procesos inflamatorios
- Moléculas encargadas del reconocimiento

Barreras de defensa de la inmunidad innata

Las barreras naturales constituyen el primer mecanismo de protección del organismo y pueden clasificarse en distintos tipos:

Barreras físicas y fisiológicas

Incluyen estructuras que dificultan la entrada de microorganismos o favorecen su eliminación mecánica, como la piel, las membranas mucosas, los cilios del epitelio respiratorio, la cera del conducto auditivo y el movimiento peristáltico intestinal, además de reflejos protectores como la tos y el estornudo.

Barreras químicas solubles

Corresponden a sustancias con actividad antimicrobiana presentes en diferentes secreciones del organismo. Entre las principales se encuentran:

- pH ácido (como el del jugo gástrico, la orina y las lágrimas)
- Sales biliares
- Ácidos grasos
- Lisozima (presente en lágrimas, saliva y moco)
- Secreciones vaginales
- Espermina (en el semen)
- Lactoperoxidasa (en leche y saliva)
- Proteínas fijadoras de hierro, como la transferrina y la lactoferrina

Las sustancias contribuyen a dificultar la supervivencia y multiplicación de los microorganismos.

Barreras biológicas

Están formadas por la microbiota normal presente en la piel, el intestino, la cavidad oral y la vagina, la cual compite con los microorganismos patógenos por nutrientes y espacio, dificultando su crecimiento y colonización.

Barreras celulares

Comprenden células del sistema inmunitario que cuentan con receptores capaces de identificar estructuras microbianas y activar respuestas defensivas. Entre las más relevantes se encuentran los neutrófilos, macrófagos, mastocitos y eosinófilos. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Baessler & Vignali, 2024)

Funciones de la inmunidad innata

1. Prevención, control y eliminación de la infección

La inmunidad innata funciona como la primera barrera defensiva frente a los agentes patógenos. Mediante distintos mecanismos, puede bloquear la entrada de microorganismos, limitar su multiplicación o eliminarlos. Cuando el agente infeccioso presenta estrategias que superan esta respuesta inicial, la inmunidad innata desempeña un papel clave al mantener la infección bajo control hasta que se active la inmunidad adaptativa, la cual ofrece una respuesta más específica y eficaz.

2. Eliminación de células dañadas e inicio de la reparación tisular

Además de actuar frente a infecciones, la inmunidad innata interviene en la eliminación de células lesionadas o muertas, ya sea en infecciones o en daños no infecciosos. Estas células liberan señales que activan mecanismos inmunitarios encargados de su eliminación, contribuyendo a preservar la integridad de los tejidos y a iniciar los procesos de reparación.

3. Activación de la respuesta inmunitaria adaptativa

La inmunidad innata también cumple una función fundamental en la activación del sistema inmunitario adaptativo. A través de la liberación de mediadores y señales específicas, orienta la respuesta adaptativa según el tipo de microorganismo presente, facilitando su reconocimiento y promoviendo una respuesta más eficiente.

Tipos de respuesta del sistema inmunitario innato

Inflamación

La inflamación corresponde a un conjunto de respuestas que se desencadenan ante la presencia de una lesión o infección. Se caracteriza por la movilización de leucocitos y proteínas plasmáticas hacia los tejidos afectados, donde se activan para eliminar el agente patógeno.

Entre el proceso se inicia como resultado de la acumulación de mediadores liberados por células dañadas o muertas y suele comenzar entre 1 y 4 horas después del estímulo inicial.

Defensa antiviral

La respuesta antiviral de la inmunidad innata implica una serie de modificaciones celulares que restringen la replicación de los virus. Además, incrementa la sensibilidad de las células infectadas a la acción de los linfocitos citotóxicos, los cuales destruyen aquellas células que actúan como reservorios virales. (Su et al., 2024; Peterson, 2024)

Reconocimiento de los microorganismos y de lo propio dañado por parte del sistema inmunitario innato

En el sistema inmunitario innato pueda activar sus mecanismos efectores, es imprescindible que previamente reconozca estructuras características presentes en los microorganismos o señales derivadas del daño celular. Este reconocimiento constituye el punto de inicio de la respuesta inmunitaria.

Los agentes infecciosos, como bacterias (grampositivas y gramnegativas), virus y hongos, expresan en su superficie o en su interior determinadas moléculas que son comunes entre diferentes tipos de microorganismos. Estas estructuras reciben la denominación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Aunque pueden diferir en su composición, muchos de estos patrones son compartidos entre distintos microorganismos.

Entre los principales PAMP se incluyen:

- Ácidos nucleicos, como el ARN bicatenario viral o el ADN bacteriano con secuencias CpG no metiladas
- Proteínas de origen bacteriano
- Lípidos y carbohidratos complejos, como el lipopolisacárido (LPS) característico de bacterias gramnegativas
- Ácidos lipoteicoicos presentes en bacterias grampositivas
- Oligosacáridos de la superficie de los microorganismos

Entre las moléculas resultan fundamentales para la supervivencia del microorganismo, lo que dificulta que puedan modificarse para evadir el reconocimiento inmunitario. Por ejemplo, el ARN viral es esencial para la replicación del virus, mientras que el LPS forma parte estructural de la pared bacteriana. Esta característica permite que el sistema inmunitario innato identifique de manera eficiente a los agentes infecciosos.

Reconocimiento del daño celular: DAMP

Además de reconocer estructuras microbianas, el sistema inmunitario innato también detecta señales provenientes de células dañadas o en proceso de degeneración (excepto apoptosis). Estas señales se conocen como patrones moleculares asociados al daño (DAMP).

Los DAMP se generan como resultado de lesiones tisulares ocasionadas por infecciones o por causas no infecciosas, como traumatismos, quemaduras, toxinas o alteraciones en la perfusión sanguínea.

Dentro de este grupo destacan las alarminas, que son moléculas liberadas por células que, ante la activación del sistema inmunitario innato, intensifican la respuesta inflamatoria y potencian los mecanismos defensivos del organismo. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Peterson, 2024)

Receptores de reconocimiento del patrón (PRR)

Los PAMP y DAMP son detectados por estructuras especializadas llamadas receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Estos receptores se encuentran distribuidos en distintas células del sistema inmunitario innato, tales como:

- Neutrófilos
- Macrófagos
- Células dendríticas
- Células epiteliales de las barreras

Además, también pueden encontrarse en forma de moléculas solubles presentes en la sangre y en secreciones mucosas.

Los PRR pueden localizarse en diferentes compartimentos celulares:

- Membrana plasmática
- Citoplasma
- Vesículas fagocíticas

Cuando un PRR se une a un PAMP o DAMP, se activan cascadas de señalización intracelular que desencadenan respuestas antimicrobianas y proinflamatorias. Asimismo, las moléculas solubles contribuyen a la eliminación de microorganismos al facilitar su reconocimiento y posterior fagocitosis.

Características del reconocimiento innato

El sistema inmunitario innato presenta menor diversidad y especificidad en comparación con el sistema adaptativo. Esto implica que reconoce patrones generales compartidos por múltiples microorganismos, pero no distingue con precisión entre especies o antígenos particulares.

En cambio, el sistema inmunitario adaptativo tiene la capacidad de identificar antígenos específicos incluso dentro de un mismo patógeno.

Otra característica fundamental del sistema innato es su capacidad para no reaccionar frente a estructuras propias sanas. Este fenómeno se explica por diversos mecanismos:

1. Las células normales no expresan ligandos que activen los PRR.
2. Algunos receptores se localizan en compartimentos donde no entran en contacto con moléculas propias.
3. Existen proteínas reguladoras que evitan la activación inadecuada de la respuesta inmunitaria.

Receptores celulares del sistema inmunitario innato

Los PRR se encuentran ampliamente distribuidos en diferentes tipos celulares y están asociados a vías de señalización intracelular que permiten activar respuestas inmunitarias.

Existen diversas clases de estos receptores, que difieren en su estructura y especificidad. Entre los principales se encuentran:

- Receptores tipo Toll (TLR)
- Proteína de unión al lipopolisacárido (LBP)
- Receptores NOD (NOD1 y NOD2), que reconocen componentes del peptidoglucano bacteriano
- Receptores RIG, implicados en el reconocimiento de ARN viral

Entre dichos sistemas de reconocimiento serán descritos con mayor detalle en los siguientes apartados.

Receptores tipo Toll (TLR)

Los receptores tipo Toll (TLR) constituyen uno de los grupos más relevantes dentro de los PRR. Se trata de proteínas transmembrana que tienen la capacidad de reconocer una gran diversidad de componentes microbianos, así como moléculas liberadas por células dañadas.

Fueron identificados inicialmente en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), donde se observó que participaban en el desarrollo embrionario.

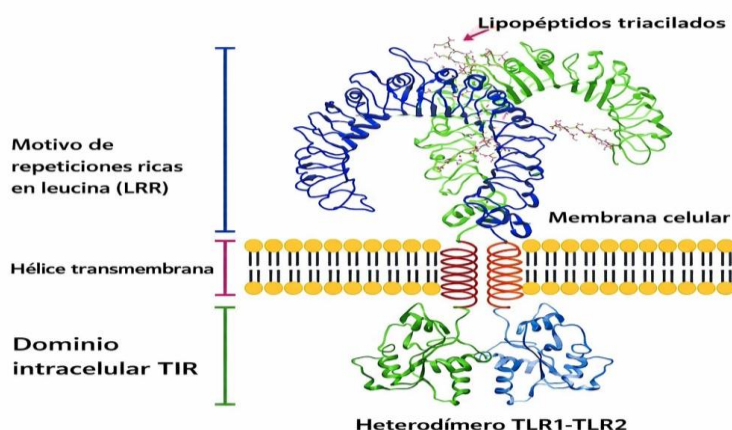
Posteriormente, se determinó su papel en la respuesta inmunitaria frente a infecciones, como en el caso del hongo *Aspergillus fumigatus*.

Estudios posteriores demostraron que el dominio citoplasmático de estos receptores presenta similitud con el receptor de la interleucina-1 (IL-1), lo que permitió identificar sus homólogos en mamíferos, conocidos como receptores tipo Toll.

En humanos se han identificado 11 tipos de TLR (TLR1–TLR11), aunque las funciones de aproximadamente nueve de ellos han sido caracterizadas con mayor detalle. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Peterson, 2024).

Figura 3.16

Estructura de los Receptores tipo Toll.



Fuente propia,, tomado de Khan AW et al. *Int J Mol Sci.* 2023.

Los receptores tipo Toll (TLR) poseen una región extracelular con repeticiones ricas en leucina (LRR) que permite el reconocimiento de ligandos microbianos. Presentan además un dominio transmembrana que los ancla a la membrana celular y un dominio intracelular TIR, encargado de iniciar las vías de señalización de la respuesta inmunitaria innata.

Los receptores tipo Toll (TLR) son glucoproteínas integrales de membrana clasificadas como proteínas transmembrana de tipo I. Desde el punto de vista estructural, presentan dos regiones principales: un dominio extracelular y un dominio intracelular.

El dominio extracelular contiene entre 16 y 28 repeticiones ricas en leucina (LRR), intercaladas con otros aminoácidos, especialmente cisteína. Estas repeticiones siguen un patrón estructural característico (xLxxLxLxxN), donde “x” representa cualquier aminoácido, “L” leucina y “N” asparagina. En conjunto, este dominio posee aproximadamente entre 20 y 30 aminoácidos por repetición y es el responsable del reconocimiento y unión de los ligandos.

Por otro lado, el dominio citoplasmático incluye una región conocida como dominio TIR (Toll/IL-1 receptor), fundamental para la transmisión de señales intracelulares. Este dominio presenta similitud estructural con el receptor de la interleucina-1 (IL-1) y también se encuentra en otros receptores como el de IL-18.

A su vez, los dominios TIR contienen tres regiones conservadas denominadas cajas 1, 2 y 3, que funcionan como sitios de interacción con proteínas adaptadoras involucradas en las vías de señalización mediadas por los TLR. (Peterson, 2024; Forsyth et al., 2024)

Reconocimiento de ligandos por los TLR

Los TLR tienen la capacidad de reconocer una amplia gama de ligandos estructuralmente diversos que forman parte de los microorganismos. Entre ellos se incluyen:

- Lipopolisacárido (LPS) presente en bacterias gramnegativas
- Ácidos lipoteicoicos de bacterias grampositivas
- Flagelina, proteína estructural de los flagelos bacterianos
- Ácidos nucleicos, como ARN bicatenario y monocatenario

La especificidad de estos receptores se basa en la capacidad de sus dominios extracelulares ricos en leucina para unirse directamente a los PAMP o, en algunos casos, a través de moléculas adaptadoras previamente asociadas a dichos patrones. Las LRR

facilitan especialmente la interacción con moléculas hidrofóbicas, como el LPS bacteriano.

Reconocimiento de moléculas endógenas

Además de detectar componentes microbianos, los TLR también pueden reconocer moléculas endógenas liberadas durante el daño celular. Entre ellas destacan:

- Proteínas de choque térmico (HSP): sintetizadas en respuesta al estrés celular
- HMGB1 (proteína del grupo de alta movilidad): implicada en la regulación de la transcripción y la reparación del ADN

Dichas proteínas, que normalmente se encuentran en el interior celular, adquieren relevancia inmunológica cuando son liberadas al medio extracelular por células dañadas o necróticas. En este contexto, son reconocidas principalmente por los receptores TLR2 y TLR4 presentes en células del sistema inmunitario innato.

El TLR4 cumple un papel fundamental en el reconocimiento del lipopolisacárido (LPS), mientras que TLR2 y TLR6 participan en la detección de otros componentes como el peptidoglucano bacteriano. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Peterson, 2024)

Moléculas accesorias en la activación de los TLR

La activación de los TLR no depende únicamente de su interacción directa con los PAMP, sino que también participan moléculas accesorias que incrementan la precisión y eficacia del reconocimiento.

Un ejemplo representativo es el reconocimiento del LPS por el TLR4:

1. El LPS se une inicialmente a una proteína transportadora presente en el plasma o en el medio extracelular, formando un complejo que facilita su desplazamiento hacia la superficie celular.
2. Posteriormente, la proteína MD-2 (proteína de diferenciación mieloide 2) se asocia al componente lipídico A del LPS, generando un complejo que interactúa directamente con el TLR4 e inicia la señalización intracelular.

- La proteína CD14, presente en la mayoría de las células (con excepción de las endoteliales), también participa en este proceso. Puede encontrarse en forma soluble o anclada a la membrana mediante un glicofosfatidilinositol, y contribuye a potenciar la señal inducida por el LPS.

Tanto MD-2 como CD14 pueden asociarse con distintos TLR, lo que permite generar diversas combinaciones receptoras. Este mecanismo amplía la capacidad del sistema inmunitario innato para identificar una mayor variedad de componentes microbianos.

Localización de los TLR

Para asegurar el reconocimiento de microorganismos en distintos compartimentos celulares, los TLR se encuentran distribuidos tanto en la superficie celular como en estructuras intracelulares, incluyendo endosomas y vesículas fagocíticas.

En donde las disposiciones estratégicas permiten detectar patógenos tanto extracelulares como aquellos que han sido internalizados por la célula, asegurando una respuesta inmunitaria eficaz.

Tabla 3.12

Localización y moléculas de reconocimiento de los TLR

RECEPTOR	LOCALIZACIÓN / EXPRESIÓN	MOLÉCULAS RECONOCIDAS
TLR 1, 2, 4, 5 y 6	Membrana plasmática	Diversos PAMP presentes en el medio extracelular
TLR 2	Membrana plasmática	Ácidos lipoproteicos bacterianos
TLR 4	Membrana plasmática	Lipopolisacárido (LPS) de bacterias gramnegativas
TLR 3	Compartimentos intracelulares (endosomas)	ARN bicatenario viral
TLR 7 y 8	Retículo endoplasmático y vesículas endosómicas	ARN monocatenario
TLR 9	Compartimentos endosómicos	ADN con secuencias CpG no metiladas

Fuente: Elaboración propia.

Figura 3.17

Receptores tipo Toll, sus ligados y localización.

Activación de las vías de señalización mediadas por TLR

Los ligandos reconocidos por los TLR corresponden a componentes esenciales de los microorganismos, lo que asegura que su detección sea prácticamente inevitable para el sistema inmunitario. La interacción entre estos ligandos y los TLR desencadena la activación de vías de señalización intracelular que culminan en la expresión de genes relacionados con la respuesta inflamatoria y antiviral. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Peterson, 2024)

El proceso de activación de estas vías ocurre mediante una secuencia de eventos:

1. Unión del ligando al receptor

El ligando microbiano, ya sea de origen extracelular o intracelular, se une al TLR correspondiente, el cual puede localizarse en la membrana plasmática, en el retículo endoplásmico o en compartimentos endosómicos.

2. Dimerización del receptor

La unión del ligando provoca la formación de dímeros, que pueden ser homodímeros o heterodímeros. Este proceso acerca los dominios TIR de los receptores, facilitando su interacción y activación.

- TLR 1, 2, 4 y 6 → forman dímeros
- TLR 4 → generalmente forma homodímeros
- TLR 3, 7, 8 y 9 → pueden actuar como monómeros (aunque funcionalmente participan en complejos)

3. Reclutamiento de proteínas adaptadoras

Posteriormente, se incorporan proteínas adaptadoras que contienen dominios TIR. Estas proteínas son esenciales para la activación de quinasas y factores de transcripción implicados en la respuesta inmunitaria.

4. Activación de cascadas de señalización

Los TLR pueden utilizar diferentes combinaciones de proteínas adaptadoras y moléculas intermediarias, lo que permite generar respuestas tanto comunes como específicas según el tipo de receptor activado (Tabla N.º 3.3). (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Peterson, 2024)

Especificidad funcional de los TLR

La capacidad de los TLR para formar diferentes combinaciones de dímeros influye directamente en su especificidad de reconocimiento. Por ejemplo:

- La interacción entre TLR2 y TLR6 permite reconocer diversas moléculas de origen microbiano, como peptidoglucanos, zimosanos (componentes de la pared de los hongos) y lipopéptidos bacterianos.
- La combinación de TLR2 con TLR1 amplía la capacidad de reconocimiento hacia lipoproteínas bacterianas y proteínas de superficie presentes en algunos parásitos.
- TLR4 se caracteriza por su alta especificidad para detectar el lipopolisacárido (LPS) y TLR5 reconoce la flagelina bacteriana.

La interacciones permiten que el sistema inmunitario innato responda frente a una gran variedad de patógenos utilizando un número limitado de receptores.

La relación entre los distintos TLR, sus ligandos y su localización se resume en la Tabla N.º 3.13.

Tabla 3.13

Tipos de factores de transcripción activados por las vías de señalización de los TLRs

FACTOR	SIGLA	FUNCIÓN
Factor nuclear kappa B	NF-κB	Induce la expresión de genes implicados en la respuesta inflamatoria.
Proteína activadora 1	AP-1	Regula la producción de mediadores inflamatorios como IL-1 y TNF, quimiocinas (CCL2, CXCL8) y moléculas de adhesión endotelial (por ejemplo, selectinas).
Factor regulador del interferón 3	IRF3	Participa en la activación de genes relacionados con la respuesta antiviral.

Factor regulador del interferón 7	IRF7	Estimula la producción de interferones tipo I (IFN- α e IFN- β), fundamentales en la defensa antiviral innata.
--	------	--

FUENTE: Elaboración propia

Los receptores tipo Toll (TLR) son elementos fundamentales en el sistema de defensa innato. Su función es identificar patrones moleculares que provienen de gérmenes o de células lesionadas, lo que provoca una serie de señales dentro de la célula que conducen a la activación de genes implicados en la respuesta inmunitaria. Un componente importante en este mecanismo es el factor nuclear kappa B (NF- κ B), que se encarga de activar genes que son cruciales para la respuesta inflamatoria.

Además, la proteína activadora 1 (AP-1) desempeña un rol significativo en la regulación de mediadores inflamatorios como IL-1 y TNF, así como en la producción de quimiocinas y moléculas de adhesión endotelial que facilitan la llegada de células inmunitarias al área de inflamación. También se encuentran los reguladores de interferón, IRF3 e IRF7, que son especialmente relevantes en las infecciones virales. IRF3 se activa primero para dar inicio a la respuesta antiviral, mientras que IRF7 se encarga de promover la producción de interferones tipo I, como IFN- α e IFN- β , que son cruciales para detener la replicación del virus y coordinar la defensa innata del sistema inmunológico.

En conjunto, estos elementos demuestran cómo la activación de los TLR produce una respuesta celular que combina inflamación y defensa contra virus. Sin embargo, si estas rutas se activan en exceso o permanecen activas durante demasiado tiempo, pueden provocar inflamaciones descontroladas y contribuir a diversas enfermedades autoinmunes y mediadas por el sistema inmunológico.

Tabla 3.14

Combinaciones de TLRs y proteínas adaptadoras e intermediarios

TLR	PROTEÍNA ADAPTADORA	EFEECTO PRINCIPAL	FUNCIÓN
TLR de superficie (excepto TLR3)	MyD88	Activación de NF- κ B	Induce respuesta inflamatoria.
TLR3	TRIF	Activación de IRF3	Estimula la producción de interferones tipo I.
TLR4	MyD88 y TRIF	Activación de NF- κ B e IRF3	Genera respuestas inflamatorias y antivirales.
TLR7 y TLR9 (endosómicos)	Dependiente de MyD88 / independiente de TRIF	Activación de NF- κ B e IRF	Induce respuestas inflamatorias y antivirales.

Las interacciones entre los receptores tipo Toll (TLR) y las proteínas que actúan como sus adaptadores son fundamentales para establecer cómo se producen las señales dentro de las células, lo que a su vez influye en el tipo de respuesta inmune que el cuerpo puede generar. La mayoría de los TLR que se encuentran en la superficie celular, con excepción del TLR3, dependen en gran medida de la proteína adaptadora llamada MyD88. Al activarse MyD88, se provoca la activación de NF- κ B, lo que resulta en la expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria.

En contraste, el TLR3 utiliza la proteína adaptadora TRIF, que se centra en la activación de IRF3, favoreciendo así la producción de interferones de tipo I, que son cruciales para luchar contra infecciones virales. El TLR4 es particular, ya que puede utilizar tanto MyD88 como TRIF, lo que le permite combinar señales que activan NF- κ B e IRF3 al mismo tiempo, generando respuestas tanto inflamatorias como antivirales.

Los TLR7 y TLR9, que se localizan principalmente en los endosomas, también dependen de MyD88 y activan NF- κ B junto con varios reguladores del interferón, estimulando respuestas inflamatorias y antivirales. En conclusión, esta estructura pone de relieve el papel esencial de las proteínas adaptadoras en la transmisión de señales desde el reconocimiento del estímulo por los TLR hasta la activación de factores de transcripción, lo que permite que la respuesta inmune se adapte según el tipo y la ubicación del agente reconocido.

Tabla 3.15

Receptores tipo TOLL, sus ligandos y microorganismos blanco

RECEPTOR	LIGANDO	MICROORGANISMO ASOCIADO
TLR1	Lipopéptidos con tres cadenas lipídicas	Micobacterias
TLR2	Peptidoglucanos, proteínas ancladas a GPI, lipoproteínas, zimosano	Bacterias grampositivas, hongos, micobacterias
TLR3	ARN bicatenario (dsRNA)	Virus
TLR4	Lipopolisacárido (LPS), proteína F	Bacterias gramnegativas, virus sincitial respiratorio
TLR5	Flagelina	Bacterias
TLR6	Lipopéptidos diacilados, zimosano	Micobacterias, hongos
TLR7	ARN monocatenario (ssRNA)	Virus
TLR8	ARN monocatenario (ssRNA)	Virus

TLR9	ADN con secuencias CpG no metiladas	Bacterias
TLR9 (otros estímulos)	Dinucleótidos, infecciones por herpesvirus	Algunos virus
TLR10 y TLR11	No completamente definidos	Desconocido

FUENTE: Adaptado de *Inmunología de Kubi*. 8va. Edición ¹⁴.

Los receptores tipo Toll (TLR) forman un interesante grupo de receptores que reconocen patrones (PRR) y están diseñados para identificar componentes moleculares que se encuentran comúnmente en bacterias, virus, hongos y otros microorganismos. En donde permite que la respuesta inmune innata actúe de manera rápida antes de que se inicie la respuesta inmune adaptativa. Cada TLR muestra afinidad por ligandos específicos, lo que determina los tipos de microorganismos que puede reconocer y qué vías de señalización se activan en consecuencia.

Los TLR1 identifica lipopéptidos que tienen tres cadenas lipídicas, distintivos de las micobacterias; TLR2 está encargado de la detección de peptidoglucanos, lipoproteínas, proteínas unidas a GPI y zimosano presentes en bacterias grampositivas, hongos y micobacterias. TLR3, en cambio, se activa ante el ARN bicatenario, característico de numerosos virus, mientras que TLR4 se ocupa de detectar lipopolisacáridos (LPS) de bacterias gramnegativas y también de la proteína F del virus sincitial respiratorio. TLR5 es especialista en identificar la flagelina bacteriana, y TLR6 está interesado en los lipopéptidos diacilados y el zimosano relacionados con micobacterias y hongos. TLR7 y TLR8 son los encargados de identificar el ARN monocatenario viral, y TLR9 se centra en el ADN que presenta secuencias CpG no metiladas, principalmente en bacterias, además de responder a ciertos estímulos vinculados a herpesvirus y otros virus.

Las funciones específicas de TLR10 y TLR11 no están del todo definidas. En conjunto, esta diversidad de receptores pone de manifiesto que el sistema inmunológico innato posee mecanismos muy especializados para reconocer diferentes tipos de patógenos y activar respuestas inflamatorias y antivirales específicas. Sin embargo, cuando estas vías son activadas de forma continua o descontrolada, pueden favorecer el desarrollo y la persistencia de procesos inflamatorios crónicos y enfermedades autoinmunes.

Receptores citosólicos para PAMP Y DAMP

La relevancia de estos receptores se debe a que diversos eventos clave del ciclo de vida de los patógenos tienen lugar dentro del citosol de la célula. Entre los principales procesos se incluyen:

1. La síntesis y ensamblaje de partículas virales durante infecciones por virus.
2. La liberación de microorganismos desde compartimentos fagocíticos hacia el citoplasma, fenómeno observado en algunas bacterias y parásitos.
3. La generación de poros en la membrana celular inducida por toxinas microbianas, lo que permite el ingreso de componentes patógenos al interior celular.

Receptores tipo NOD

Los receptores NOD pertenecen a un grupo de proteínas localizadas en el citoplasma que forman parte de una familia con más de 20 integrantes. Se caracterizan por poseer un dominio de unión a nucleótidos (NOD), que les permite detectar tanto patrones asociados a patógenos (PAMP) como señales de daño celular (DAMP). Además, tienen la capacidad de reclutar otras moléculas para formar complejos que activan respuestas inflamatorias.

Desde el punto de vista estructural, estos receptores presentan tres regiones principales:

- Un dominio con repeticiones ricas en leucina (LRR), encargado de reconocer los ligandos.
- Un dominio NACHT, responsable de la oligomerización del receptor mediante interacciones con otras proteínas.
- Un dominio efector, que participa en la activación de proteínas involucradas en la señalización intracelular.

La familia NOD se clasifica en distintos subgrupos según su dominio efector, incluyendo CARD, pirina y BIR. Entre los más estudiados se encuentran NOD1 y NOD2, los cuales poseen dominios CARD y se expresan principalmente en células epiteliales y fagocíticas.

En cuanto a su especificidad, NOD1 reconoce el ácido diaminopimélico (DAP), un componente del peptidoglucano de bacterias gramnegativas. Por su parte, NOD2 detecta el dipéptido muramil, presente tanto en bacterias grampositivas como gramnegativas.

NOD2 tiene especial importancia en las células de Paneth del intestino, donde estimula la producción de defensinas con función antimicrobiana.

Activación y relevancia clínica

Tras la unión con sus ligandos, los receptores NOD sufren cambios estructurales que permiten la activación de quinasas como RIP2, formando complejos de señalización conocidos como señalosomas. Estos activan la vía de NF- κ B, promoviendo la expresión de genes relacionados con la inflamación.

Desde el punto de vista clínico, alteraciones en NOD2 se asocian con enfermedades inflamatorias. Una disminución de su función puede aumentar la susceptibilidad a patologías como la enfermedad de Crohn, mientras que una activación excesiva se ha relacionado con síndromes inflamatorios sistémicos, como el síndrome de Blau.

Inflamasomas y subfamilia NLRP

Dentro de los receptores tipo NOD, destaca la subfamilia NLRP, cuyos miembros tienen la capacidad de identificar tanto PAMP como DAMP en el citosol. Estos receptores participan en la formación de complejos multiproteicos denominados **inflamasomas**.

Los inflamasomas desempeñan un papel clave en la activación de citocinas proinflamatorias, especialmente **IL-1 β** e **IL-18**. Su formación se desarrolla a través de dos fases principales:

1. Activación inicial del receptor inducida por productos microbianos o alteraciones celulares.
2. Ensamblaje del complejo mediante la interacción con proteínas adaptadoras a través de dominios estructurales compatibles.

Entre los inflammasomas más estudiados se encuentran NLRC4, NLRP3 (también llamado criopirina) y NLRP1. En particular, el inflammasoma NLRP3 se forma mediante la unión con la proteína adaptadora ASC, la cual facilita el reclutamiento de procaspasa-1. Una vez activada, esta enzima transforma las formas inactivas de IL-1 β e IL-18 en sus versiones biológicamente activas.

Diversos estímulos pueden inducir la activación de estos complejos, incluyendo componentes microbianos como lipopolisacáridos (LPS), flagelina y ARN viral, así como señales endógenas o ambientales tales como cristales de urato, colesterol, sílice y ATP extracelular.

Piroptosis

La activación de la caspasa-1 no solo promueve la maduración de citocinas inflamatorias, sino que también puede inducir un tipo particular de muerte celular programada conocida como piroptosis.

Este proceso se distingue por varias características:

- Aumento del volumen celular (hinchazón)
- Pérdida de integridad de la membrana plasmática
- Liberación de mediadores inflamatorios al medio extracelular

La piroptosis cumple una función protectora, ya que elimina células infectadas y potencia la respuesta inflamatoria mediante la liberación de IL-1 β , contribuyendo así al control de infecciones intracelulares.

Tabla 3.16

Activadores de inflammasomas y su relación con enfermedades inflamatorias

Sustancia	Enfermedad asociada	Características principales	Tratamiento
Urato monosódico	Gota	Proceso inflamatorio agudo y doloroso provocado por la acumulación de cristales de urato en las articulaciones.	Fármacos antagonistas de IL-1
Pirofosfato de calcio	Pseudogota	Trastorno inflamatorio originado por el depósito de	—

			cristales de pirofosfato cálcico en el espacio articular.	
Sílice y amianto	Fibrosis pulmonar		Enfermedad inflamatoria crónica del pulmón caracterizada por formación de tejido fibroso, relacionada con la inhalación de partículas minerales.	—
Cristales de colesterol	Aterosclerosis		Formación de placas ateromatosas en la pared arterial, lo que contribuye al daño vascular progresivo.	—
Ácidos grasos libres y lípidos	Síndrome metabólico asociado a obesidad	a	Alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2.	—
Amiloide β	Enfermedad de Alzheimer	de	Trastorno neurodegenerativo con pérdida progresiva de funciones cognitivas, deterioro del lenguaje y memoria, junto con atrofia cerebral.	—

Fuente: Elaboración propia

Las mutaciones autosómicas que provocan un aumento en la actividad de las proteínas del inflamasoma generan una activación descontrolada de este sistema. Como consecuencia, se produce una liberación excesiva de IL-1, lo que se manifiesta clínicamente en episodios repetitivos de fiebre acompañados de inflamación localizada, principalmente en articulaciones e intestino.

Este conjunto de alteraciones se agrupa bajo el término síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), los cuales pertenecen a las enfermedades autoinflamatorias. Estas patologías se caracterizan por la aparición espontánea de inflamación sin un desencadenante claro, a diferencia de las enfermedades autoinmunes, donde intervienen linfocitos T y anticuerpos dirigidos contra estructuras propias.

Debido al papel fundamental de la IL-1 en estos procesos, el tratamiento se basa principalmente en el uso de inhibidores de IL-1.

Receptores tipo RIG

Los receptores tipo RIG son sensores localizados en el citoplasma especializados en la detección de ARN viral, incluyendo ARN bicatenario y estructuras híbridas ADN-

ARN. Su activación estimula la producción de interferones tipo I, fundamentales en la defensa antiviral.

Dentro de este grupo destacan dos receptores principales:

- RIG-I (gen inducible por ácido retinoico 1)
- MDA5 (gen asociado a la diferenciación del melanoma 5)

Desde el punto de vista estructural, estos receptores presentan:

1. Dos dominios CARD en el extremo N-terminal, implicados en la señalización intracelular.
2. Un dominio helicasa de ARN.
3. Un dominio C-terminal responsable del reconocimiento del ligando.

Los dominios helicasa y C-terminal participan directamente en la detección del ARN viral, permitiendo además diferenciar entre ARN propio y extraño, evitando respuestas inapropiadas.

Se expresan en leucocitos y en diversas células susceptibles a infecciones virales, facilitando una respuesta rápida. Una vez activados, inducen cascadas de señalización que llevan a la fosforilación de factores como IRF3, IRF7 y NF- κ B, promoviendo la síntesis de interferón tipo I.

Detección de ADN citosólico y vía STING

Los sensores citoplasmáticos de ADN reconocen material genético proveniente de microorganismos intracelulares presente en el citosol. Su activación desencadena respuestas antimicrobianas, incluyendo la producción de interferones tipo I y procesos como la autofagia.

El ADN microbiano puede liberarse al citoplasma por distintos mecanismos, siendo uno de los más importantes la activación de la vía STING (Stimulator of Interferon Genes).

Mecanismo de la vía STING

STING es una proteína transmembrana ubicada en el retículo endoplasmático que participa en la respuesta antiviral mediante los siguientes pasos:

1. El ADN citosólico es reconocido por la enzima **cGAS**.
2. Se produce el nucleótido cíclico **cGAMP**.
3. El cGAMP se une a STING, provocando su desplazamiento hacia el aparato de Golgi.
4. STING favorece la fosforilación del factor IRF3.
5. IRF3 activado se traslada al núcleo, donde induce la expresión de interferón tipo I.

Además, esta vía también interviene en la autofagia, contribuyendo a la eliminación de patógenos intracelulares.

Otros sensores de ADN

Existen mecanismos adicionales para detectar ADN en el citoplasma:

- DAI (activador dependiente de ADN): reconoce ADN microbiano y activa IRF3 y NF- κ B.
- ARN polimerasa III: convierte ADN microbiano en ARN, el cual activa receptores tipo RIG.
- AIM2: detecta ADN bicatenario citosólico y forma inflamasomas que activan la caspasa-1, promoviendo la maduración de IL-1 β e IL-18.

Otros detectores de ADN

Existen sistemas adicionales que complementan la identificación de ADN presente en el citoplasma:

- DAI (activador dependiente de ADN): detecta ADN de origen microbiano y activa rutas de señalización como IRF3 y NF- κ B.

- ARN polimerasa III: convierte ADN microbiano en ARN, el cual posteriormente es reconocido por los receptores tipo RIG.
- AIM2: reconoce ADN bicatenario en el citosol y forma inflammasomas que activan la caspasa-1, favoreciendo la maduración de IL-1 β e IL-18.

Receptores basurero (Scavenger receptors)

Los receptores basurero constituyen un grupo de proteínas de membrana cuya función principal es captar lipoproteínas oxidadas y diversos componentes derivados de microorganismos. Entre los más representativos se encuentran SR-A y CD36, los cuales se expresan principalmente en macrófagos.

Estos receptores intervienen tanto en la fagocitosis de patógenos como en la respuesta inflamatoria. En particular, CD36 puede actuar en conjunto con TLR2/6, facilitando el reconocimiento de lipoproteínas bacterianas. Entre las moléculas que pueden unirse a estos receptores se incluyen:

- Lipopolisacárido (LPS)
- Ácido lipoteicoico
- Ácidos nucleicos
- β -glucanos
- Proteínas de origen microbiano

Componentes celulares de la inmunidad innata

Las células del sistema inmunológico innato son esenciales para salvaguardar nuestro organismo. Funcionan como los primeros detectores ante infecciones, establecen barreras protectoras y participan de manera activa en la eliminación de agentes patógenos. Adicionalmente, cuentan con receptores que les facilitan identificar patrones moleculares, lo que desencadena la producción de citocinas que causan inflamación y moléculas con efectos antivirales.

Las células también son vitales para activar el sistema inmunológico adaptativo. A diferencia de la inmunidad adaptativa, no requieren un aprendizaje previo, lo que les

permite reaccionar de manera rápida y directa. Su disposición estratégica en la piel, en las mucosas, en el bazo y en la región de la garganta las establece como la primera defensa contra los invasores.

Barreras epiteliales o físicas

Las barreras epiteliales representan un mecanismo de defensa fundamental al separar el medio externo de los tejidos internos del huésped. Están formadas por células especializadas capaces de producir sustancias que dificultan la invasión microbiana

En donde las barreras incluyen la piel y las mucosas de los sistemas respiratorio, digestivo y genitourinario, constituyendo superficies continuas altamente especializadas. La pérdida de su integridad aumenta significativamente la susceptibilidad a infecciones.

Se estima que en estas superficies habitan aproximadamente 300 billones de microorganismos, cuya masa total puede alcanzar hasta 1 kg. La mayoría de estos microorganismos son inofensivos o beneficiosos, mientras que una pequeña proporción puede volverse patógena bajo condiciones de alteración del sistema inmunitario. (D’Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

Mecanismos de defensa de las barreras epiteliales

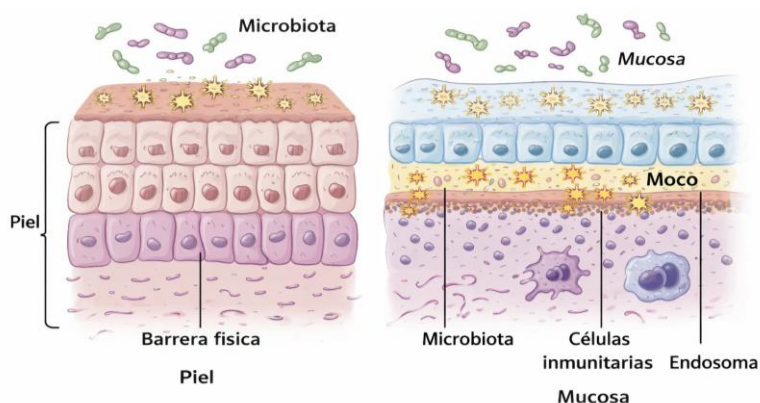
Las barreras epiteliales cumplen una función protectora esencial mediante distintos mecanismos que impiden la entrada y proliferación de microorganismos:

- Las células epiteliales están firmemente unidas entre sí a través de estructuras como los desmosomas, lo que limita el paso de agentes patógenos entre ellas.
- En la piel, la capa de queratina actúa como una barrera física que dificulta la penetración de microorganismos.
- La secreción de moco, rico en mucinas, permite atrapar patógenos y facilitar su eliminación mediante el movimiento ciliar en vías respiratorias o el peristaltismo en el tracto digestivo.
- Tanto las células epiteliales como algunos leucocitos producen péptidos antimicrobianos, como defensinas y catelicidinas, que contribuyen directamente

a la destrucción de microorganismos. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024; Forsyth et al., 2024).

Figura 3.18

Barreras epiteliales



Fuente a partir de (Tomado de Gray PE, Davids C. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023).

El epitelio constituye una barrera física que además produce sustancias con acción antimicrobiana y alberga linfocitos intraepiteliales capaces de eliminar microorganismos y células infectadas. Estos elementos forman parte de los mecanismos iniciales de defensa del sistema inmunitario innato frente a agentes patógenos

Piel

La piel constituye la principal barrera física del organismo frente al medio externo, siendo altamente eficaz en la prevención del ingreso de agentes patógenos. Para que un microorganismo logre atravesarla, generalmente es necesario que exista una alteración en su integridad, como ocurre en heridas, traumatismos, quemaduras, picaduras de insectos o procedimientos quirúrgicos. En condiciones normales, son muy pocos los patógenos capaces de penetrar una piel intacta.

Dentro de la piel se encuentran diversos componentes celulares y moleculares del sistema inmunitario innato que contribuyen a su función protectora (Figura N.º 3.4):

Queratinocitos: Localizados en la lámina basal de la epidermis y dispuestos en varias capas, se encargan de producir queratina, elemento clave del estrato córneo.

Además, generan péptidos antimicrobianos como las defensinas, los cuales intervienen en la eliminación de microorganismos.

Melanocitos: Son células ubicadas entre los queratinocitos que sintetizan melanina, un pigmento que protege el ADN celular frente a la radiación ultravioleta y el daño oxidativo.

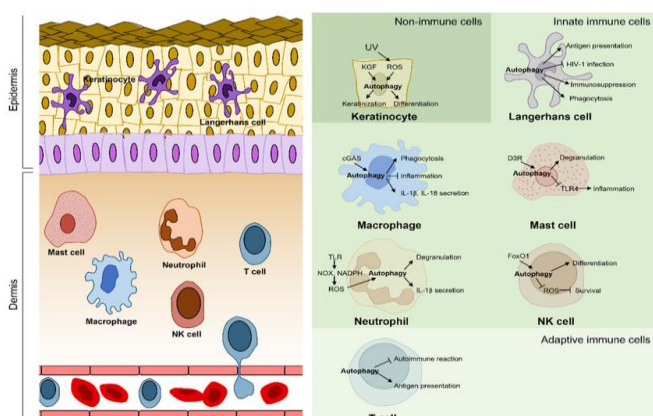
Células dendríticas (células de Langerhans): Funcionan como células presentadoras de antígenos (APC). Poseen prolongaciones citoplasmáticas que les permiten captar microorganismos y transportarlos hacia los ganglios linfáticos, donde desencadenan la respuesta inmunitaria adaptativa. Estas células expresan altos niveles de TLR y receptores citosólicos, por lo que actúan como sensores importantes de PAMP y DAMP.

PMN, macrófagos, basófilos, eosinófilos y linfocitos: Ubicados principalmente en la dermis, participan en la defensa frente a microorganismos que logran atravesar la barrera epidérmica. Los neutrófilos y macrófagos realizan funciones fagocíticas, mientras que los basófilos y eosinófilos están involucrados en respuestas alérgicas. Los linfocitos intervienen en el reconocimiento de antígenos.

- **Mastocitos y células NK:** Los mastocitos intervienen en la respuesta inflamatoria mediante la liberación de mediadores, mientras que las células NK contribuyen a la eliminación de células infectadas.
- **pH ácido:** La superficie cutánea presenta un pH entre 5 y 6, lo que genera un efecto antimicrobiano. Esta acidez se relaciona con la degradación de ácidos grasos como el caprílico, oleico y undecilénico.
- **Glándulas sebáceas:** Producen sustancias con actividad antimicrobiana. Es importante destacar que estas glándulas están ausentes en ciertas zonas, como las plantas de los pies, lo que favorece la aparición de infecciones fúngicas en dichas áreas.
- **Sequedad cutánea:** La baja humedad de la piel dificulta la adherencia y proliferación de microorganismos, actuando como un mecanismo adicional de defensa (Lamas et al., 2024; Baessler & Vignali, 2024).

Figura 3.19

Componentes celulares del sistema inmunitario cutáneo



Fuente a partir de Tomado de Gray PE, David C. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023.

La piel contiene diversas células del sistema inmunitario que participan en la defensa frente a microorganismos. Entre ellas se encuentran queratinocitos, células de Langerhans, células dendríticas, macrófagos y linfocitos T, que reconocen patógenos y activan la respuesta inmunitaria. Estas células permiten detectar infecciones y coordinar los mecanismos de defensa del organismo.

Membranas mucosas

Mucosa del tracto gastrointestinal

La mucosa del tracto gastrointestinal representa una de las principales barreras inmunológicas del organismo y está constituida en gran medida por la microbiota intestinal (también llamada microbioma o flora bacteriana). Esta incluye aproximadamente 500 especies bacterianas, con un peso total que varía entre 300 y 600 gramos. La mayoría de estos microorganismos son comensales, establecen relaciones beneficiosas con el huésped y solo una pequeña proporción tiene potencial patógeno.

Las bacterias comensales cumplen funciones clave en la digestión y la absorción de nutrientes, debido a que producen enzimas que permiten descomponer compuestos complejos como los almidones en formas más simples que el organismo puede utilizar. Además, ejercen un efecto protector al dificultar el establecimiento de microorganismos patógenos, limitando su adhesión al epitelio intestinal. Algunas también liberan sustancias antimicrobianas o regulan la respuesta inmunitaria, reduciendo la producción

de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-8, lo que disminuye el reclutamiento de neutrófilos hacia el sitio de infección. (Lamas et al., 2024; Baessler & Vignali, 2024)

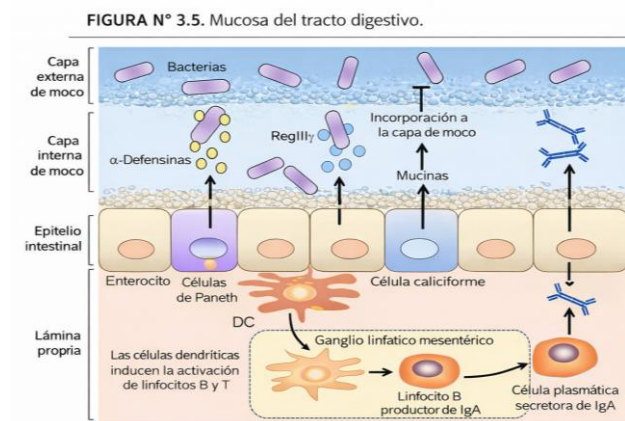
La mucosa gastrointestinal también cuenta con diversos componentes celulares y mecanismos defensivos que participan en la inmunidad innata (Figura N.º 3.5), entre los que destacan:

- **Células epiteliales:** Se encuentran estrechamente unidas mediante desmosomas, formando una barrera selectiva que permite el paso de nutrientes, pero restringe el ingreso de microorganismos. Cubren tanto las microvellosidades como las criptas intestinales.
- **Microvellosidades:** Estructuras especializadas que incrementan la superficie de absorción y contienen células epiteliales intercaladas con células caliciformes productoras de moco. Este sistema dinámico dificulta la adhesión de microorganismos a la superficie intestinal.
- **Criptas de Lieberkühn:** En su base se ubican las células de Paneth, responsables de la secreción de péptidos antimicrobianos como las defensinas, también conocidas como criptidinas.
- **Receptores tipo Toll (TLR):** Expresados en las células epiteliales, intervienen en la detección de microorganismos y en la producción de citocinas proinflamatorias.
- **Células dendríticas:** Captan antígenos presentes en la luz intestinal y participan en la generación de respuestas inmunitarias, incluyendo mecanismos de tolerancia.
- **Mecanismos de eliminación:** Procesos como el peristaltismo intestinal, el vómito y la diarrea favorecen la expulsión de microorganismos ingeridos.
- **Capa de moco:** Funciona como una barrera física que evita la adhesión directa de microorganismos al epitelio intestinal.
- **Enzimas digestivas:** Presentes en secreciones gástricas, pancreáticas e intestinales, así como en la bilis, poseen actividad antimicrobiana.
- **pH gástrico:** Con valores entre 3,5 y 4, crea un ambiente ácido que elimina la mayoría de los microorganismos ingeridos. En condiciones como gastrectomía o gastritis atrófica, donde se presenta aclorhidria, aumenta la susceptibilidad a infecciones.

- **Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT):** Participa en la defensa inmunitaria mediante la interacción entre linfocitos y antígenos que han atravesado la barrera mucosa. (Lamas et al., 2024; Baessler & Vignali, 2024)

Figura 3.20

Mucosa del tracto digestivo



Fuente a partir de Tomado de Iversen R, Sollid LM. Annu Rev Pathol. 2023

La mucosa intestinal constituye una barrera inmunológica formada por el epitelio, el moco y diversas células inmunitarias. Las células de Paneth y las células caliciformes producen péptidos antimicrobianos y mucinas que limitan la invasión de microorganismos. Además, las células dendríticas activan linfocitos B que producen IgA, contribuyendo a la protección inmunológica del intestino.

Mucosa del tracto respiratorio

El tracto respiratorio está revestido por una barrera física altamente especializada, cuya superficie total se aproxima a los 500 m². A través de esta extensa área pasan diariamente cerca de 10 000 litros de aire, que contienen múltiples microorganismos y partículas, los cuales deben ser retenidos y eliminados de manera eficiente para evitar infecciones.

Dentro de los componentes celulares y mecanismos que conforman la barrera fisiológica del sistema respiratorio destacan los siguientes:

- **Células epiteliales del árbol bronquial:** Estas células presentan en su superficie apical una gran cantidad de cilios (aproximadamente 30 000 cilios por mm²) y se

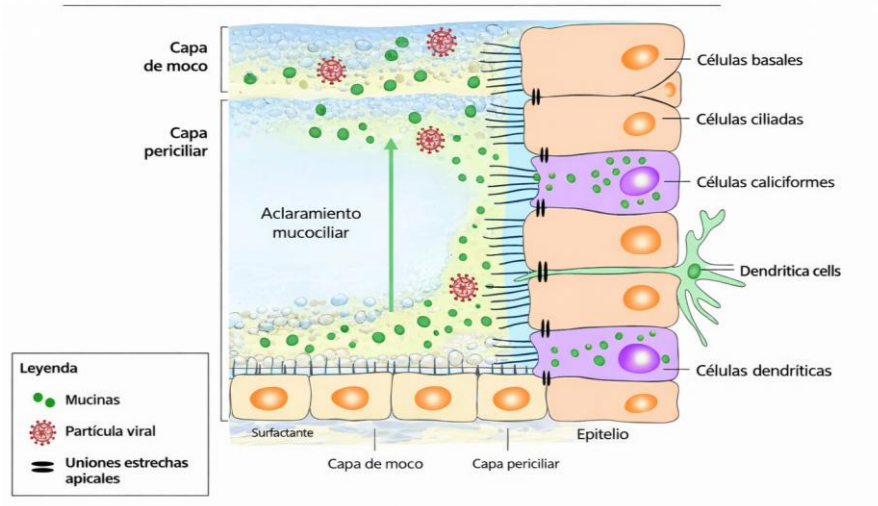
encuentran intercaladas con células caliciformes y serosas. En conjunto, producen una capa mucosa rica en mucinas, una glucoproteína de alto peso molecular (alrededor de 400 000 kDa). La secreción de mucina es constante y tiene la capacidad de retener grandes volúmenes de agua, lo que favorece la captura de partículas y microorganismos. Su producción puede incrementarse ante estímulos como irritantes, alcohol, cambios hormonales, prostaglandinas y la activación del sistema nervioso parasimpático. Entre los diferentes tipos de mucinas, algunas cumplen un papel importante en la protección frente a agentes nocivos inhalados. (Zheng et al., 2025)

- **Células ciliadas:** Se distribuyen desde la cavidad nasal hasta aproximadamente la decimoséptima división bronquial. Cada célula posee cerca de 200 cilios, los cuales realizan movimientos coordinados en forma de latigazo: rápidos hacia el exterior y más lentos en el retorno. Este movimiento permite desplazar la capa de moco hacia la faringe, donde puede ser deglutida o eliminada mediante la tos (Figura N.º 3.6).
- **Macrófagos alveolares:** Representan una línea de defensa esencial en los alvéolos, encargándose de fagocitar microorganismos y partículas que logran llegar a las vías respiratorias.
- **Mastocitos y eosinófilos:** Participan principalmente en las respuestas inflamatorias y en procesos relacionados con reacciones alérgicas.
- **Reflejo de la tos:** Funciona como un mecanismo de limpieza que facilita la expulsión de moco y partículas extrañas. Se estima que más del 80% de estas partículas son eliminadas por este mecanismo.

Figura 3.21

Sistema de cilios en la mucosa del tracto respiratorio.

FIGURA N° 3.6. Sistema mucociliar del tracto respiratorio.



Tomado de Gray PE, David C. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023.

El epitelio respiratorio está formado por células ciliadas y células caliciformes que producen moco. Este moco atrapa microorganismos y partículas inhaladas, mientras que el movimiento coordinado de los cilios permite su eliminación hacia el exterior. Este mecanismo constituye una importante defensa del sistema inmunitario innato del tracto respiratorio.

Tracto genitourinario

El sistema urinario está revestido por un epitelio sencillo y plano que puede producir moco, el cual está repleto de anticuerpos y enzimas que poseen características antimicrobianas. La orina, debido a su carácter hipertónico y su nivel ácido, actúa como un agente antibacteriano, lo que dificulta el crecimiento de microorganismos.

Además, en el glomérulo renal se genera una proteína denominada uromodulina, que contribuye a evitar que las bacterias se fijen al epitelio urinario. En presencia de patógenos, las células del tracto urinario responden generando defensinas y citocinas que inducen inflamación (Lamas et al. , 2024).

En el sistema genitourinario, tanto en hombres como en mujeres, existen diversos componentes celulares y mecanismos que desempeñan un rol fundamental en la inmunidad innata.:

Aparato genital femenino

- **Moco cervical:** Secretado por el cérvix, posee una consistencia viscosa y actúa como una barrera física y química con propiedades bactericidas, siendo fundamental en la defensa contra infecciones.
- **Células NK:** Localizadas principalmente en el endometrio durante la etapa lútea del ciclo menstrual, participan en la defensa antiviral y desempeñan un papel importante en la regulación inmunológica del embarazo.
- **Granulocitos:** Intervienen en la respuesta inflamatoria y en la defensa frente a infecciones a nivel del útero y las trompas de Falopio.
- **Macrófagos y células de Langerhans:** Ejercen funciones de fagocitosis y presentación de antígenos, respectivamente, y se encuentran distribuidos en el endocérnix, exocérnix, endometrio, vagina y placenta. (Baessler & Vignali, 2024)

Aparato genital masculino

- **pH seminal:** Oscila entre 7,2 y 7,8 en condiciones normales; durante infecciones bacterianas, este valor puede incrementarse.
- **Espermina:** Componente del semen con actividad bactericida, especialmente frente a bacterias gramnegativas.
- **Barrera hemato-testicular:** Cumple dos funciones esenciales:
 1. Impide el paso de anticuerpos hacia los túbulos seminíferos, donde se localizan las células de Sertoli.
 2. Aísla las células germinales del sistema inmunitario, previniendo respuestas autoinmunes, ya que estas células pueden actuar como autoantígenos.

Fuera del testículo, el líquido seminal puede comportarse como un estímulo inmunogénico; la formación de anticuerpos contra sus componentes puede derivar en infertilidad.

- **Macrófagos:** Además de su función defensiva, participan en la producción de **25-hidroxicolesterol**, precursor de la testosterona mediante la acción de las células de Leydig. (Baessler & Vignali, 2024)

Barreras especiales: SNC, ojo e hígado

Estas barreras protegen órganos altamente sensibles frente a procesos inflamatorios y agentes infecciosos:

Sistema nervioso central

- Barrera hematoencefálica: Endotelio especializado que separa la sangre del tejido nervioso.
- Barrera hemato-LCR: Controla el intercambio de sustancias entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo.
- Microglía: Células inmunitarias residentes que expresan TLR y responden a PAMP mediante la producción de citocinas proinflamatorias.
- Astrocitos: En condiciones inflamatorias expresan TLR3 y producen mediadores como CXCL10, interferones e interleucinas (IL-1, IL-10, IL-11), contribuyendo a la regulación de la respuesta inmunitaria y protección neuronal. (Baessler & Vignali, 2024)

Ojo

- Barrera hematoacuosa: Constituida por el epitelio del cuerpo ciliar junto con el endotelio del iris, restringe la entrada de agentes patógenos.
- Lágrimas: Contienen lisozima e IgA, ejerciendo funciones antimicrobianas y protectoras.
- Células dendríticas: Capturan antígenos en la cámara anterior y los transportan al bazo para activar respuestas inmunitarias sistémicas. (Baessler & Vignali, 2024)

Hígado

- Células de Kupffer: Macrófagos hepáticos que destruyen microorganismos y toxinas, además de producir citocinas como IL-1, IL-6, TNF- α y GM-CSF, contribuyendo a un ambiente regulador mediante IL-10.
- Células dendríticas: Favorecen la tolerancia inmunológica frente a antígenos provenientes del tracto gastrointestinal.
- Células estrelladas (Ito): Localizadas en el espacio de Disse, cumplen funciones de almacenamiento de vitamina A en condiciones fisiológicas. Durante el daño hepático, se transforman en miofibroblastos y producen colágeno, participando en procesos inflamatorios y de fibrosis. (Baessler & Vignali, 2024)

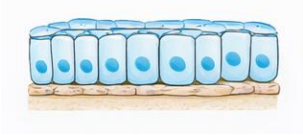
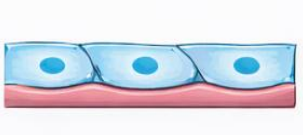
Células del sistema inmunitario innato

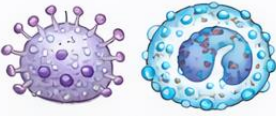
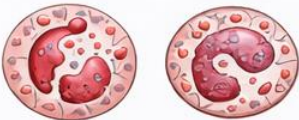
Las células de la inmunidad innata fueron descritas previamente en el capítulo 2; sin embargo, en este apartado se destacan sus características principales en el contexto de las barreras epiteliales, así como su participación en la respuesta inmunitaria inicial.

En donde las células actúan como sensores tempranos de infección, eliminan microorganismos, producen mediadores inflamatorios y, además, intervienen en la activación del sistema inmunitario adaptativo.

Tabla 17

Células del sistema inmune innato

CÉLULAS	ACCIONES
	Células epiteliales. Constituyen el interfaz medio ambiente, medio interno y gorman las barreras que evitan el ingreso de patógenos. Secretan péptidos antimicrobianos, producen citoquinas proinflamatorias y quimioquinas que atraen otras células para la defensa contra patógenos.
	Células endoteliales. Cubren el interior de los vasos sanguíneos y regulan el paso normal de las células que patrullan los tejidos en busca de lo “extraño”, y cunado encuentran algo que no “es propio”, atraen y facilitan el paso de varias células indispensables para la defensa.
	Células fagocíticas. Atrapan, ingieren, matan y desintegran patógenos para extraer de ellos las moléculas más inmunogénicas. Producen moléculas mediadoras de la inflamación.

	Células dendríticas. Capturan en la piel y las mucosas los antígenos de patógenos para llevarlos a los ganglios regionales en donde los presentan a los linfocitos T para activarlos y dar inicio a la inmunidad adquirida.
	Mastocitos y basófilos. Se degranulan para iniciar la defensa contra lo extraño, liberando moléculas que son vasodilatadoras y que incrementan la permeabilidad vascular para facilitar el paso a los tejidos de células, factores del complemento y anticuerpos.
	Eosinófilos. Ayudan a la defensa contra parásitos, sobre los que liberan proteínas muy tóxicas que les destruyen su membrana. Protegen las células plasmáticas que van de los ganglios a la médula ósea. Participan en los procesos alérgicos.
	Células linfoides. Son células con morfología de linfocitos pero que no requieren “aprender” cómo atacar lo extraño. Lo hacen de inmediato al reconocer moléculas de carbohidrato y lípidos que se expresen en la membrana de los patógenos. Son seis, NKs, iNKT, Lsγδ, LTi, LsB-1 y LsB ZM del bazo.
	Fibroblastos. Al finalizar “una batalla” de defensa contra un patógeno, intervienen para reparar los daños que el patógeno o el proceso inflamatorio hayan producido en los tejidos.
	Plaquetas. Inician el proceso de coagulación cuando hay daño de un vaso sanguíneo. Liberan moléculas que atraen PMNs, Eos y Ls. Producen mediadores de la inflamación.

Tomado de Pisetsky DS. Nat Rev Nephrol. 2023.

Los diversos tipos celulares participan en la defensa inicial del organismo frente a microorganismos. Entre ellos se encuentran células epiteliales, endoteliales, fagocíticas, dendríticas, mastocitos, eosinófilos, células NK y plaquetas, que reconocen patógenos y producen mediadores inflamatorios. Estas células coordinan los mecanismos de defensa y contribuyen a la activación de la respuesta inmunitaria.

Además de las células propias de las barreras epiteliales, se identifican otros tipos de células especializadas cuya función consiste en reconocer y responder frente a la presencia de patógenos frecuentes. Entre ellos se encuentran los siguientes:

Linfocitos t intraepiteliales

Los linfocitos T intraepiteliales se localizan tanto en la epidermis como en los epitelios mucosos. Se clasifican en diferentes subgrupos dependiendo del tejido donde residen y del tipo de receptor de células T (TCR) que expresan:

- Aquellos que expresan el TCR $\alpha\beta$, característico de la mayoría de linfocitos T circulantes y de órganos linfoides.

- Aquellos que expresan TCR γ δ , capaces de reconocer antígenos tanto peptídicos como no peptídicos.

Una de sus características principales es su limitada diversidad de receptores, lo que implica que reconocen un número menor de patógenos en comparación con la inmunidad adaptativa. Sin embargo, cumplen funciones importantes en la defensa del huésped, ya que pueden producir citoquinas, activar fagocitos, eliminar microorganismos y destruir células infectadas. (Baessler & Vignali, 2024)

Fagocitos

Los fagocitos constituyen *la primera barrera celular de defensa* cuando los microorganismos logran atravesar *las barreras protectoras de la piel y las mucosas*. Su función principal es *capturar y destruir patógenos*.

La disminución de estas células, ya sea por causas genéticas, enfermedades como neoplasias de médula ósea o tratamientos como la quimioterapia, incrementa *de manera considerable* el riesgo de infecciones bacterianas y micóticas, muchas de las cuales pueden ser graves o incluso letales.

Células dendríticas - Las células dendríticas no solo actúan como *células que presentan antígenos a los linfocitos T*, sino que además destacan por su alta capacidad para reconocer patrones moleculares de los patógenos (PAMP) y señales de daño celular (DAMP).

Dentro de sus subtipos, se encuentran *las células dendríticas que producen interferones*, consideradas *la principal fuente* de interferones tipo I en infecciones virales. Estas células expresan TLR endosómicos (TLR3, 7, 8 y 9), los cuales reconocen ácidos nucleicos virales tras su internalización.

Las células dendríticas capturan antígenos microbianos, *los transportan hacia* los ganglios linfáticos y *los presentan a* los linfocitos T vírgenes, induciendo su activación y diferenciación. Este proceso no depende únicamente de la presentación antigénica, sino también de las *señales generadas por los TLR*, que estimulan la expresión de citoquinas y moléculas estimuladoras necesarias para activar a los linfocitos T.

Células NK (Natural Killer)

Las células NK son linfocitos innatos de tipo I que participan en la defensa contra infecciones virales y *ciertos patógenos intracelulares*. Su función principal es eliminar *células infectadas* y producir *citoquinas como IFN- γ y TNF- α* .

Se encuentran en mayor proporción en el hígado y en el útero durante la gestación, mientras que su presencia es menor en órganos linfáticos. En sangre periférica y bazo representan aproximadamente entre el 5% y el 15% de los linfocitos.

A diferencia de los linfocitos T, las células NK no poseen *receptores específicos para antígenos*, sino que utilizan *receptores codificados en la línea germinal* que les permiten distinguir entre *células sanas e infectadas*. Se identifican por la expresión de CD56 o por la ausencia de CD3; muchas de ellas también expresan CD16, lo que les permite reconocer células cubiertas con anticuerpos.

Funciones de las células NK

Presentan *actividad citotóxica* similar a los linfocitos T CD8+, liberando gránulos que contienen *perforinas y granzimas*. Las perforinas generan *poros en la membrana* de la célula diana, mientras que las granzimas inducen apoptosis. Elimina *células infectadas* por virus y bacterias intracelulares. Durante infecciones virales, se activan mediante IL-12 e IL-15, mucho antes de que se desarrolle completamente la respuesta adaptativa.

Destruyen *células infectadas* que han reducido la *expresión de moléculas MHC clase I*, mecanismo utilizado por algunos virus para evadir la inmunidad adaptativa. En ciertos casos, pueden erradicar *infecciones virales* sin la participación de la inmunidad adaptativa. Participan en *la eliminación de células tumorales*, especialmente aquellas de origen hematopoyético con baja expresión de MHC I.

Producen IFN- γ , que activa *macrófagos* y contribuye al *control de infecciones* durante los primeros días o semanas, como ocurre en infecciones por *Listeria monocytogenes*. Además, este interferón favorece *la diferenciación de linfocitos T vírgenes* hacia el fenotipo TH1.

Receptores tipo RIG

Los receptores tipo RIG son *sensores citosólicos especializados en el reconocimiento de ARN viral*, incluyendo ARN bicatenario y estructuras híbridas ADN-ARN. Su activación *induce la producción de interferones tipo I*, fundamentales en la respuesta antiviral. Dentro de este grupo destacan los receptores principales

- *RIG-I* (gen inducible por ácido retinoico 1)
- *MDA5* (gen asociado a la diferenciación del melanoma 5).

Estructuralmente, estos receptores presentan:

1. Dos dominios CARD en el extremo N-terminal, responsables de la interacción con proteínas de señalización.
2. Un dominio helicasa de ARN.
3. Un dominio C-terminal implicado en el reconocimiento del ligando.

Los dominios helicasa y C-terminal participan directamente en la detección del ARN viral. Además, estos receptores pueden diferenciar entre ARN viral y ARN propio celular, lo que evita respuestas inapropiadas.

Se expresan en leucocitos y múltiples células tisulares susceptibles a infecciones virales, permitiendo una respuesta rápida frente a distintos patógenos. Una vez activados, *desencadenan señales que conducen a la fosforilación de IRF3, IRF7 y NF-κB*, promoviendo *la producción de interferón tipo I*.

Detección de ADN citosólico y vía STING

Los *sensores citosólicos de ADN* reconocen material genético proveniente de microorganismos intracelulares liberado en el citoplasma. Su activación desencadena respuestas antimicrobianas, *producción de interferones tipo I* y mecanismos de autofagia.

El ADN microbiano puede liberarse en el citosol mediante diversos procesos, siendo uno de los principales *la vía STING* (Stimulator of Interferon Genes).

Vía STING

STING es una *proteína transmembrana localizada en el retículo endoplásmico* que participa en la activación de respuestas antivirales mediante el siguiente mecanismo:

1. El ADN citosólico se une a la enzima cGAS.
2. Se sintetiza el dinucleótido cíclico GMP-AMP (cGAMP).
3. El cGAMP se une a STING, provocando su translocación hacia el aparato de Golgi.
4. STING facilita la fosforilación de IRF3.
5. IRF3 activado migra al núcleo, induciendo la expresión de interferón tipo I.

Además, la vía STING participa en la *autofagia*, proceso mediante el cual componentes celulares son degradados en lisosomas, contribuyendo a la eliminación de patógenos intracelulares. (Zheng et al., 2024)

Receptores activadores e inhibidores de las células NK

La actividad de las células NK está regulada por un equilibrio dinámico entre señales generadas por receptores activadores e inhibidores, los cuales reconocen moléculas presentes en la superficie de las células del organismo.

Los receptores activadores inducen la activación de proteínas quinasas que fosforilan moléculas involucradas en la transducción de señales, permitiendo la identificación y eliminación de células infectadas o dañadas. Por el contrario, los receptores inhibidores activan fosfatasas que contrarrestan dichas señales, favoreciendo la conservación de células sanas.

Cuando predominan las señales activadoras, las células NK desencadenan su función citotóxica frente a células estresadas, infectadas o transformadas. En cambio, si predominan las señales inhibitorias, se bloquea la respuesta citotóxica, evitando el daño a células normales.

Tipos de receptores activadores

Los receptores activadores de las células NK incluyen diversos grupos:

1. Receptores tipo KIR (receptores inmunoglobulínicos de células NK): Se denominan así por presentar dominios estructurales similares a las inmunoglobulinas. Estos receptores pueden reconocer ligandos expresados tanto en células normales como en células alteradas o infectadas.
2. Receptores de la familia de las lectinas tipo C: Son proteínas con capacidad de unión a carbohidratos. Entre ellos destaca el receptor NKG2D, que reconoce moléculas relacionadas con el MHC clase I, como MIC-A y MIC-B, las cuales se exponen en células sometidas a estrés, infección viral o transformación tumoral, pero no en células normales.

Este receptor se asocia a la proteína adaptadora DAP10, la cual amplifica las señales intracelulares y potencia la actividad citotóxica de las células NK frente a las células dianas.

3. Receptor CD16: Corresponde a un receptor de baja afinidad para inmunoglobulinas IgG. Se une específicamente a las regiones Fc de IgG1 y IgG3 que están fijadas a antígenos en la superficie de células infectadas.

Esta interacción activa vías de señalización intracelular que permiten a las células NK destruir células recubiertas por anticuerpos, proceso conocido como "citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos" (ADCC). (Zheng et al., 2024; D'Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

Receptores inhibidores y papel del MHC clases I

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC I) se expresan en la superficie de prácticamente todas las células nucleadas del organismo. Estas moléculas cumplen dos funciones fundamentales:

1. Regular la activación de las células NK mediante su interacción con receptores inhibidores.
2. Presentar péptidos derivados de proteínas intracelulares a los linfocitos T CD8+.

Los receptores inhibidores de las células NK reconocen específicamente estas moléculas MHC I. Cuando una célula expresa niveles normales de MHC I, se generan señales inhibitoras que bloquean la activación de las células NK, permitiendo la conservación de células sanas.

Sin embargo, durante infecciones virales o situaciones de estrés celular, muchas células disminuyen la expresión de MHC I como mecanismo de evasión inmunitaria. En estas condiciones, las células NK detectan esta disminución como una señal de anormalidad, lo que conduce a su activación y a la destrucción de la célula afectada.

Este mecanismo se conoce como reconocimiento de lo propio ausente, y constituye un principio fundamental en la función de vigilancia inmunológica de las células NK. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024; D’Orazio et al., 2024)

Tabla 3.18

Clasificación de los grupos de receptores de inhibidores de linfocitos NK

GRUPO DE RECEPTORES	LIGANDO
Receptores tipo inmunoglobulina de células NK (KIR)	Moléculas del MHC clase I
Lectinas tipo C (CD94/NKG2A)	HLA-E (derivado de MHC clase I)
Receptores tipo IG de linfocitos (LIR)	MHC clase I (con menor afinidad que KIR; más abundantes en linfocitos B)

FUENTE: Elaboración propia.

Tanto los receptores activadores como los inhibidores poseen en sus regiones citoplasmáticas estructuras especializadas que les permiten acoplarse a las vías de señalización intracelular.

En la estructuras son responsables de inducir o bloquear funciones efectoras, como la citotoxicidad frente a células diana o la producción de citoquinas. Las principales estructuras y sus funciones se detallan en la tabla N.º 3.19.

Tabla 3.19

Estructuras con las que se unen los receptores activadores e inhibidores.

TIPO DE RECEPTOR	ESTRUCTURA	FUNCIÓN
ACTIVADORES	Motivo de activación del receptor inmunitario (ITAM)	Tras la unión del ligando, las tirosinas son fosforiladas, lo que desencadena la activación de cinasas. Amplifican la señal intracelular

		mediante la fosforilación de proteínas adicionales, promoviendo la actividad citotóxica y la secreción de citoquinas.
INHIBIDORES	Motivo de inhibición del receptor inmunitario (ITIM)	Luego de la unión con su ligando, las tirosinas son fosforiladas y reclutan fosfatasas, las cuales bloquean las señales provenientes de los receptores activadores, inhibiendo la respuesta celular.

FUENTE: Elaboración propia.

Los receptores que regulan y frenan el sistema inmunológico son esenciales para manejar la reacción celular. Su papel es lograr un balance entre la activación necesaria para enfrentar patógenos y los mecanismos que previenen reacciones exageradas o perjudiciales. Los receptores que favorecen la activación están asociados a elementos conocidos como motivos de activación del receptor inmunológico basados en tirosina (ITAM). Cuando un ligando se une a ellos, las tirosinas en esos elementos son fosforiladas, lo que permite la reunión y activación de cinasas.

En donde se produce una secuencia de señales dentro de la célula que intensifica la reacción y favorece funciones como la actividad citotóxica y la liberación de citocinas. En cambio, los receptores inhibidores poseen motivos de inhibición del receptor inmunitario basados en tirosina (ITIM). Su fosforilación ayuda a atraer fosfatasas que disminuyen o bloquean las señales de los receptores que activan.

Por lo tanto, la relación entre ITAM e ITIM es crucial para regular la fuerza de la respuesta inmunitaria, evitando tanto una activación débil que comprometa la defensa contra microorganismos como una activación excesiva que pueda perjudicar los tejidos y promover procesos inflamatorios o autoinmunes.

Tabla 3.20

Subgrupos de células linfocíticas innatas (ILC)

GRUPO DE ILC	SUBGRUPO	MOLÉCULAS DE SECRECIÓN
GRUPO 1	Células NK citotóxicas y no citotóxicas	IFN- γ
GRUPO 2	Linfocitos tipo TH2 (análogos a linfocitos T CD4+)	IL-5, IL-9, IL-13. Expresan el factor de transcripción GATA2
GRUPO 3	Linfocitos tipo TH17 (presentes en mucosas; protegen frente a bacterias extracelulares y mantienen barreras epiteliales)	IL-22, IL-17 o ambas. Expresan el factor de transcripción ROR γ t

GRUPO 3	Células inductoras de tejido linfóide (LTi)	IL-7, IL-22. Expresan linfotoxina α de membrana y TNF, fundamentales para el desarrollo de órganos linfóides
---------	---	---

FUENTE: Elaboración propia

Los mastocitos son células que contienen en su citoplasma abundantes gránulos cargados de mediadores químicos de la inflamación. Entre estos destaca la histamina, sustancia vasoactiva que induce vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular, así como enzimas proteolíticas con capacidad bactericida y neutralizadora de toxinas.

La liberación de estos mediadores ocurre tras la activación celular, la cual puede ser inducida directamente por componentes microbianos o mediada por anticuerpos. (Zheng et al., 2024)

Reconocimiento y moléculas efectoras solubles de la inmunidad innata

En el plasma y en los líquidos extracelulares existen diversas moléculas solubles capaces de reconocer microorganismos extracelulares y desencadenar respuestas propias de la inmunidad innata. Estas moléculas actúan principalmente mediante dos mecanismos:

1. **Función opsonizante:** Las opsoninas son moléculas que se unen a los antígenos y facilitan su eliminación. Cuando estas proteínas se fijan a los microorganismos, forman complejos que son reconocidos por receptores específicos en la superficie de los fagocitos, favoreciendo su internalización y destrucción. De esta manera, aumentan la eficiencia del proceso fagocítico.
2. **Inducción de inflamación y eliminación directa:** Algunas moléculas solubles, además de atraer fagocitos hacia el sitio de infección, tienen la capacidad de destruir directamente a los patógenos.

Debido a su modo de acción, estas moléculas funcionan de forma análoga a los anticuerpos, por lo que esta vía se considera la rama humoral de la inmunidad innata. (Zheng et al., 2024; D'Orazio et al., 2024)

Entre los principales componentes de esta rama se encuentran: el sistema de complemento, defensinas, catelicidinas, lactoferrina, lisozima, citoquinas, quitinasas, pentraxinas, colectinas y ficolinas.

Sistema de complemento

El sistema de complemento está constituido por un conjunto de aproximadamente 30 a 40 proteínas plasmáticas, junto con receptores y reguladores de membrana, que interactúan formando una cascada enzimática para amplificar la respuesta inmunitaria.

Sus funciones principales incluyen:

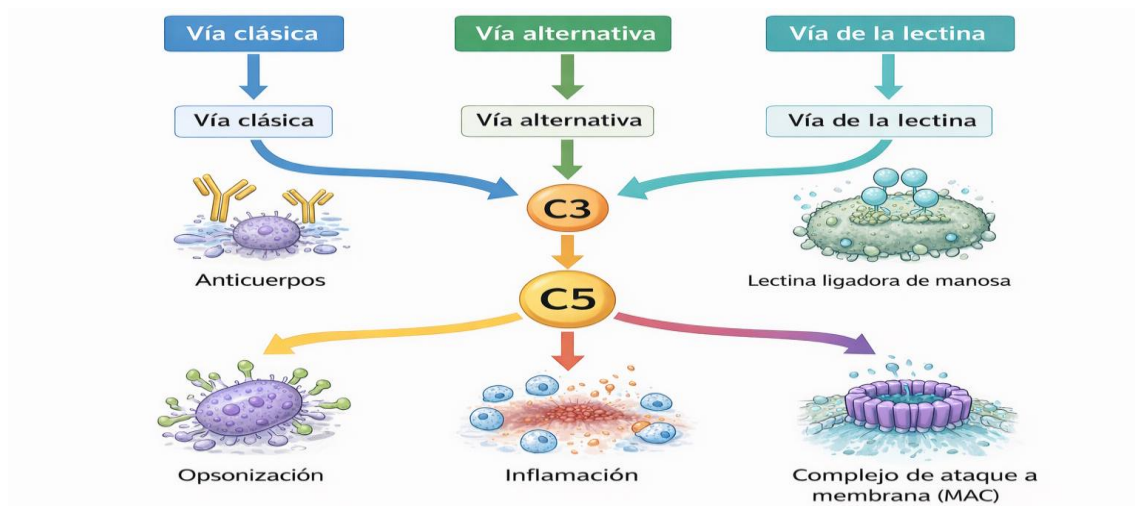
1. Opsonización y lisis de microorganismos o sustancias extrañas.
2. Reclutamiento de fagocitos mediante la generación de factores quimiotácticos.
3. Potenciación de la respuesta inflamatoria.
4. Interacción entre la inmunidad innata y adaptativa.
5. Estimulación de linfocitos B y aumento de la producción de anticuerpos.
6. Eliminación de inmunocomplejos y células apoptóticas.

Las proteínas del complemento se encuentran en la circulación en forma inactiva y son activadas por la presencia de microorganismos. Su activación puede iniciarse mediante la interacción con PAMP, complejos antígeno-anticuerpo o proteínas de fase aguda.

En los sistemas funciona a través de una serie de cascadas proteolíticas, en las cuales los precursores inactivos (zimoógenos) se transforman en enzimas activas. Estas, a su vez, excitan y activan otras proteínas del sistema, generando una amplificación progresiva de la respuesta. Como resultado, se producen fragmentos con actividad biológica que desempeñan funciones efectoras en la eliminación de patógenos y en la regulación de la inflamación. (Lamas et al., 2024; Forsyth et al., 2024).

Figura 3.22

Actividades del sistema de complemento.



Fuente: Adaptado de Piskys DS. Nat Rev Nephrol. 2023.

El sistema del complemento está formado por proteínas plasmáticas que participan en la defensa frente a microorganismos. Puede activarse por las vías clásica, alternativa y de la lectina. Todas ellas convergen en la activación de C3. Su activación favorece la opsonización de patógenos, la inflamación y la formación del complejo de ataque a membrana.

Componentes del sistema de complemento

Las proteínas y glucoproteínas que conforman el sistema de complemento son sintetizadas principalmente en los hepatocitos; sin embargo, también pueden ser producidas por monocitos, macrófagos tisulares y células epiteliales de los sistemas digestivo y genitourinario (ver Tabla N.º 3.9). En conjunto, estas proteínas representan aproximadamente entre el 5% y el 10% del total de proteínas plasmáticas.

Dentro de este sistema se han identificado alrededor de 37 componentes, de los cuales:

- Aproximadamente 20 participan directamente en la cascada de activación.
- Cerca de 9 forman parte de los mecanismos reguladores.
- Y alrededor de 8 corresponden a receptores que reconocen productos generados durante la activación.

La nomenclatura de los componentes del complemento se estructura en tres elementos:

1. Un número (C1 a C9): Identifica a los componentes principales del sistema.
2. Una letra o denominación adicional: Puede corresponder a factores específicos (por ejemplo, Factor D) o a nombres tradicionales como el factor de restricción homólogo (ver Tabla N.º 3.10).
3. Una letra minúscula (a o b): Indica los fragmentos generados tras la activación proteolítica. Generalmente, el fragmento “a” es de menor tamaño, mientras que el fragmento “b” es mayor, aunque existen excepciones.

Por ejemplo, en el caso de C3, su escisión da origen a C3a y C3b. Los fragmentos de mayor tamaño suelen unirse a la superficie del patógeno cercano al sitio de activación, mientras que los fragmentos más pequeños actúan como mediadores inflamatorios al unirse a receptores específicos.

Durante la activación, los componentes del complemento pueden asociarse formando complejos funcionales con actividad enzimática. Estos complejos se representan mediante la combinación de sus componentes, como en los casos de C4b2a o C3bBb, que corresponden a complejos con función catalítica dentro de la cascada. (Lamas et al., 2024; D’Orazio et al., 2024)

Tabla 3.21

Sitios de síntesis de las proteínas del complemento

SITIO DE SÍNTESIS	PROTEÍNAS Y FACTORES DEL COMPLEMENTO
Hígado	Principal fuente de la mayoría de proteínas del complemento
Macrófagos, células epiteliales (bazo, timo, intestino y corazón) y células dendríticas	C1q
Macrófagos	C1, C2, C3, C4
PMN (neutrófilos)	Properdina, C3, C6, C7
Bazo	C6, C8
Riñón	C3, C4
Fibroblastos	C2, C3, C5, C9
Adipocitos	Factor D
Neumocitos	C3, C9
Linfocitos T CD4	C3 y C3b
Células dendríticas	Proteína reguladora C4BP, C7 y C8

FUENTE: *Elaboración propia*

Las proteínas del sistema del complemento se generan en múltiples ubicaciones, siendo el hígado el principal productor de la mayoría de sus componentes, en particular de aquellas proteínas que están en el plasma y que son cruciales en las distintas rutas de activación. No obstante, también se produce complemento de forma local en diferentes tejidos y células, facilitando así una respuesta inmunitaria más rápida en áreas afectadas por infecciones o inflamaciones. Por ejemplo, los macrófagos y determinadas células epiteliales localizadas en órganos como el bazo, el timo, el intestino y el corazón son los encargados de sintetizar C1q.

Los macrófagos, además, pueden generar otros elementos como C1, C2, C3 y C4. Los neutrófilos (PMN) contribuyen también en la fabricación de properdina y en la producción de C3, C6 y C7, mientras que el bazo participa en la síntesis de C6 y C8, así como el riñón en la generación de C3 y C4. De igual modo, los fibroblastos se encargan de producir C2, C3, C5 y C9; los adipocitos son una valiosa fuente de factor D; y los neumocitos tienen la capacidad de sintetizar C3 y C9. Además, los linfocitos T CD4 son capaces de generar C3 y C3b, mientras que las células dendríticas ayudan en la creación de proteínas reguladoras como C4BP, además de C7 y C8.

En conjunto, esta distribución indica que el complemento no solo depende de una única fuente sistémica, sino que tiene una producción variada y local, lo que le permite regular las respuestas inflamatorias y facilitar mecanismos como la opsonización, la quimiotaxis y la eliminación de patógenos. Este tipo de producción localizada es esencial, especialmente en situaciones de inflamación crónica, ya que una activación o regulación inadecuada del complemento puede provocar daño en los tejidos y estar relacionada con la fisiopatología de diversas patologías inmunomediadas y autoinmunes.

Tabla 3.22

Nomenclatura de los factores del sistema de complemento según la fase en la que actúan

FASE	FACTORES
Inicio de la vía clásica	C1q, C1r, C1s, C2 y C4
Inicio de la vía alternativa	Factores B, D y properdina
Inicio de la vía de las lectinas	Lectina ligadora de manosa (MBL), ficolinas y proteasas de serina (MASP-1 y MASP-2)
Fase terminal (ataque a la membrana)	C5, C6, C7, C8 y C9

La terminología de los elementos del sistema del complemento nos da la posibilidad de organizar sus partes de acuerdo con la fase y el camino en el que intervienen en la respuesta inmunológica. En la vía clásica, la activación inicial se enfoca principalmente en C1q, C1r, C1s, C2 y C4, que son esenciales para identificar el estímulo y crear las convertasas que prolongarán la cascada. En contraste, en la vía alternativa, los actores principales son los factores B y D, junto con la properidina, que son fundamentales para iniciar y potenciar la respuesta del complemento en las superficies de los microorganismos.

En lo que respecta a la vía de las lectinas, esta se activa cuando la lectina ligadora de manosa (MBL) y las ficolinas detectan estructuras específicas en los microorganismos, colaborando con las proteasas de serina MASP-1 y MASP-2. Esta interacción provoca el inicio de una cascada similar a la de la vía clásica. Aunque estas tres rutas tienen distintos métodos de activación, todas convergen posteriormente para generar elementos que ponen en marcha la fase efectora. Por último, en la fase final, el complejo de ataque a la membrana se compone de C5, C6, C7, C8 y C9, cuya activación secuencial conlleva a la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC), que tiene la capacidad de crear poros en las membranas de ciertas células y microorganismos.

En conclusión, esta estructuración demuestra que el sistema del complemento funciona como una cascada proteolítica unida, en la que diferentes mecanismos de reconocimiento se entrelazan a caminos comunes que favorecen la opsonización, la inflamación y la eliminación de elementos externos.

Activación del sistema de complemento

La activación del sistema del complemento es un mecanismo interesante que ocurre a través de una secuencia organizada de reacciones enzimáticas, que se dividen en tres fases principales: reconocimiento, amplificación y la fase efectora, también conocida como la fase de ataque a la membrana. En la etapa inicial, el sistema se encarga de detectar estructuras moleculares presentes en los microorganismos, lo cual puede iniciarse de tres maneras diferentes: mediante la vía clásica, la vía alternativa (dependiente de properidina) y la vía de las lectinas.

El proceso comienza al captar señales de alerta, tanto del interior como del exterior, utilizando moléculas que funcionan como receptores de patrones reconocibles (PRRs). Entre estas moléculas se encuentran anticuerpos específicos, la lectina de manosa (MBL), ficolinas, proteína C reactiva (PCR) y anticuerpos naturales. Estas moléculas son fundamentales para activar cualquiera de las tres rutas del sistema del complemento. A continuación, se forman convertasas de C3 y C5, se liberan anafilotoxinas y, al final, se crea el complejo de ataque a la membrana (MAC).

Durante el proceso de activación, los componentes del complemento se fragmentan en partes que tienen funciones específicas: los trozos más grandes se adhieren a la superficie del patógeno o célula objetivo, lo que ayuda a intensificar la respuesta inflamatoria y a facilitar la fagocitosis. (Forsyth et al. , 2024)

Vía clásica

Fase de reconocimiento

La vía clásica se inicia cuando se forman complejos antígeno-anticuerpo. En este proceso, las inmunoglobulinas IgM (a través de su dominio CH3) o IgG (mediante su dominio CH2) se unen a antígenos presentes en la superficie de microorganismos o células diana.

La IgM es considerada el activador más eficiente del complemento debido a su estructura pentamérica, que dispone de múltiples sitios de unión. En contraste, la IgG posee únicamente dos sitios de unión, por lo que requiere que los antígenos estén próximos entre sí para permitir la activación efectiva. Dentro de las subclases de IgG, las IgG1, IgG2 e IgG3 pueden activar esta vía, a diferencia de la IgG4.

El componente C1 del complemento es un complejo formado por C1q, C1r y C1s (C1qr2s2), cuya estabilidad depende de la presencia de calcio (Ca^{2+}). La unión del C1q a las regiones Fc de las inmunoglobulinas genera cambios conformacionales en el complejo. Para que esta unión sea estable, el C1q debe interactuar con al menos dos regiones Fc. (Lamas et al., 2024; D’Orazio et al., 2024)

En el caso de la IgM unida al antígeno, su conformación en “grapa” expone múltiples sitios de unión para C1q, facilitando la activación. Sin embargo, cuando circular libremente, adopta una forma plana que impide esta interacción. En el caso de la IgG, es

necesaria la proximidad de varias moléculas para lograr una activación efectiva del sistema. (Forsyth et al., 2024)

Fase de activación

Una vez reconocida la estructura antigénica, se desencadenan una serie de reacciones enzimáticas:

1. El complejo **C1** escinde el **C4** en **C4a** (libre) y **C4b** (que se fija a la superficie del patógeno).
2. El **C4b** activa el C2, generando **C2a** (que se une a C4b) y **C2b**.
3. El complejo C4b2a constituye la convertasa de C3, encargada de escindir C3 en C3a y C3b.

El fragmento C3a actúa como anafilotoxina, incrementando la permeabilidad vascular, induciendo contracción del músculo liso y promoviendo la liberación de histamina por los mastocitos. Por su parte, el C3b cumple funciones clave:

- Se une a la convertasa formando la convertasa de C5 (C4b2a3b).
- Actúa como opsonina al unirse a receptores de fagocitos (CR1).
- Da origen a fragmentos como C3bi, C3d y C3g, que participan en la activación de linfocitos B. (Lamas et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

Fase de ataque a la membrana (MAC)

En las fases inicia con la escisión de C5 en C5a y C5b:

- C5a: potente quimiotáctico que amplifica la inflamación.
- C5b: inicia la formación del complejo de ataque a membrana.

El C5b se une secuencialmente a C6, C7 y C8, formando un complejo que se inserta en la membrana celular. Posteriormente, múltiples moléculas de C9 se polimerizan formando un porus transmembranoso.

En el complejo (MAC) altera la integridad de la membrana, permitiendo la entrada de agua y electrolitos, lo que provoca la lisis osmótica de la célula o microorganismo. (Lamas et al., 2024; D’Orazio et al., 2024)

Vía de las lectinas

La ruta de las lectinas es un proceso que activa el sistema del complemento sin requerir anticuerpos, a diferencia de la vía tradicional. Este mecanismo se inicia cuando se detectan ciertas estructuras de carbohidratos en la superficie de los patógenos, como los mananos y los residuos de N-acetilglucosamina.

Entre las reconocimiento es llevado a cabo por receptores que identifican patrones (PRRs), específicamente por proteínas solubles que circulan en el organismo, como la lectina unida a manosa (MBL) y las ficolinas en el plasma (L, H, M y S). Estas proteínas tienen una estructura que se asemeja al componente C1q del complemento. Mientras que la MBL y las ficolinas L y H predominan en el plasma, la ficolina M es principalmente fabricada por macrófagos activados en varios tejidos.

La MBL se especializa en identificar residuos de manosa y glucosa en las superficies de los patógenos, mientras que la ficolina L tiene un rango de reconocimiento más extenso, ya que puede unirse a diferentes polisacáridos. En contraste, las ficolinas H y S muestran una preferencia por azúcares acetilados. Para más información sobre las características estructurales de estas moléculas, puede consultar la tabla N° 3. (Diky y Rudensky, 2023)

Fase de reconocimiento

Una vez que estas lectinas se unen a los microorganismos, activan un grupo de proteasas de serina denominadas MASP (MBL-associated serine proteases), entre las que se han identificado MASP-1, MASP-2, MASP-3 y sMASP. De estas, MASP-1 y MASP-2 cumplen un papel fundamental en la activación de la cascada del complemento, presentando funciones análogas a las de C1r y C1s en la vía clásica.

MASP-2 es responsable de escindir los componentes C4 y C2, lo que conduce a la formación de la convertasa de C3, mientras que MASP-1 puede contribuir directamente a la escisión de C3. Este proceso da inicio a la fase de amplificación, en la que se generan

las **convertasas de C3 y C5**, permitiendo la progresión de la cascada del complemento. (Baessler & Vignali, 2024; D’Orazio et al., 2024)

Fase efectora

Posteriormente, en la fase efectora, se forma el complejo de ataque a la membrana (MAC), responsable de la lisis de los microorganismos. Esta vía es particularmente eficaz frente a diversos patógenos, entre ellos bacterias como Salmonella spp., Neisseria spp., Listeria spp. y Streptococcus spp., así como hongos como Candida albicans y ciertos virus, incluyendo el VIH y el virus sincicial respiratorio. (Daniell et al., 2024; Lamas et al., 2024).

Tabla 3.23

Estructura de las lectinas circulantes

LECTINA	CARACTERÍSTICA	ESTRUCTURA
MBL	Pertenece a la familia de las colectinas. Su concentración aumenta en procesos inflamatorios. Se une a residuos de manosa presentes en polisacáridos. Se asocia con MASP-1 y MASP-2.	Dominio tipo colágeno en el extremo N-terminal y dominio tipo lectina en el extremo C-terminal para reconocimiento de glúcidos.
Ficolinas	Se unen a glucanos que contienen N-acetilglucosamina mediante un dominio similar al fibrinógeno.	Dominio tipo colágeno en el extremo N-terminal y dominio similar al fibrinógeno en el extremo C-terminal.

FUENTE: Elaboración propia

Vía alternativa o del Properdín

La ruta alternativa del sistema de complemento es un mecanismo defensivo que forma parte de nuestra inmunidad natural, y lo notable es que se activa sin requerir anticuerpos. En este procedimiento, intervienen de manera esencial elementos como C3, factor B, factor D y properdina, los cuales permiten una respuesta ágil frente a distintos microorganismos.

Entre el camino se activa cuando el componente C3 se degrada de forma espontánea o se activa directamente por estructuras presentes en la superficie de los patógenos, tales como los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias, el zimosán de las

levaduras, la inulina, o incluso por la ausencia de ácido siálico en la membrana de los microorganismos.

A diferencia de las células del anfitrión, que poseen moléculas reguladoras, los microorganismos carecen de estos mecanismos de control, lo que favorece la intensificación de la cascada del complemento en su superficie. De este modo, el sistema puede diferenciar entre lo que es propio y lo que es ajeno.

La properdina es una proteína producida en macrófagos, neutrófilos (PMNs) y linfocitos T. Posee una carga positiva y una estructura rica en residuos de manosa, organizándose en configuraciones diméricas, triméricas y tetraméricas. Su función principal es mantener estables los complejos activados del complemento. La activación de esta vía depende de la presencia de C3b y properdina, así como de la ausencia del factor H, una proteína reguladora que habitualmente inactiva C3b en las células del anfitrión para evitar lesiones autoinmunes. (Danieli et al. , 2024; Lamas et al. , 2024)

El fragmento C3b tiene baja especificidad y es capaz de unirse a diferentes estructuras químicas, incluyendo residuos de aminoácidos como tirosina, treonina y serina, además de azúcares como manosa, xilosa, galactosa, fructosa, inositol y N-acetilglucosamina.

Mecanismo de activación

La activación del sistema del complemento comprende una secuencia organizada de reacciones enzimáticas que se desarrollan en tres etapas principales: identificación, incremento y fase efectora o ataque a la membrana. En la etapa inicial, el sistema detecta estructuras moleculares presentes en microorganismos, lo que puede comenzar a través de tres vías distintas: la vía clásica, la vía alternativa (del properdín) y la vía de las lectinas.

El proceso inicia con la identificación de señales de alerta, tanto del interior como del exterior, mediante moléculas que funcionan como receptores de reconocimiento de patrones. En este grupo se incluyen anticuerpos específicos, la lectina de manosa ligada (MBL), ficolinas, la proteína C reactiva (PCR) y anticuerpos naturales. Estas moléculas permiten la activación de cualquiera de las tres vías del complemento. Posteriormente, se

generan convertasas de C3 y C5, se liberan anafilotoxinas y, por último, se forma el complejo que ataca la membrana.

Durante la activación, los componentes del complemento se dividen en fragmentos que cumplen diferentes roles: los fragmentos más grandes se adhieren a la superficie del patógeno o célula objetivo, ayudando a incrementar la cascada, mientras que los fragmentos más pequeños permanecen en la circulación y cumplen funciones inflamatorias, quimiotácticas y opsonizantes. En los últimos colaboran en el reclutamiento celular, la activación de mastocitos y aumentan la respuesta inflamatoria, además de facilitar la fagocitosis al ser reconocidos por receptores específicos en los fagocitos.

La vía de las lectinas es un método de activación del sistema del complemento que, a diferencia de la vía clásica, no necesita de anticuerpos. Su activación se produce por la identificación directa de estructuras glucídicas en las superficies de los microorganismos, tales como mananos y residuos de N-acetilglucosamina.

El reconocimiento lo llevan a cabo receptores de reconocimiento de patrones, en particular por proteínas solubles circulantes como la lectina ligadora de manosa (MBL) y las ficolinas plasmáticas, que tienen similitudes estructurales con el componente C1q del complemento. Mientras que la MBL y las ficolinas L y H se encuentran principalmente en el plasma, la ficolina M se produce en mayor medida por macrófagos tisulares activados.

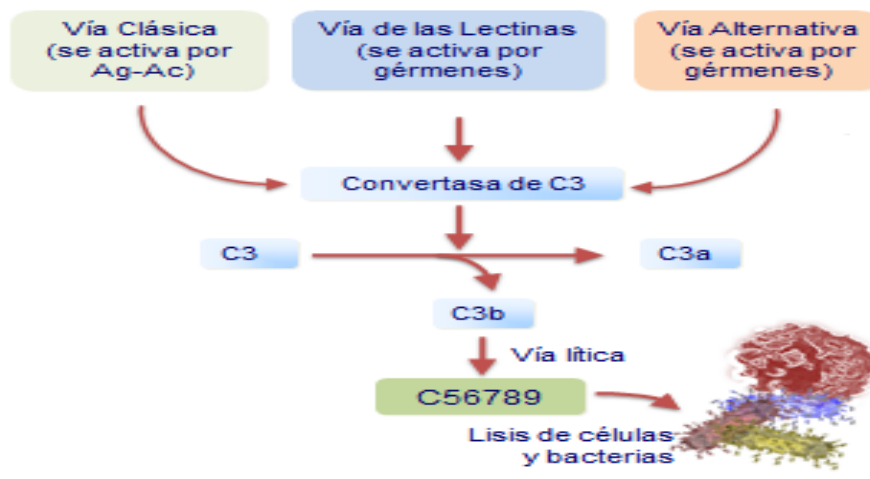
La MBL identifica residuos de manosa y glucosa en las superficies de los microorganismos, mientras que la ficolina L presenta un amplio rango de reconocimiento, siendo capaz de unirse a diversas estructuras polisacáridicas. Por otro lado, las ficolinas H y S muestran afinidad por azúcares acetilados. Las características estructurales de estas moléculas están especificadas en la tabla correspondiente.

Cuando a las lectinas se adhieren a los microorganismos, activan un conjunto de proteasas de serina denominadas MASP (proteasas de serina asociadas a MBL), que incluyen MASP-1, MASP-2, MASP-3 y sMASP. De entre ellas, MASP-1 y MASP-2 son esenciales para la activación de la cascada del complemento, cumpliendo funciones similares a las de C1r y C1s en la vía clásica. MASP-2 se encarga de separar los componentes C4 y C2, lo que resulta en la formación de la convertasa de C3, mientras

que MASP-1 puede intervenir de forma directa en la segmentación de C3. En los proceso da inicio a la fase de intensificación, en la que se generan las convertasas de C3 y C5, permitiendo el progreso de la cascada del complemento. (Baessler y Vignali, 2024; D'Orazio et al. , 2024).

Figura 3.23

Vías de activación del sistema de complemento.

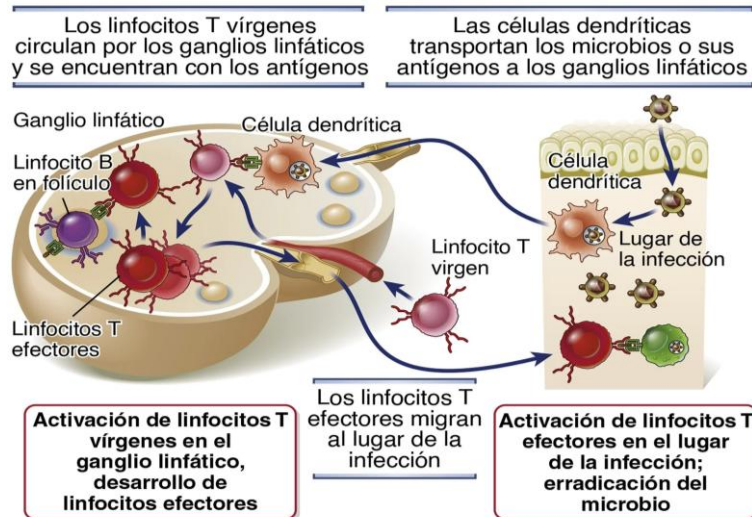


Nota tomado de Pisetsky DS. Nat Rev Nephrol. 2023.

La activación del sistema del complemento ocurre mediante tres vías: clásica, alternativa y de la lectina. En las primeras etapas se genera la activación del componente C3, que inicia las fases tardías de la cascada del complemento. Este proceso conduce a la activación de C5 y a la formación del complejo de ataque a la membrana, responsable de la destrucción de microorganismos.

Figura 3.24

Lectina ligadora de manosa y ficolina.



Nota Tomado de Pisetsky DS. Nat Rev Nephrol. 2023.

Las células dendríticas capturan antígenos y los presentan a los linfocitos T mediante moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Esta interacción inicia la activación de los linfocitos T y B, promoviendo la producción de citocinas y anticuerpos. Este proceso permite el desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa específica.

Otras vías de activación del sistema de complemento

Citocinas

Las citocinas constituyen un conjunto de moléculas fundamentales para la interacción celular en el sistema inmunitario. Estas sustancias son generadas por células tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, y su producción ocurre en respuesta a variadas señales. Su propósito principal es coordinar y regular la respuesta inmune al transmitir señales que pueden iniciar o detener la activación, crecimiento, diferenciación, movimiento y actividad de las células efectivas.

A través de las citocinas, se establece una comunicación activa entre las diversas poblaciones de células, lo que posibilita una respuesta adecuada de acuerdo con el tipo y la intensidad del estímulo inmunitario. En este sentido, desempeñan una función fundamental en procesos como la inflamación, la defensa frente a microorganismos, la reparación de tejidos y la regulación de la respuesta adaptativa.

A pesar de, es crucial que su acción esté bajo un control estricto, ya que una producción excesiva o prolongada podría resultar en estados inflamatorios crónicos y contribuir a problemas en la inmunidad. Por ello, investigar las citocinas es imprescindible para comprender tanto los mecanismos normales de defensa como el papel del sistema inmunitario en procesos inflamatorios, infecciosos y autoinmunitarios.

Catelicidinas

Las catelicidinas son péptidos antimicrobianos derivados de proteínas precursoras que contienen aproximadamente 35 aminoácidos. Estas moléculas presentan dos dominios que, tras un proceso de escisión enzimática, generan péptidos activos con función defensiva.

Las mismas son producidas por neutrófilos y también por células epiteliales de la piel, así como del tracto respiratorio y digestivo, además de encontrarse en órganos como médula ósea, timo, bazo e hígado, así como en células NK y linfocitos T y B.

Las catelicidinas poseen múltiples funciones: ejercen acción antimicrobiana directa, modulan la actividad de los leucocitos, neutralizan lipopolisacáridos bacterianos y participan en procesos de reparación tisular, como la angiogénesis y cicatrización.

El péptido activo más representativo es LL-37, que presenta actividad bactericida en el sistema respiratorio y cumple funciones específicas como:

Neutralizar LPS de bacterias gramnegativas, modular respuestas inflamatorias al interactuar con ADN celular, inhibir la activación del inflamasoma AIM2. (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024)

Lactoferrina

La lactoferrina es una proteína presente en diversos fluidos corporales cuya función principal es la captación de hierro libre. Al limitar la disponibilidad de este elemento, esencial para el crecimiento bacteriano, inhibe la proliferación de microorganismos dependientes del hierro. (Lamas et al., 2024)

Lisozima

La lisozima es una enzima presente en secreciones como lágrimas, saliva y moco nasal. Su función consiste en degradar los componentes estructurales de la pared celular bacteriana.

Sistema del complemento

En condiciones habituales, los linfocitos T poseen en su interior la enzima llamada catepsina L, responsable de descomponer el componente C3 en sus fragmentos C3a y C3b dentro de la célula. Tanto la enzima como los fragmentos resultantes se almacenan en vesículas secretoras que, al activarse la célula, liberan su contenido al exterior. El fragmento C3a actúa de forma autocrina al unirse al receptor C3aR ubicado en la membrana del linfocito T, lo que provoca señales que estimulan la producción de citocinas como IFN- γ e IL-17. Se ha detectado un incremento en los niveles intracelulares de C3 y de interferón en trastornos inflamatorios, como la artritis juvenil idiopática, lo que resalta la importancia de este mecanismo en la respuesta inmunitaria. (Zhang et al. , 2025)

Defensinas

Las defensinas son péptidos antimicrobianos de carácter catiónico, ricos en arginina, con una longitud que oscila entre 15 y 50 aminoácidos. Se clasifican en dos familias principales: α -defensinas y β -defensinas.

Estas moléculas son producidas por diversas células, incluyendo células epiteliales, neutrófilos (PMN), células NK y linfocitos T citotóxicos. Su expresión puede variar según el tipo celular y está regulada tanto por la presencia de citocinas como por estímulos microbianos.

Las α -defensinas se encuentran almacenadas principalmente en los gránulos de los neutrófilos y son liberadas hacia las vacuolas fagocíticas durante la respuesta inmune. Además, las células de Paneth en el intestino producen este tipo de defensinas, contribuyendo al control de la microbiota intestinal. (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024)

Por otro lado, las β -defensinas se encuentran ampliamente distribuidas en tejidos como piel, mucosas respiratorias, riñón, aparato reproductor y tejidos linfoides. Sus funciones incluyen la destrucción directa de microorganismos (bacterias, hongos y virus), la activación de células inflamatorias y la estimulación de la producción de citocinas y prostaglandinas. Asimismo, participan en la neutralización de toxinas bacterianas como las producidas por *Bacillus anthracis*.

Otras vías de activación del sistema de complemento

Vía del C5

Además de las vías tradicionales de activación del sistema del complemento, existen mecanismos alternativos que permiten la activación directa de ciertos componentes. Uno de ellos es la denominada vía del C5, en la cual la activación se produce de forma independiente de las convertasas tradicionales.

En los casos, enzimas pertenecientes a la cascada de la coagulación, como el factor Xa, el factor XIa y la trombina, son capaces de escindir directamente al componente C5, generando concentraciones elevadas de sus fragmentos activos. Este mecanismo establece una conexión funcional entre los sistemas de coagulación e inmunidad, especialmente en contextos inflamatorios. (Zhang et al., 2025)

Activación intracelular del complemento

El sistema de complemento también puede activarse a nivel intracelular, particularmente en linfocitos T CD4+. Estas células tienen la capacidad de sintetizar C3 y sus fragmentos derivados.

Tabla 3.24

Principales citoquinas generadas durante la respuesta inmunitaria innata.

CITOQUINA	CÉLULAS QUE LAS PRODUCEN	PRINCIPALES FUNCIONES
TNF	Macrófagos	Estimula el endotelio vascular, favoreciendo el desplazamiento de PMNs y macrófagos hacia los tejidos. Provoca fiebre y promueve la síntesis hepática de proteínas de fase aguda.
IL-1	Macrófagos, células endoteliales	Interviene en procesos inflamatorios, en la coagulación y en la generación de proteínas de fase aguda, además de contribuir a la fiebre.

IL-2	Macrófagos y células dendríticas	Estimula la actividad de células NK y favorece la producción de IFN- γ .
IL-6	Macrófagos y fibroblastos	Favorece la síntesis hepática de proteínas de fase aguda.
IL-15	Macrófagos	Estimula la expansión y proliferación de células NK.
IL-17	Linfocitos Th17	Favorece la respuesta inflamatoria y estimula la producción de péptidos antimicrobianos.
IL-18	Macrófagos	Activa células NK e incrementa la producción de IFN- γ .
IL-23	Macrófagos y células dendríticas	Promueve la producción de IL-17.
IFNs TIPO I	Macrófagos y fibroblastos	Activan mecanismos de defensa antiviral en las células.

FUENTE: Adaptado de *Inmunología de Rojas*. 18ª edición ¹⁵.

Quitinasas

Las quitinasas constituyen un grupo de enzimas encargadas de degradar la quitina, un polisacárido estructural presente tanto en la pared celular de los hongos como en el exoesqueleto de algunos helmintos. Además de su función degradativa, estas enzimas participan en la respuesta del sistema inmunitario al inducir la síntesis de citocinas, favoreciendo el reclutamiento de eosinófilos y basófilos hacia los sitios de infección o daño tisular. (Lamas et al., 2024)

Pentraxinas

Las pentraxinas son una familia de proteínas con organización estructural pentamérica que incluye tres componentes principales: dos pentraxinas de tipo corto, la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide sérico P (SAP), además de una pentraxina de tipo largo denominada PTX3. Estas proteínas poseen la capacidad de reconocer estructuras presentes en microorganismos y células apoptóticas, lo que les permite intervenir en los mecanismos de defensa innata.

La PCR y el SAP se adhieren a ligandos particulares como la fosforilcolina y la fosfatidiletanolamina, respectivamente, los cuales están presentes en las membranas de distintos microorganismos y también en células proceso de apoptosis. Gracias a esta interacción, pueden reconocer y unirse a bacterias y hongos, facilitando su eliminación.

En conjunto, las pentraxinas inducen la activación de la vía clásica del sistema del complemento mediante su interacción con el componente C1q, contribuyendo a la amplificación de la respuesta inmunitaria.

La PCR representa un marcador fundamental de inflamación, ya que en condiciones normales circula en bajas concentraciones, pero durante procesos infecciosos o inflamatorios puede incrementarse de manera significativa. Este aumento es consecuencia de la síntesis hepática estimulada por proteínas como IL-1 e IL-6, generadas por los fagocitos durante la respuesta del sistema inmunitario innato, producidas por los fagocitos durante la respuesta inmunitaria innata. Tanto la PCR como el SAP, junto con otras proteínas inducidas por estas citocinas, se consideran reactantes de fase aguda debido a su elevación durante los procesos inflamatorios.

Por su parte, la PTX3 es producida por macrófagos, células dendríticas y células endoteliales como respuesta a citocinas inflamatorias como el TNF y a la activación de receptores tipo Toll (TLR). Esta proteína se almacena en los gránulos de los neutrófilos (PMN) y se libera tras su activación o muerte celular. A diferencia de la PCR, la PTX3 no se clasifica como reactante de fase aguda, cumple una función relevante en el reconocimiento de células apoptóticas y en los mecanismos de defensa frente a diversos patógenos, incluyendo bacterias, virus y hongos como *Aspergillus Fumigatus* (Zheng et al., 2024)

Colectinas

Las colectinas constituyen una familia de proteínas caracterizadas por una estructura formada por múltiples subunidades, cada una compuesta por una región similar al colágeno y un dominio de reconocimiento tipo lectina dependiente del calcio. Estas moléculas actúan como componentes solubles del sistema inmunitario innato con funciones efectoras relevantes.

Entre sus principales representantes se encuentran la lectina de unión a manosa (MBL) junto con las proteínas del surfactante pulmonar SP-A y SP-D. La MBL cumple desempeña una doble función: por una parte, funciona como receptor de reconocimiento de patrones (PRR) al unirse a carbohidratos como la manosa y la fructosa presente en la superficie de los microorganismos, lo que favorece la activación de la vía de las lectinas del sistema del complemento; por otro lado, funciona como opsonina, facilitando la fagocitosis. Este proceso ocurre cuando la MBL se une simultáneamente al patógeno y a receptores de C1q en los fagocitos, favoreciendo la internalización del microorganismo.

Las proteínas del surfactante pulmonar SP-A y SP-D, presentes en los alvéolos, poseen afinidad por lípidos y cumplen funciones tanto estructurales como inmunológicas. Entre sus principales acciones se incluyen a conservación de la expansión pulmonar, a regulación de la respuesta del sistema inmunitario innato a nivel pulmonar, la opsonización de microorganismos para facilitar su fagocitosis por macrófagos alveolares, la inhibición del crecimiento bacteriano y la activación de macrófagos.

Ficolinas

Las ficolinas corresponden a proteínas plasmáticas con una estructura organizativa similar a las colectinas, pero se diferencian por presentar un dominio de reconocimiento tipo fibrinógeno en lugar del dominio de lectina. Estas moléculas reconocen componentes específicos de la superficie bacteriana, como la N-acetilglucosamina y el ácido lipoteicoico, presentes principalmente en bacterias grampositivas.

Al unirse a los patógenos, las ficolinas funcionan como opsoninas y contribuyen a la activación del sistema del complemento, desempeñando funciones similares a las de la MBL en la defensa frente a infecciones.

Respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria corresponde a un conjunto de procesos biológicos que se activan ante infecciones o lesiones tisulares de origen físico, químico o autoinmune, generalmente como consecuencia de la invasión de microorganismos que han superado las barreras del sistema inmunitario innato. Su finalidad principal es contener, aislar y eliminar el agente agresor, además de iniciar los mecanismos de reparación tisular.

Estos procesos pueden activarse tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, involucrando múltiples componentes como células inmunitarias, matriz extracelular, citocinas, receptores, cininas, así como los sistemas del complemento y de coagulación. En condiciones fisiológicas, la inflamación cumple un papel protector; sin embargo, cuando se prolonga o se presenta de manera inadecuada, puede generar daño tisular relevante, manifestaciones clínicas considerables e incluso poner en riesgo la vida del individuo. Asimismo, una respuesta inflamatoria exacerbada frente a infecciones puede evolucionar hacia un síndrome séptico acompañado de inmunosupresión.

Desde una perspectiva clínica, la inflamación puede clasificarse en aguda o crónica. La inflamación aguda se distingue por la predominancia de neutrófilos y monocitos, además de la acumulación de proteínas plasmáticas y líquidos en el espacio extravascular de tejido lesionado. Este proceso se inicia rápidamente, en minutos u horas, y tiene una duración limitada, orientada principalmente a la eliminación del agente causal y la reparación tisular.

En contraste, la inflamación crónica se desarrolla cuando el estímulo inflamatorio se mantiene o no logra ser eliminado, predominando en este caso la participación de monocitos y linfocitos. Este tipo de inflamación se asocia con cambios estructurales del tejido, incluyendo angiogénesis y fibrosis, y está implicado en diversas patologías como enfermedades autoinmunes, artritis y procesos neoplásicos, donde puede manifestarse con pérdida de masa corporal o emaciación. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024)

Mecanismos de la inflamación

La respuesta inflamatoria se desarrolla a través de dos componentes principales: uno local y otro sistémico. En el componente local intervienen células como los neutrófilos (PMN), mastocitos y células endoteliales, mientras que en el componente sistémico actúan mecanismos como la activación del sistema del complemento, la coagulación y las cininas. Estos procesos producen la liberación de citocinas, metabolitos del ácido araquidónico y metaloproteinasas, lo que provoca vasodilatación y un incremento de la permeabilidad vascular, favoreciendo el paso de células y moléculas hacia el sitio de lesión.

A nivel local, la inflamación se manifiesta mediante signos clásicos como edema, calor, rubor, dolor y pérdida de la función. En el ámbito sistémico, se observan manifestaciones como fiebre, leucocitosis y aumento en la producción hepática de reactantes de fase aguda. De manera paralela, se producen cambios metabólicos mediados por hormonas que favorecen la hiperglucemia y el incremento del catabolismo proteico. (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024; D’Orazio et al., 2024)

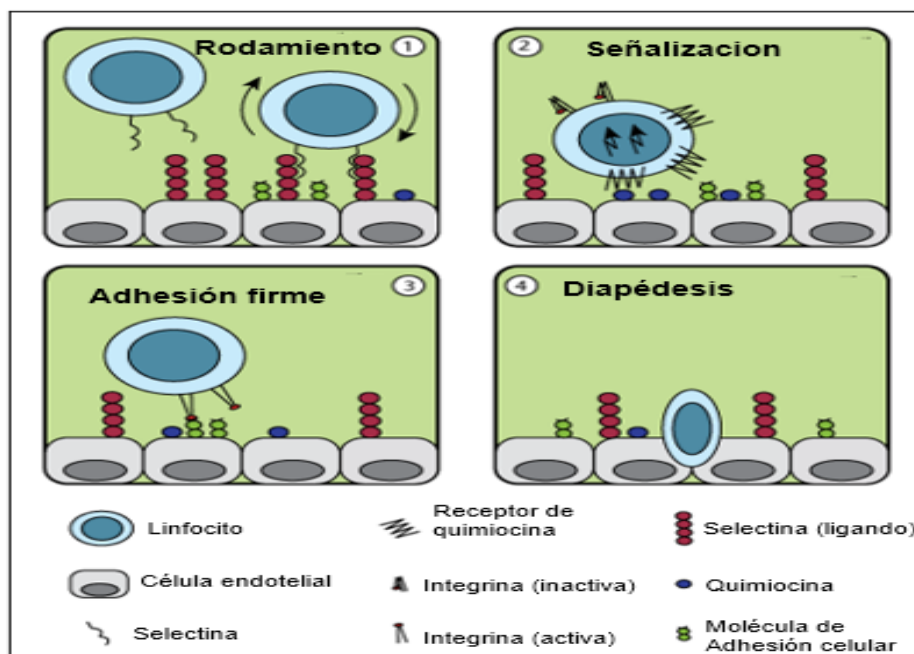
El desarrollo de la inflamación aguda sigue una secuencia de eventos bien definida. Inicialmente, tras la lesión tisular, se produce vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo local, lo que origina el enrojecimiento y el aumento de la temperatura en la

zona afectada. Posteriormente, se incrementa la permeabilidad vascular, especialmente en las vénulas postcapilares, permitiendo la salida de líquido hacia el tejido intersticial, lo que da lugar al edema.

Horas después, los leucocitos se fijan al endotelio vascular y atraviesan la pared en un proceso conocido como extravasación y migran hacia el tejido lesionado, donde ejercen su función fagocítica. Como consecuencia de la fagocitosis, se liberan mediadores inflamatorios que amplifican la respuesta, reclutan más células inmunitarias y activan sistemas como el de las cininas, responsables en parte de la sensación de dolor. (Lamas et al., 2024; Peterson, 2024)

Figura 3.25

Reclutamiento de leucocitos y agentes antimicrobianos



Nota tomado de Pisetsky DS. Nat Rev Nephrol. 2023.

La entrada de microorganismos a través de una lesión activa una respuesta inflamatoria que posibilita el reclutamiento de leucocitos desde la sangre hacia el tejido afectado. Este proceso comprende las etapas de rodamiento, señalización, adhesión firme y diapédesis, mediadas por moléculas de adhesión y quimiocinas. Como resultado, los leucocitos alcanzan el sitio de infección donde participan en la eliminación de los patógenos.

Las etapas del proceso inflamatorio son las siguientes:

El proceso inflamatorio se lleva a cabo mediante una serie de etapas coordinadas:

Reconocimiento del daño o del agente extraño en donde se lleva a cabo mediante receptores de reconocimiento de patrones tales como los TLR, receptores tipo NOD, lectinas y pentraxinas, los cuales identifican señales de peligro o componentes microbianos.

Desgranulación de mastocitos: Ante la detección de estímulos lesivos, los mastocitos liberan mediadores preformados como histamina y heparina, y posteriormente sintetizan otras moléculas como prostaglandinas y leucotrienos que intensifican la respuesta inflamatoria.

Activación del sistema del complemento en donde el sistema participa en el reclutamiento y la activación de células inmunitarias, fortaleciendo la respuesta frente al agente agresor.

Producción de citocinas: Las citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, IL-33 y TNF, inducen la activación de distintas células y la generación de otras citocinas y quimiocinas, intensificando la respuesta inmunitaria.

Activación de inflammasomas: Los inflammasomas corresponden a complejos intracelulares constituidos por receptores tipo NOD (NLR), procaspasa-1 y proteínas adaptadoras. Su activación permite la maduración y liberación de citocinas proinflamatorias. Entre los principales tipos se encuentran NLRP1, NLRP3, NLRC4 y AIM2.

Migración de leucocitos hacia el tejido lesionado: Las citocinas, quimiocinas, leucotrienos e histamina estimulan la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular, favoreciendo la unión y la posterior extravasación de los leucocitos. Los primeros en llegar son los neutrófilos, seguidos por los macrófagos y, en fases posteriores, los linfocitos. (Lamas et al., 2024; Robinson et al., 2024; Peterson, 2024)

Tabla 3.25

Principales funciones de las citoquinas proinflamatorias.

Citoquina	Funciones principales
TNF	Activa macrófagos para la producción de citocinas proinflamatorias. Induce la síntesis de óxido nítrico (NO), factor activador de plaquetas (PAF) y leucotrienos. Participa en la generación de fiebre.
IL-1 β	Estimula la activación de macrófagos y linfocitos T, favoreciendo la producción de citocinas inflamatorias.
IL-6	Induce la producción de citocinas en múltiples tipos celulares y estimula en el hígado la síntesis de reactantes de fase aguda.
IL-8	Actúa como quimiocina, atrayendo neutrófilos hacia el endotelio vascular y guiando su migración al sitio de lesión.
IL-17	Producida por linfocitos Th17, potencia la respuesta inflamatoria y el reclutamiento de neutrófilos.
IL-18	Favorece la producción de IFN- γ por células NK y linfocitos T, intensificando la respuesta inmune.
IL-33	Estimula linfocitos Th2 para la producción de IL-5, participando en respuestas inflamatorias específicas.

FUENTE: Inmunología de Rojas. 17ª edición ¹⁵.

Las citoquinas proinflamatorias son esenciales para el inicio, la intensificación y el control de la respuesta inflamatoria. Funciona como comunicadoras entre las células del sistema inmune y los tejidos afectados. Entre las más importantes se encuentra el TNF, que activa los macrófagos para que generen otras citoquinas inflamatorias y también contribuye a la aparición de fiebre.

Además, promueve la producción de mediadores como el óxido nítrico, el factor activador de plaquetas y los leucotrienos. La IL-1 β es crucial para activar tanto macrófagos como linfocitos T, mientras que la IL-6 desempeña un papel central en la respuesta inflamatoria a nivel sistémico y le indica al hígado que produzca reactantes de fase aguda. Por otro lado, la IL-8 (CXCL8) actúa principalmente como quimiocina, facilitando el reclutamiento y desplazamiento de neutrófilos hacia las zonas de daño o infección.

La IL-17, que es generada principalmente por linfocitos Th17, aumenta la inflamación y fomenta el reclutamiento de neutrófilos; la IL-18 incentiva la producción de IFN- γ por células NK y linfocitos T, fortaleciendo ciertas respuestas del sistema inmune; mientras que la IL-33 participa en la activación de respuestas tipo Th2 y promueve la generación de mediadores como la IL-5.

En conjunto, estas citoquinas crean una red de comunicación que organiza la respuesta ante patógenos y lesiones en los tejidos. No obstante, su producción excesiva, dura o descontrolada puede resultar en inflamación crónica, daño en los tejidos y

complicaciones con la tolerancia inmunológica, lo cual es fundamental para comprender la fisiopatología de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Tabla 3.26

Características de los inflamasomas

Tipo de inflamasma	Características
NLRP1	Se activa luego del reconocimiento de muramil dipéptido y toxinas bacterianas como las de <i>Bacillus anthracis</i>
NLRP3	Se activa ante distintos estímulos como bacterias, hongos, virus y cristales (ácido úrico, sílice, asbesto, aluminio). Está implicado en patologías como gota, silicosis y asbestosis.
NLRC4	Se activa mediante la identificación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y señales de daño celular (DAMPs)
AIM2	Se activa en respuesta al reconocimiento de ADN de doble cadena o componentes como la flagelina bacteriana.

FUENTE: Elaboración propia.

Los inflamasomas son estructuras compuestas por múltiples proteínas que residen en nuestras células y son cruciales para la inmunidad innata. Funcionan como sistemas de monitoreo que pueden identificar señales de infecciones o daño a las células. Cuando se detectan estas condiciones, provocan respuestas inflamatorias mediante la activación de caspasas, sobre todo la caspasa-1, además de facilitar la formación de citocinas como IL-1 β e IL-18. Un tipo notable es el NLRP1, que se activa al reconocer elementos bacterianos como el muramil dipéptido y ciertas toxinas.

En contraste, el NLRP3 tiene un rango de respuesta más amplio, reaccionando no solo a bacterias y hongos, sino también a virus y a estímulos que no son infecciosos, tales como cristales de ácido úrico, sílice, asbesto y aluminio. Esto lo relaciona con condiciones inflamatorias como la gota y otras enfermedades debidas a la exposición a partículas minerales. Por su parte, el NLRC4 se dedica a identificar componentes de microorganismos, particularmente PAMPs, y puede integrarse con señales de daño celular para activar la reacción inflamatoria.

En cambio, AIM2 se dedica a detectar ADN de doble hebra en el citosol, especialmente si proviene de microorganismos o células dañadas, lo que activa respuestas inflamatorias. En conjunto, estos inflamasomas son vitales para identificar riesgos, convirtiendo las señales de infecciones o daño celular en respuestas inflamatorias. Sin

embargo, si se activan de forma excesiva o continua, pueden llevar a inflamación crónica y daño a los tejidos, haciéndolos elementos esenciales para comprender diversas enfermedades inflamatorias, metabólicas y autoinmunes.

Principales citocinas proinflamatorias : TNF, IL-1 e IL-6

En la respuesta inmunitaria innata, los primeros eventos frente a infecciones o lesiones tisulares están mediados por la generación de citocinas proinflamatorias, las cuales son esenciales para iniciar y regular la inflamación aguda. Estas moléculas son producidas principalmente por células dendríticas, macrófagos, células epiteliales y células del endotelio vascular.

Las citocinas pueden ejercer sus efectos mediante dos mecanismos principales: acción paracrina, actuando sobre células cercanas al sitio de producción, y acción endocrina, cuando se liberan en grandes cantidades y alcanzan tejidos distantes a través de la circulación sanguínea, especialmente en infecciones graves.

Además, estas moléculas presentan una notable diversidad funcional. Algunas poseen acciones específicas, mientras que otras comparten funciones o actúan de manera redundante, generando una amplificación de la respuesta inflamatoria mediante cascadas de señalización en las que una citocina induce la producción de otras.

En términos generales, las citocinas de la inmunidad innata desempeñan funciones clave como la inducción de la inflamación, la activación de la inflamación y la supresión de la replicación viral, la activación de las respuestas de los linfocitos T y la regulación o control de la propia respuesta inmunitaria. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024; D’Orazio et al., 2024)

Factor de necrosis tumoral (TNF- α)

El factor de necrosis tumoral (TNF- α) fue inicialmente identificado por su capacidad antitumoral; sin embargo, posteriormente se reconoció su papel central como mediador de procesos inflamatorios y fenómenos trombóticos en el contexto de tumores.

En los macrófagos, el TNF se sintetiza inicialmente como una proteína de membrana tipo II no glucosilada que se fija a su receptor. Posteriormente, mediante la acción de una metaloproteinasas, esta molécula es escindida, liberando una forma soluble

que adopta una estructura homotrimérica. Esta organización permite que una sola molécula de TNF se una simultáneamente a tres receptores, lo que potencia su actividad biológica.

Se reconocen dos tipos principales de receptores para TNF: TNF-RI (tipo I) y TNF-RII (tipo II), los cuales están presentes en la mayoría de las células y pertenecen a la superfamilia de receptores para TNF. La unión del TNF a estos receptores induce la activación de proteínas adaptadoras como los factores asociados al receptor de TNF (TRAF), que a su vez estimulan factores de transcripción como NF- κ B y AP-1, favoreciendo la expresión de genes inflamatorios.

Por otro lado, la interacción del TNF con el receptor TNF-RI puede desencadenar la activación de caspasas mediante proteínas adaptadoras específicas, lo que conduce a la apoptosis celular.

La producción de TNF es estimulada por señales de peligro como PAMPs y DAMPs, a través de receptores como TLR, NOD y RIG. Durante infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas, el TNF puede liberarse en grandes cantidades, desempeñando un papel fundamental en el desarrollo del choque séptico. (Peterson, 2024; D'Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

Interleucina 1 (IL-1)

La interleucina 1 (IL-1) corresponde a una citocina clave en la inflamación aguda, producida por macrófagos, neutrófilos, células epiteliales (incluyendo queratinocitos) y células endoteliales. Se encuentra en dos formas principales, IL-1 α e IL-1 β , ambas con funciones biológicas similares, aunque la IL-1 β constituye la forma predominante en secreción.

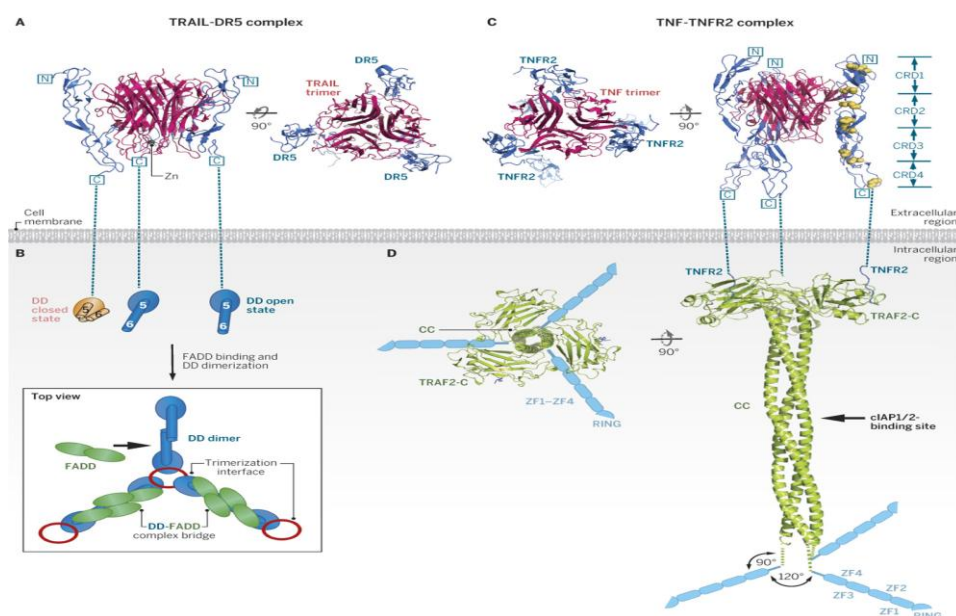
La síntesis de IL-1 β requiere dos señales: la primera induce la producción del precursor pro-IL-1 β , y la segunda activa el inflamasoma, que procesa este precursor mediante proteólisis para generar la forma activa. Este mecanismo puede activarse en respuesta a infecciones o a la presencia de células dañadas o activadas.

El receptor de IL-1 tipo I, presente en leucocitos, células epiteliales y endoteliales, media sus efectos biológicos. Este receptor posee un dominio extracelular de tipo inmunoglobulina y un dominio intracelular TIR, semejante al de los receptores tipo Toll.

La unión de IL-1 a su receptor activa cascadas de señalización que culminan en la activación de factores de transcripción como NF- κ B y AP-1, favoreciendo la expresión de genes inflamatorios.

Figura 3.26

Estructura del receptor para el TNF unido a su linfotoxina.



Nota tomado de Khan AW et al. *Int J Mol Sci.* 2023.

La figura representa la estructura tridimensional del complejo formado por el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF-R) unido a su ligando, la linfotoxina. Este complejo está constituido por varias subunidades que permiten la interacción entre la citocina y sus receptores. La unión del TNF a su receptor activa señales intracelulares relacionadas con procesos inflamatorios y regulación de la respuesta inmunitaria.

Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 es una citocina fundamental en la inflamación aguda, con efectos tanto locales como sistémicos. Entre sus principales funciones se encuentran la activación de la producción hepática de proteínas de fase aguda, el aumento de la generación de neutrófilos en la médula ósea y la inducción de la diferenciación de linfocitos Th17.

Esta citocina es sintetizada por fagocitos mononucleares, fibroblastos y células endoteliales como respuesta a estímulos como IL-1, TNF y productos derivados de microorganismos.

El receptor de IL-6 se encuentra constituido por dos subunidades: una responsable de la unión al ligando y otra, conocida como gp130, encargada de la transducción de señales. La activación de este receptor inicia vías intracelulares que conducen a la activación del factor de transcripción STAT3. (Zheng et al., 2024)

Interleucina 12 (IL-12)

La IL-12 corresponde a una citocina heterodimérica constituida por dos subunidades (p35 y p40) unidas mediante enlaces disulfuro. La subunidad p40 también forma parte de la IL-23, relacionada con la diferenciación de linfocitos Th17.

La IL-12 es sintetizada por macrófagos, células dendríticas y células NK y linfocitos T. Su función principal es estimular la producción de IFN- γ , incrementar la actividad citotóxica de células NK y linfocitos T, y favorecer la diferenciación de linfocitos Th1.

Su producción se induce como respuesta a la activación de receptores como los TLR por componentes microbianos, incluyendo lipopolisacáridos bacterianos y productos virales.

El receptor de IL-12 es un heterodímero formado por dos subunidades (α y β), cuya activación desencadena la señalización intracelular mediada por STAT4. Alteraciones en esta vía están asociadas a enfermedades inflamatorias como la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis, lo que ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra esta citocina. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024)

Interleucina 18 (IL-18)

La IL-18 corresponde a una citocina con funciones similares a la IL-1, que incrementa la actividad de células NK y la producción de IFN- γ . Su activación depende del inflamasoma, y su receptor posee un dominio TIR, lo que posibilita la activación de vías de señalización inflamatoria, (Zheng et al., 2024)

Interleucina 15 (IL-15)

La IL-15 participa en la proliferación, supervivencia y activación de células NK y linfocitos T. Comparte características estructurales con la IL-2 y actúa como un factor clave para el mantenimiento de linfocitos T CD8⁺ de memoria.

Cuando es presentada por células dendríticas a linfocitos NK, activa vías de señalización que inducen la producción de IFN- γ . Asimismo, contribuye a la supervivencia de células NK y linfocitos T citotóxicos, desempeñando un papel relevante en la inmunidad antiviral. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024; D’Orazio et al., 2024)

Interleucina IL-25 e IL-33

Las citocinas IL-25 e IL-33 estimulan a las células linfoides innatas del grupo 2, así como a mastocitos y linfocitos Th2, favoreciendo la producción de IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas resultan especialmente relevantes en la defensa contra helmintos y en la regulación de respuestas alérgicas. (Zheng et al., 2024)

Mediadores de la inflamación

Los mediadores de la inflamación corresponden a sustancias bioactivas producidas por células del sistema inmunitario o generadas a través de la activación de sistemas enzimáticos. Estas moléculas desempeñan múltiples funciones en la regulación y desarrollo de la respuesta inflamatoria.

Se dividen en mediadores primarios y secundarios, los cuales pueden ser de origen celular o humoral. Los mediadores primarios están preformados en las células y son liberados de manera inmediata tras el inicio del proceso inflamatorio. En contraste, los mediadores secundarios requieren procesos de transcripción y traducción, por lo que su aparición es más tardía, generalmente horas después del estímulo inicial.

Mediadores primarios de origen celular

Derivados de los PMNs

Los neutrófilos (PMNs) contienen en sus gránulos intracelulares diversas enzimas como colagenasa y elastasa, las cuales son liberadas como respuesta a estímulos físicos, químicos o hormonales. Estas enzimas intervienen en la degradación de la matriz

extracelular, favoreciendo la migración de las células inmunitarias hacia el sitio de inflamación.

Además, los PMNs producen otras sustancias como lactoferrina, catepsina G, quimiocinas y el factor activador de plaquetas (PAF), que participan en el reclutamiento celular y en la intensificación de la respuesta inflamatoria.

Derivados de mastocitos y basófilos

Los mastocitos y basófilos liberan mediadores químicos mediante procesos de degranulación inducidos por estímulos físicos, químicos o por mecanismos inmunológicos mediados por IgE. Entre los principales mediadores liberados se encuentran:

Histamina

La histamina uno de los mediadores más relevantes en las fases iniciales de la inflamación. Se libera rápidamente desde los mastocitos y tiene una vida media corta debido a su rápida degradación por la enzima histaminasa. Durante su liberación, se encuentra asociada a heparina formando un complejo que se disocia al salir de la célula.

Sus efectos principales incluyen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción, incremento del peristaltismo intestinal (manifestado como vómito y diarrea), y participación en procesos como hematopoyesis, embriogénesis y cicatrización. No obstante, su función más relevante es la iniciación de la respuesta inflamatoria.

La histamina manifiesta sus efectos al interactuar con distintos tipos de receptores:

- **H1:** presentes en células como dendríticas, monocitos, linfocitos T y células B.
- **H2:** además de encontrarse en células inmunitarias, se expresan en células parietales gástricas responsables de la secreción de ácido clorhídrico.
- **H3:** localizados en el sistema nervioso central y terminaciones nerviosas periféricas, relacionados con la sensación de prurito.
- **H4:** abundantes en eosinófilos, mastocitos, linfocitos T, células dendríticas y médula ósea, donde intervienen en la maduración de la línea mieloide. (Lamas et al., 2024)

Serotonina

La serotonina es un mediador producido principalmente por las plaquetas. Sin embargo, su participación en el proceso inflamatorio es limitada y no se considera un mediador principal en esta respuesta.

Proteoglucanos

Los proteoglucanos son macromoléculas formadas por proteínas unidas a cadenas de glucosaminoglicanos. Entre ellos destaca la heparina, que posee propiedades antiinflamatorias.

La heparina actúa mediante dos mecanismos principales: inhibición de las selectinas L y P, reduciendo la adhesión celular, y estimulación de la síntesis de histaminasa en el hígado, favoreciendo la degradación de la histamina. (Lamas et al., 2024)

Quimiocinas

Las quimiocinas son mediadores clave en la migración celular durante la inflamación. Entre las más relevantes se encuentran:

- Eotaxina y tetrapéptidos ácidos: atraen eosinófilos hacia el sitio inflamatorio.
- IL-8 (CXCL8): induce la quimiotaxis de neutrófilos hacia el endotelio vascular.
- CCL2, CCL7 y CCL12: promueven la migración de macrófagos.
- CCL5: favorece el reclutamiento de basófilos. (Lamas et al., 2024)

Derivados de las plaquetas:

Las plaquetas intervienen activamente en la respuesta inflamatoria a través de la liberación de diversos mediadores. Entre sus principales productos se encuentran: factores quimiotácticos que atraen neutrófilos, eosinófilos y linfocitos hacia el sitio de lesión; enzimas lisosomales con función antimicrobiana; y micropartículas que cumplen una función relevante en procesos inmunopatológicos, como la artritis reumatoide. (Lamas et al., 2024)

Derivados de las células endoteliales

Las células del endotelio vascular no solo regulan el flujo sanguíneo, sino que también contribuyen a la respuesta inflamatoria a través de la producción de mediadores como CXCL8 (IL-8), IL-6 e IL-33, los cuales favorecen el reclutamiento celular y la intensificación de la respuesta.

Mediadores secundarios de origen celular

Producidos por mastocitos

Los mastocitos producen mediadores de síntesis reciente que intervienen en la inflamación, entre los que destacan los eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) junto con metabolitos derivados del oxígeno y del nitrógeno. Estas sustancias participan en la modulación de la respuesta inflamatoria y en los mecanismos de defensa frente a patógenos.

Producidos por macrófagos

Los macrófagos son células clave en la fase inicial de la inflamación aguda, ya que generan citocinas como TNF, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12, además de eicosanoides.

El TNF, cuya concentración aumenta aproximadamente a los 90 minutos del inicio del proceso inflamatorio, refuerza la acción de la IL-1 β , la cual funciona como pirógeno endógeno. Asimismo, estas citocinas favorecen la producción de quimiocinas y la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular, favoreciendo el reclutamiento de neutrófilos hacia el sitio de inflamación. (Lamas et al., 2024; Peterson, 2024; D'Orazio et al., 2024)

Producidos por el hígado

El hígado responde a estímulos inflamatorios mediante la producción de proteínas conocidas como reactantes de fase aguda, cuya producción es inducida principalmente por IL-1, IL-6 y TNF. Entre dichas proteínas destacan:

- Proteína C reactiva (PCR): En condiciones normales se encuentra en bajas concentraciones, pero durante la inflamación aguda puede aumentar significativamente en pocas horas. Actúa uniéndose a componentes de la

membrana de microorganismos, facilitando la opsonización y activación del sistema de complemento.

- Fibrinógeno: Participa en la formación de fibrina, contribuyendo al aislamiento de los patógenos.
- Proteína amiloide sérica A: Se relaciona con procesos inflamatorios crónicos y puede depositarse en distintos órganos.
- Lectina ligadora de manosa (MBL): Interviene en la activación del sistema del complemento mediante la vía de las lectinas.
- Otras proteínas: Incluyen antiproteasas como el inhibidor $\alpha 1$ de proteinasa, $\alpha 1$ -antiquimotripsina, el componente C3 del complemento, haptoglobina y ceruloplasmina.

Producidos por linfocitos T

Los linfocitos T activados participan en la inflamación a través de la secreción de citocinas como IL-2, IL-5, IL-6, IFN- γ , IL-17 e IL-23.

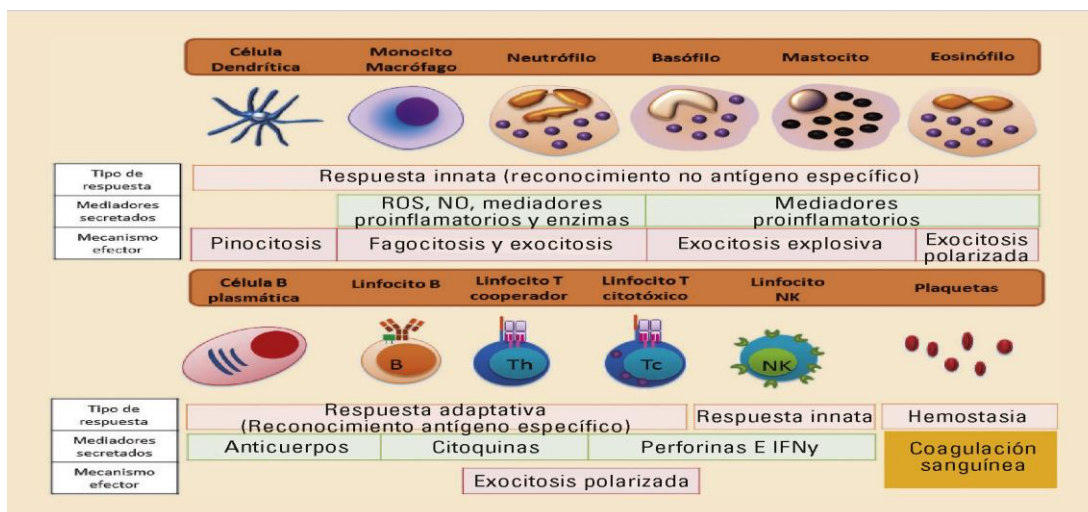
Es relevante señalar que la IL-6 también actúa como pirógeno endógeno, interviniendo en el control de la temperatura corporal a nivel del hipotálamo anterior. (Lamas et al., 2024; Peterson, 2024; D’Orazio et al., 2024)

Producidos por fibroblastos

Los fibroblastos, además de su función estructural, participan en la respuesta inflamatoria produciendo mediadores como IL-6, IL-8 e IFN- γ . En particular, la IL-6 también actúa como un factor procoagulante y contribuye a la formación de matrices tipo gel en los tejidos, lo que facilita el aislamiento de antígenos y limita su diseminación.

Figura 3.27

Mediadores de la inflamación de origen celular



Nota tomado de Pisetsky DS. Nat Rev Nephrol. 2023.

Las células del sistema inmunitario intervienen en la respuesta innata y adaptativa a través de distintos mecanismos de defensa. Células como neutrófilos, macrófagos, mastocitos y eosinófilos generan mediadores proinflamatorios, especies reactivas de oxígeno y enzimas que participan en la eliminación de patógenos. Por su parte, los linfocitos B y T intervienen en la respuesta adaptativa a través de la producción de anticuerpos y citocinas, mientras que las plaquetas intervienen en la hemostasia y coagulación sanguínea.

Ral

Son moléculas que se generan a partir de la activación de cuatro sistemas principales durante las reacciones inflamatorias: 1) sistema del complemento, 2) sistema de las cininas, 3) sistema de coagulación y 4) sistema de fibrinólisis. Estas cascadas plasmáticas participan de manera coordinada en la amplificación y regulación de la respuesta inflamatoria.

Sistema de complemento

La activación del sistema del complemento da lugar a la formación de fragmentos como C3a, C4a y C5a, conocidos como anafilotoxinas. Estas moléculas poseen una potente actividad biológica local y funcionan como mediadores de la inflamación.

Entre sus principales efectos se observa el aumento de la permeabilidad capilar, especialmente durante los primeros 5 a 10 minutos del proceso inflamatorio, efecto que

generalmente desaparece en el transcurso de una hora, así como la estimulación de la desgranulación de los mastocitos.

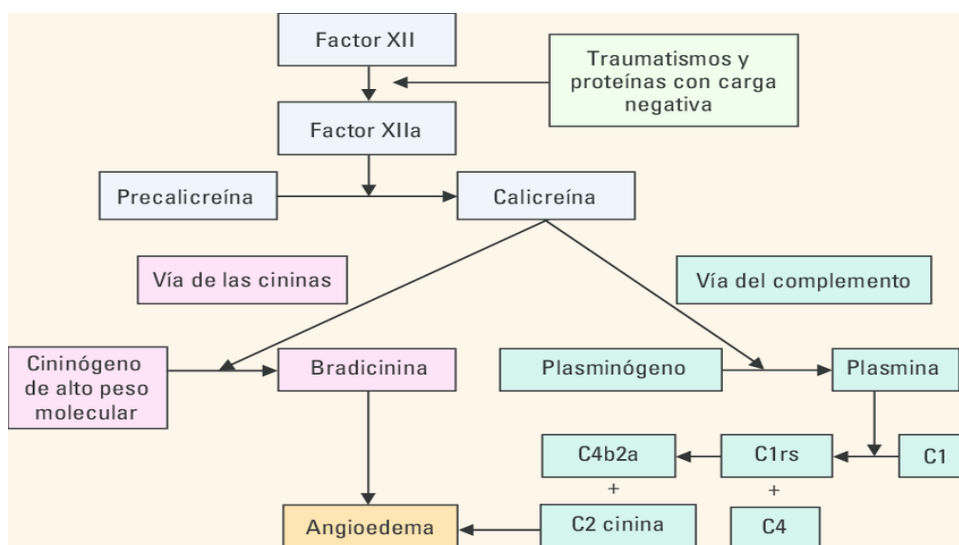
Cuando su producción resulta excesiva o se mantiene por periodos prolongados, estas moléculas pueden ocasionar daño tisular significativo, principalmente a nivel pulmonar, contribuyendo al desarrollo de patologías como el enfisema y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Sistema de las cininas

El sistema de las cininas se encuentra constituido por proteínas plasmáticas que circulan en forma inactiva como cininógenos. Durante los procesos inflamatorios, estos son activados por la enzima calicreína, la cual a su vez es activada por diferentes estímulos con alta actividad biológica. Entre los principales activadores se encuentran el colágeno, el cartílago, las endotoxinas, los componentes de las membranas basales y el factor XII perteneciente a la cascada de coagulación. La activación de este sistema da lugar a la formación de bradicinina, un mediador fundamental que provoca vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular y dolor. Además, puede interactuar con otros sistemas como el del complemento, contribuyendo a la amplificación de la respuesta inflamatoria. (Lamas et al., 2024; D’Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

Figura 3.28

Sistema de las cininas.



El sistema de las cininas corresponde a una cascada de proteínas plasmáticas que interviene en la respuesta inflamatoria. Su activación da lugar a la formación de bradicinina, un potente mediador que genera vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular y dolor. Este sistema participa en el reclutamiento de células inmunitarias y en la intensificación de la respuesta inflamatoria.

Sistemas de coagulación y fibrinólisis

El sistema de coagulación tiene como función principal prevenir la pérdida de sangre y es activado por citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF. Una vez que ejerce su función, este sistema es regulado e inactivado por mecanismos anticoagulantes, entre los cuales destaca la proteína C, activada por la trombina.

De manera simultánea, se pone en marcha el sistema de fibrinólisis, cuyo objetivo es degradar el coágulo formado, permitiendo así la restauración del flujo sanguíneo normal. La falta de regulación de estos sistemas puede provocar daño tisular significativo y favorecer el desarrollo de coagulopatía intravascular diseminada (CID).

La inmutotrombosis constituye un mecanismo de defensa en el cual se produce la formación de trombos en pequeños vasos sanguíneos, tanto arteriales como venosos. En este proceso, las plaquetas y los productos derivados de la cascada de coagulación participan activamente en el reclutamiento de células del sistema inmunitario. Además, la fibrina contribuye a limitar la diseminación de los microorganismos, ejerciendo un efecto antimicrobiano. Algunas células del sistema inmunitario presentan receptores de proteinasa activada (PARs), a través de los cuales la trombina puede activar a las plaquetas e inducir la producción de mediadores proinflamatorios por las células dendríticas.

Por otro lado, los neutrófilos (PMNs) participan en la formación de trombos mediante la liberación de trampas extracelulares (NETs), las cuales contienen moléculas con actividad microbica como mieloperoxidasa, elastasa, pentraxinas y metaloproteinasas. (Peterson, 2024; D'Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

Metaloproteinasas o MMP

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) corresponden a un grupo de aproximadamente 28 endopeptidasas dependientes de zinc, que intervienen en la degradación y remodelación de la matriz extracelular. Estas enzimas son activadas por citoquinas proinflamatorias y cumplen una función fundamental en los procesos de destrucción, modificación y reparación tisular.

Su clasificación se fundamenta en el tipo de sustrato sobre el que actúan, destacándose:

- Colagenasas: degradan las fibras de colágeno.
- Estromelisin: actúan sobre los proteoglucanos.
- Gelatinasas y elastasas: degradan componentes como la fibronectina y la elastina.

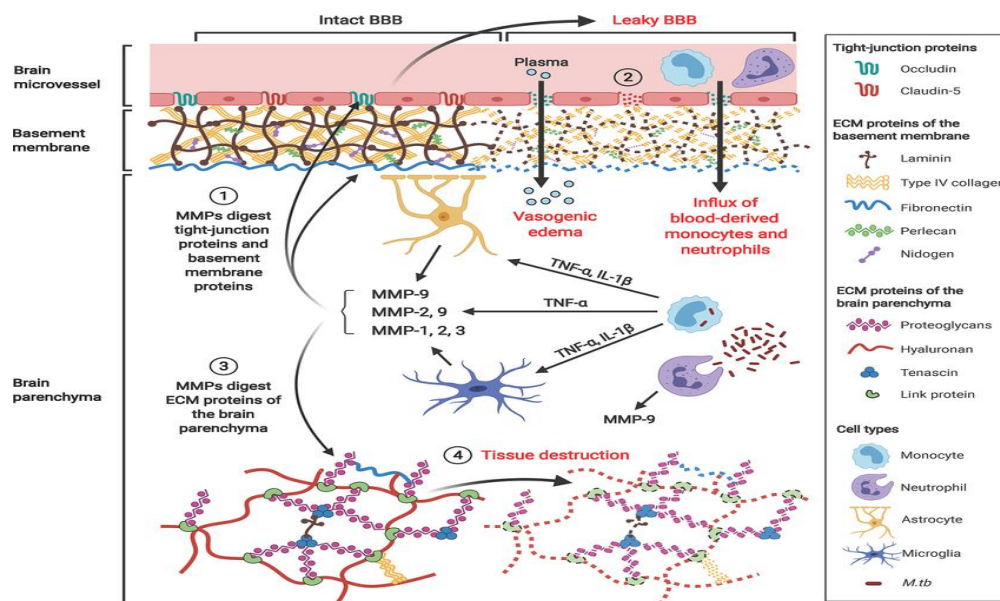
Una vez que han cumplido su función, las MMP son reguladas e inactivadas por inhibidores tisulares específicos denominados TIMP (inhibidores tisulares de metaloproteinasas). De esta manera, estas enzimas participan tanto en la instauración como en la regulación de la respuesta inflamatoria.

Las metaloproteinasas son secretadas principalmente en condiciones de daño tisular o infección bacteriana, se asocian a la membrana celular y su activación ocurre únicamente al unirse a un sustrato específico. (Peterson, 2024; D’Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

La clasificación detallada de las MMP se presenta en la tabla y figura N.º 3.29.

Figura 3.29

Metaloproteinasas en la inflamación



Nota tomado de Pisetsky DS. *Nat Rev Nephrol.* 2023.

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) degradan proteínas de la matriz extracelular y de las uniones celulares durante la inflamación. En donde al favorecer la migración de células inmunitarias y participa en los procesos de daño y remodelación tisular.

En los factores quimiotácticos de alto peso molecular (hwm-nca). - Este factor se detecta en el plasma principalmente en dos situaciones: 1) durante reacciones inflamatorias de origen alérgico y 2) en procesos inflamatorios inducidos por el ejercicio físico.

El HMW-NCA cumple funciones relevantes en la respuesta inflamatoria, entre las que destacan: favorecer la migración de los neutrófilos (PMNs) hacia el lecho pulmonar, estimular la expresión de receptores dirigidos al componente C3b del sistema del complemento en estas células, y potenciar su activación, lo que puede contribuir al incremento del daño tisular.

Proteínas de choque térmico

Las proteínas de choque térmico corresponden a moléculas inducidas por estrés celular que se liberan durante los procesos inflamatorios por células como neutrófilos, mastocitos y eosinófilos.

Su función principal es proteger a estas células frente al daño ocasionado por especies reactivas de oxígeno producidas durante la actividad fagocítica contra los microorganismos. De esta manera, contribuyen a mantener la viabilidad celular en condiciones de estrés inflamatorio. (Lamas et al., 2024; Peterson, 2024)

Tabla 3.27

Clasificación y función de las metaloproteinasas

TIPO DE METALOPROTEINASA	FUNCIÓN
MMP1	Modifica las fibras de colágeno, facilitando el desplazamiento celular. Disminuye la expresión de moléculas de adhesión y participa en la cicatrización al facilitar la migración de macrófagos y fibroblastos sobre la matriz extracelular.
MMP2	Modula la expresión de integrinas, contribuyendo a la interacción célula-matriz y a la reorganización tisular.
MMP9	Participa en la degradación de mediadores inflamatorios al inactivar diversas quimiocinas.
MMP7	Se localiza principalmente en los bordes de las heridas. Facilita el desprendimiento y movilización de células epiteliales, favoreciendo los procesos de reparación tisular.

Nota tomado de Pisetsky DS. *Nat Rev Nephrol.* 2023.

Reclutamiento de leucocitos en las zonas de infección

En donde se ha constituido como se ha mencionado previamente, el reclutamiento de leucocitos hacia los sitios de lesión tisular o infección constituye un fenómeno característico de la inflamación aguda, mediado por diversas sustancias químicas que actúan sobre el endotelio vascular, las células inmunitarias y la médula ósea, con la finalidad de eliminar los agentes patógenos y favorecer la reparación tisular.

El proceso inicia cuando citocinas como el TNF y la IL-1 estimulan en el endotelio de las vénulas poscapilares la expresión de moléculas de adhesión, como la selectina E, así como el aumento de ICAM-1, VCAM-1 y ligandos para integrinas presentes en los leucocitos, facilitando su adhesión al endotelio. Por otro lado, mediadores como la histamina y la trombina favorecen la liberación de selectina P almacenada en las células endoteliales en el sitio de lesión.

Estas citocinas también inducen a diversas células a producir quimiocinas como CXCL1 y CCL2, las cuales se unen a receptores específicos en neutrófilos (PMNs) y monocitos, respectivamente. Esto incrementa la afinidad de las integrinas leucocitarias

por sus ligandos, favoreciendo el desplazamiento dirigido de estas células hacia el foco inflamatorio.

El incremento en la expresión de selectinas, integrinas y quimiocinas facilita la adhesión firme de los leucocitos al endotelio vascular y su posterior transmigración hacia los tejidos. Una vez atravesada la pared vascular, neutrófilos y monocitos se acumulan en el sitio de lesión, dando lugar al infiltrado inflamatorio.

Además, las citocinas TNF, IL-1 e IL-6 producidas en el sitio inflamatorio pueden alcanzar la médula ósea mediante la circulación sanguínea, donde, en conjunto junto con factores estimuladores de colonias, incrementan la producción de neutrófilos, favoreciendo así su disponibilidad para el reclutamiento en las zonas de infección. (Peterson, 2024; D’Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

Ingestión y muerte de los microorganismos por acción de los fagocitos activados

La eliminación de microorganismos en los sitios de infección se lleva a cabo principalmente mediante el proceso de fagocitosis, realizado por neutrófilos y macrófagos. Estas células son capaces de ingerir partículas de tamaño superior a 5 µm, incorporándolas en vesículas denominadas fagosomas.

Posteriormente, los fagosomas se unen a los lisosomas para formar fagolisosomas, donde los microorganismos son destruidos mediante la acción de enzimas hidrolíticas y mecanismos microbicidas.

El paso inicial de la fagocitosis consiste en el reconocimiento e interacción del microorganismo con receptores específicos localizados en la superficie de los fagocitos, lo que permite su internalización y posterior eliminación. Estos receptores se describen en la tabla correspondiente.

Tabla 3.28

Receptores de superficie de las células fagocíticas

RECEPTOR	FUNCIÓN
Receptores de identificación de patrones moleculares (PRR)	Intervienen en la fagocitosis de microorganismos al identificar patrones moleculares específicos presentes en los patógenos.

Receptores basurero (scavenger)	Intervienen en la fagocitosis mediante la identificación de componentes estructurales de la pared celular de diversos microorganismos.
Receptores FcγRI	Presentan alta afinidad por el anticuerpo IgG, facilitando la fagocitosis de microorganismos opsonizados.
Receptores de alta afinidad para opsoninas	Permiten la fagocitosis de microorganismos recubiertos por elementos del sistema del complemento, lectinas plasmáticas y anticuerpos.

FUENTE: Elaboración propia.

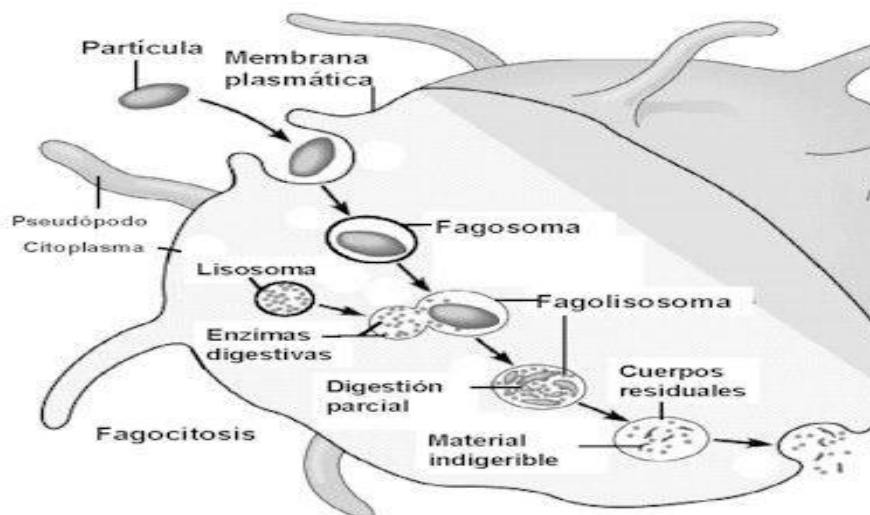
En cuanto en el patógeno se fija a su receptor en la superficie del fagocito, se desencadenan cambios estructurales en la membrana celular. Esta se reorganiza formando una prolongación con forma de copa que envuelve al microorganismo. Posteriormente, dicha estructura se amplía hasta cerrarse, separándose de la membrana plasmática y dando origen a una vesícula intracelular llamada fagosoma, que contiene en su interior la partícula ingerida. Una vez formado, el fagosoma se une a los lisosomas para formar el fagolisosoma, donde se lleva a cabo la destrucción del patógeno mediante diversos mecanismos microbicidas.

Durante este proceso, además de la eliminación del microorganismo, se producen péptidos derivados de proteínas microbianas que posteriormente son presentados a los linfocitos T, iniciando así la respuesta inmunitaria adaptativa. Receptores celulares como los TLR, los receptores para Fc y C3, junto con los receptores para citocinas, participan de manera coordinada en la activación de los fagocitos, potenciando su capacidad para eliminar los microorganismos ingeridos.

Adicionalmente, los neutrófilos (PMNs) cuentan con otro mecanismo de defensa que consiste en la liberación de su contenido granular junto con ADN, formando estructuras extracelulares denominadas estructuras extracelulares de neutrófilos (NETs). Estas estructuras se encuentran constituidas por filamentos de ADN e histonas asociados a sustancias antimicrobianas como lisozimas, elastasa y defensinas, las cuales permiten atrapar y destruir bacterias y hongos. La formación de las NETs es inducida por productos derivados de los microorganismos. (Zheng et al., 2024; D’Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024) (Figura N.º 3.16).

Figura 3.30

Fagocitosis y destrucción intracelular de microorganismos



Nota Tomado de Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023.

Los microorganismos son reconocidos por receptores de los fagocitos y posteriormente ingeridos formando un fagosoma. Esta se une a los lisosomas para formar el fagolisosoma, donde los microbios son destruidos por enzimas lisosómicas y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y NO).

Consecuencias sistémicas y patológicas de la inflamación

Las citocinas proinflamatorias liberadas durante la respuesta inflamatoria no solo actúan a nivel local, sino que también producen efectos sistémicos que contribuyen a la defensa del huésped y a la aparición de manifestaciones clínicas propias de infecciones y enfermedades inflamatorias. Estos mecanismos se describen a continuación.

Los pirógenos endógenos corresponden a sustancias producidas por el organismo con capacidad de inducir fiebre mediante el aumento de la temperatura corporal. Entre ellos destacan el TNF y la IL-6, que actúan sobre el hipotálamo. Por otro lado, los pirógenos exógenos, como el lipopolisacárido (LPS) bacteriano, estimulan la producción de citocinas como TNF e IL-1. Estas últimas generan fiebre mediante la síntesis de prostaglandinas a nivel hipotalámico. En este contexto, el ácido acetilsalicílico al inhibir la síntesis de prostaglandinas, reduciendo así la fiebre al bloquear los efectos de TNF e IL-1.

El incremento en los niveles de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y la proteína amiloide sérica (SAP), producidos en el

hígado bajo la acción de IL-1 e IL-6, constituye un indicador de procesos infecciosos o inflamatorios en curso. (Zheng et al., 2024)

En condiciones de infecciones graves, concentraciones elevadas de citocinas, especialmente TNF, pueden desencadenar alteraciones sistémicas de importancia clínica, tales como:

- Disminución de la función contráctil del miocardio y el tono del músculo liso vascular, lo que conduce a hipotensión arterial y shock.
- Estimulación de la producción del factor tisular por células endoteliales, promoviendo la coagulación, junto con la inhibición de trombomodulina, lo que altera el equilibrio hemostático.
- Activación de neutrófilos (PMNs), lo que facilita la formación de microtrombos y trombosis intravascular debido a la pérdida de la función anticoagulante del endotelio.

La caquexia es otra consecuencia sistémica asociada a la producción sostenida de TNF, caracterizada por la pérdida de masa muscular y tejido adiposo. Este efecto se debe a la supresión del apetito y a la inhibición de la enzima lipoproteína lipasa, esencial para el metabolismo de los lípidos. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024)

El shock séptico o septicemia bacteriana grave se manifiesta por colapso vascular, alteraciones metabólicas y coagulación intravascular diseminada. Este cuadro es desencadenado por componentes bacterianos como el LPS en bacterias gramnegativas y el ácido lipoteicoico en bacterias grampositivas, los cuales activan receptores tipo Toll (TLR) e inducen la producción de citocinas como IL-12, IFN- γ , IL-1 y TNF. Por ello, la cuantificación sérica de TNF puede emplearse como marcador de infecciones graves.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) incluye procesos no infecciosos como quemaduras, traumatismos o pancreatitis, que pueden generar manifestaciones similares al shock séptico como consecuencia de la activación exagerada de la respuesta inflamatoria. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024)

Es importante destacar que la inflamación aguda cumple una función protectora; sin embargo, también puede ocasionar daño tisular. Los fagocitos activados liberan enzimas proteolíticas y especies reactivas de oxígeno, las cuales en exceso o durante

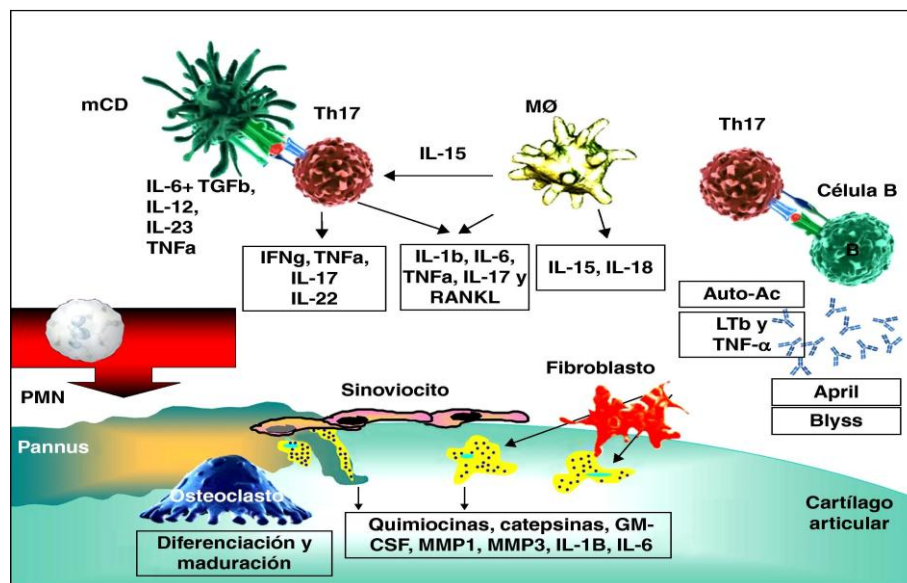
exposiciones prolongadas, pueden dañar tejidos del huésped y degradar la matriz extracelular.

En el daño puede ser consecuencia de infecciones persistentes, resistencia microbiana o estimulación continua del sistema inmunitario. De esta manera, algunas alteraciones observadas en procesos infecciosos se deben a la respuesta inflamatoria más que a la acción directa de los microorganismos.

En las enfermedades autoinmunes, la inflamación se origina por la activación del sistema inmunitario adaptativo contra antígenos propios. En este contexto, la acumulación y la activación de neutrófilos y macrófagos genera una respuesta inflamatoria similar a la observada en infecciones, regulada por citocinas como TNF, IL-1, IL-6 e IL-12. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024)

Figura 3.31

Acciones locales y sistémicas de las citoquinas durante la inflamación



Nota en la tomado de Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023.

Las citocinas proinflamatorias como TNF, IL-1 e IL-6 actúan sobre células endoteliales y leucocitos, promoviendo la inflamación local. Además, generan efectos sistémicos protectores, como fiebre, producción de proteínas de fase aguda en el hígado y aumento en la generación de leucocitos en la médula ósea; sin embargo, cuando se producen en exceso, pueden ocasionar efectos patológicos sistémicos

Respuesta antivírica

Un virus es un agente infeccioso acelular constituido por un único tipo de ácido nucleico, ya sea ADN o ARN, envuelto por una cubierta proteica denominada cápside, que en algunos casos puede estar asociada a una envoltura lipoproteica. A diferencia de otros microorganismos, los virus carecen de mecanismos propios de locomoción y reproducción, por lo que requieren infectar células del huésped para utilizar su maquinaria metabólica y replicarse.

Una vez dentro de la célula, el virus emplea los recursos celulares como fuente de energía y materia prima para la producción de sus proteínas y la replicación de su material genético. Además, algunos virus contienen enzimas específicas, como polimerasas y transcriptasa inversa, que facilitan la síntesis de ácidos nucleicos.

En su genoma puede variar desde unos pocos genes hasta varios cientos, lo que refleja su simplicidad estructural. Aunque no se consideran seres vivos en sentido estricto, dependen completamente del huésped para su supervivencia. Para ingresar a las células, los virus utilizan diversos receptores celulares específicos y su entrada puede producirse mediante mecanismos como endocitosis o a través de estructuras especializadas como las caveolas.

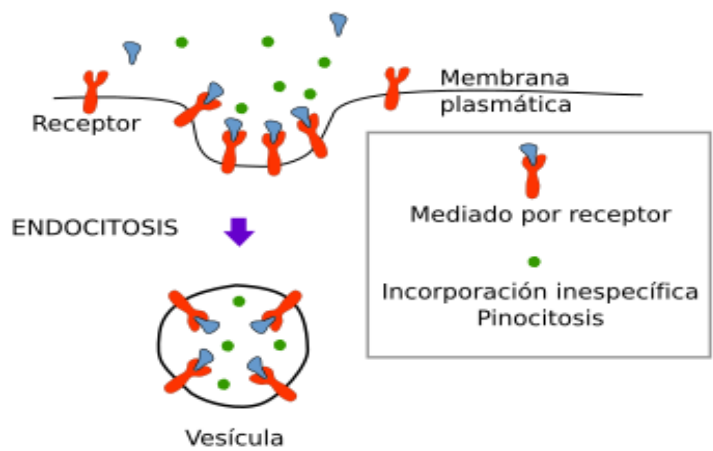
Las infecciones virales pueden cursar de forma asintomática o manifestarse como enfermedades agudas, crónicas o de evolución insidiosa, dependiendo de la capacidad del sistema inmunitario para eliminar, controlar o tolerar al virus. Este comportamiento también está relacionado con el periodo de incubación.

Como consecuencia de la interacción entre el virus y el sistema inmunitario, puede generarse una inmunidad transitoria o permanente, o establecerse un estado de latencia en el que el virus se mantiene inactivo durante periodos prolongados (semanas, meses o incluso años), con posibilidad de reactivarse ante determinados estímulos.

Por otro lado, existen virus con la capacidad de infectar y destruir células del sistema inmunológico, lo que dificulta su eliminación y puede ocasionar cuadros clínicos graves e incluso a la muerte del individuo. (Lamas et al., 2024; Peterson, 2024; D'Orazio et al., 2024)

Figura 3.32

Endocitosis por formación de caveolas



Nota de la tomado de Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023.

La endocitosis posibilita la incorporación de moléculas a través de la invaginación de la membrana plasmática. Durante este proceso se generan vesículas recubiertas por proteínas que trasladan las sustancias hacia el interior celular.

Tabla 3.29

Receptores virales en células del huésped

Virus	Mecanismo de reconocimiento celular	Tipo de célula afectada
HIV	Interacción con moléculas CD4 y correceptores CCR5/CXCR4 que permiten la entrada viral	Linfocitos T colaboradores y macrófagos
Virus de Epstein-Barr	Unión al receptor CR2 del sistema del complemento	Linfocitos B
Influenza A	Reconocimiento de glicoproteínas como glicoforina A en la superficie celular	Amplio rango de células
Rotavirus	Interacción con ICAM-1 y receptores LDL en células epiteliales.	Enterocitos
Rinovirus	Unión a ICAM-1 y receptores LDL en células epiteliales	Células de la mucosa nasal
Poliovirus	Unión a CD115 facilitando la infección celular	Células gastrointestinales y neuronas
Sarampión	Reconocimiento de receptores CD46 y SLAM	Células respiratorias, cutáneas y otras
Herpes virus 6	Interacción con CD46 en células inmunitarias	Linfocitos T CD4+

FUENTE: Elaboración propia.

Las vías de transmisión de los virus son variadas, ya que estos pueden ingresar al organismo superando las principales barreras de defensa como la piel y las mucosas. Esto

ocurre a través de heridas, laceraciones, picaduras de vectores o por contacto directo con las mucosas correspondientes a los tractos digestivo, respiratorio, genitourinario y conjuntival. Los diferentes tipos de enfermedades virales, según el sitio de infección, se describen en la tabla N.º 3.18.

Con base en lo anterior, la respuesta antivírica puede definirse como el conjunto de mecanismos del sistema inmunitario innato que se activan casi de manera inmediata tras la entrada del virus al organismo. La principal respuesta inicial consiste en la generación de interferones de tipo I, los cuales inhiben la replicación viral y, en algunos casos, logran controlar o eliminar completamente la infección. Cuando esto no sucede, la respuesta innata temprana promueve la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa. En este proceso participan diversas células y moléculas, cuyas funciones se detallan en la tabla N.º 3.19.

El término interferón hace referencia a la capacidad de dichas citocinas para inhibir en la propagación de la infección viral. Los interferones de tipo I presentan una estructura similar y están codificados por genes localizados en el cromosoma 9. Diferentes tipos celulares pueden expresar IFN- α e IFN- β en respuesta a señales detectadas por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluyendo determinados TLR, receptores tipo NOD, RIG y la vía STING, como se describió previamente.

El IFN- α está compuesto por múltiples isoformas proteicas y es producido principalmente por células dendríticas plasmocitoides y macrófagos, mientras que el IFN- β corresponde a una única proteína secretada por diversas células infectadas, como fibroblastos, osteoblastos y células endoteliales.

El estímulo principal para la producción de interferones tipo I es los ácidos nucleicos virales, los cuales son reconocidos por receptores intracelulares como RIG-I y por TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 en compartimentos endosómicos, así como por sensores de ADN en el citoplasma. Este reconocimiento activa vías de señalización que conducen hacia la activación de factores de transcripción como IRF, lo que promueve la expresión de aproximadamente 300 genes relacionados con la respuesta antiviral.

Asimismo, todas las células nucleadas expresan receptores para interferones tipo I, denominados IFNAR1 e IFNAR2. Estos receptores forman un heterodímero que interactúa tanto con IFN- α como con IFN- β , activando vías de señalización intracelular

que involucran a los factores de transcripción STAT1, STAT2 e IRF9. Como resultado, se promueve la expresión de múltiples genes cuyos productos proteicos contribuyen a establecer un estado antiviral en la célula. (Lamas et al., 2024; D’Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024).

Tabla 3.30

Enfermedades virales de acuerdo a vías de transmisión.

VÍA DE TRANSMISIÓN	ENFERMEDAD VIRAL
Vía respiratoria (infección localizada)	Virus como Influenza y Rinovirus que afectan principalmente el tracto respiratorio superior.
Vía respiratoria (infección sistémica)	Sarampión, Varicela y Paperas, que se diseminan más allá del sistema respiratorio.
Tracto digestivo (infección local)	Rotavirus, asociado a cuadros de enteritis.
Tracto digestivo (infección a distancia)	Hepatitis A y Poliovirus, este último con compromiso neuromotor.
Transmisión sexual	VIH, virus del papiloma humano (VPH), herpes genital y los virus de la hepatitis B y C.
Piel (infección localizada)	Molusco contagioso y Virus del Papiloma Humano.
Picadura de artrópodos	Arbovirus como Dengue y Fiebre Amarilla.

FUENTE: Elaboración propia.

Las infecciones virales pueden ser categorizadas en función de sus modos de transmisión y del lugar donde inicia la infección. Las diversas formas en que los virus ingresan, se reproducen y, a veces, se extienden a otros tejidos. Una de las formas más comunes de transmisión es a través del sistema respiratorio, que puede conducir a infecciones localizadas, tales como aquellas que provocan la gripe y los rinovirus, que afectan sobre todo las vías respiratorias.

Así también puede resultar en infecciones sistémicas, como el sarampión, la varicela y las paperas, en las cuales el virus se difunde más allá del lugar de entrada inicial. Por otro lado, mediante el sistema digestivo, ciertos virus producen infecciones que son principalmente localizadas, como el rotavirus, mientras que otros pueden generar infecciones que se propagan, como la hepatitis A y la poliomielitis.

La transmisión sexual es otra vía crucial e incluye infecciones como el VIH, el virus del papiloma humano (VPH), el herpes genital, así como los virus de las hepatitis B y C. Adicionalmente, algunos virus pueden transmitirse mediante el contacto cutáneo, como el molusco contagioso y algunas infecciones por VPH, mientras que otros son

propagados por picaduras de insectos, como los arbovirus que causan dengue y fiebre amarilla. En síntesis, esta clasificación indica que la manera en que un virus se transmite determina el punto de entrada en el organismo y puede afectar su difusión, las manifestaciones clínicas y las medidas de prevención y control epidemiológico.

Tabla 3.31

Células y moléculas que participan en la respuesta antiviral innata

CÉLULA / MOLECULA	FUNCIÓN
PMNs, monocitos, células dendríticas y NK	Reconoce la presencia del virus y desencadenan la respuesta inmune inicial.
Células NK	Restringen la replicación viral antes de la activación de la inmunidad adaptativa. Inducen apoptosis de células infectadas, especialmente bajo la acción del IFN tipo I. Su actividad puede verse modulada por la expresión de moléculas HLA.
Defensinas	Actúan como barrera antimicrobiana al impedir el ingreso de virus a través de las membranas celulares.
PAMPs virales (reconocidos por PRRs)	Son detectados por receptores de membrana y endosómicos, activando la respuesta antiviral.
TLR3, TLR7, TLR8, TLR9	Reconocen material genético viral e inducen la producción de interferón tipo I.
Citocinas (IL-12)	Favorecen la destrucción de células infectadas y estimulan la producción de IFN- γ , TNF y GM-CSF, modulando la respuesta antiviral.
Quimiocinas	Facilitan el reclutamiento de células inmunitarias como NK y macrófagos hacia el sitio de infección.

FUENTE: Elaboración propia.

La respuesta antiviral innata actúa como nuestra defensa inicial ante infecciones virales, fundamentada en una interacción bien orquestada entre células del sistema inmunitario, receptores de reconocimiento y moléculas efectoras. En este mecanismo, los polimorfonucleares (PMN), monocitos, células dendríticas y células NK desempeñan un papel fundamental al detectar la infección de manera temprana y ayudar a generar una reacción rápida. En particular, las células NK son vitales, ya que tienen la habilidad de restringir la replicación del virus y eliminar las células infectadas a través de métodos citotóxicos, sobre todo cuando son activadas por interferones tipo I.

Además, las defensinas funcionan como moléculas de defensa en las superficies epiteliales, dificultando la entrada y diseminación de ciertos patógenos. Por otra parte, los PAMPs virales son identificados por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR),

lo que inicia señales que activan los mecanismos antivirales. Entre estos receptores se encuentran TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9, capaces de reconocer diversos componentes de los ácidos nucleicos de los virus y estimular la producción de interferones y otras moléculas que regulan la inmunidad. Asimismo, citocinas como IL-12 contribuyen a activar las células NK y promueven la síntesis de IFN- γ , mientras que las quimiocinas ayudan en el reclutamiento de células inmunitarias, como NK y macrófagos, hacia el área de la infección.

Efectos de la expresión génica en la respuesta antiviral

Generación del estado antivírico

Se define como un estado de protección celular frente a la infección viral, inducido principalmente por los interferones de tipo I (IFN-1). Cuando estos interactúan con sus receptores específicos, activando señales intracelulares que promueven la transcripción de genes con actividad antiviral. Entre los más importantes se encuentran:

1. La proteína cinasa activada por ARN bicatenario (PKR), que interfiere en la síntesis de proteínas virales al inhibir los procesos de transcripción y traducción.
2. La 2',5' oligoadenilato sintetasa, en conjunto con la ARNasa, favorecen la degradación del ARN viral.

La secreción de IFN-1 ocurre tanto por acción **paracrina** como **autocrina**. En el primer caso, las células infectadas liberan interferones que protegen a las células vecinas aún no infectadas; en el segundo, estos actúan sobre la misma célula productora para limitar la replicación viral. (Zheng et al....; 2024; D'Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

Secuestro de linfocitos en los ganglios linfáticos: El IFN-1 induce la expresión del marcador CD69 en los linfocitos. Este marcador interactúa con el receptor S1PR1 (receptor de esfingosina-1-fosfato), disminuyendo su expresión. Como consecuencia, se bloquea la señal requerida para la salida de los linfocitos desde los ganglios linfáticos, favoreciendo su retención en estos órganos. Esto incrementa la probabilidad de que los linfocitos establezcan contacto con antígenos virales y se activen de manera más eficiente. (Zheng et al., 2024)

Incremento de la citotoxicidad celular: El IFN-1 potencia la actividad citotóxica tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. Potencia la función de las células NK

y de los linfocitos T CD8+, promoviendo la eliminación de células infectadas. Además, favorece la diferenciación de linfocitos T vírgenes hacia el perfil TH1, fortaleciendo la respuesta frente a infecciones virales, bacterianas intracelulares y otros patógenos. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024)

Aumento en la expresión de MHC clase I: Como efecto de los interferones tipo I, se incrementa la presencia de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-I) en la superficie de las células infectadas. Esto facilita la presentación de péptidos virales a los linfocitos T CD8+. La generación de complejos péptido viral–MHC-I facilita su identificación eficaz por los linfocitos T CD8+, los cuales desencadenan la destrucción de las células infectadas. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024)

Activación de genes antivirales: La activación de IFN-1 desencadena señales que favorecen la expresión de diversos genes implicados en la defensa antiviral. Por ejemplo, en el cromosoma 10 (región 10q) se activan genes como IFIT1, IFIT2, IFIT3 e IFIT5, los cuales interfieren con la replicación viral.

Asimismo, en el cromosoma 11 se activan genes asociados a mecanismos lisosomales que impiden la fusión de la envoltura viral con las membranas intracelulares, lo cual limita la entrada y propagación de virus como Ébola, influenza, SARS y dengue. (Lamas et al., 2024; D’Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

Aplicación clínica de los interferones tipo I: Los IFN-1 son fundamentales en el control de infecciones virales, y su uso se ha extendido a la práctica clínica. El IFN- α se emplea como agente antiviral en ciertas hepatitis virales y en el tratamiento de algunos tumores, debido a su capacidad para activar linfocitos T CD8+ e inhibir la proliferación celular.

Por su parte, el IFN- β tiene como principal aplicación terapéutica el tratamiento de la esclerosis múltiple. Además, existen proteínas como las TRIM (Tripartite Motif), que actúan como ligasas E3 y modulan diferentes aspectos de la respuesta inmune antiviral¹³. (Ver tabla N.º 3.32).

Tabla 3.32

Tipos y función de las moléculas TRIM (Tripartite motif-containing)

MOLÉCULA	FUNCIÓN
TRIM5α-2, TRIM22 y TRIM28	Participan en la defensa antiviral al inhibir la replicación de los virus y regular su propagación dentro de la célula.
TRIM16	Se asocia con procesos inflamatorios crónicos, especialmente en la hiperplasia sinovial observada en la artritis reumatoide.
TRIM21	Relacionada con enfermedades autoinmunes, particularmente con el lupus eritematoso cutáneo.
TRIM5α	Vinculada a mecanismos inmunitarios implicados en patologías como la esclerosis múltiple.
Otros tipos	Intervienen en la regulación de la respuesta inmunitaria mediante el control de la producción de IFN tipo I e IL-1 β .

FUENTE: Elaboración propia.

Las proteínas TRIM, que tienen un motivo tripartito, constituyen una amplia familia de proteínas que se encuentran dentro de las células y son esenciales para gestionar la respuesta inmunitaria innata, especialmente en la lucha contra infecciones virales. Entre los miembros de esta familia, TRIM5 α -2, TRIM22 y TRIM28 son reconocidas por su habilidad para limitar la replicación de virus y regular su diseminación en las células, lo que contribuye a impedir la propagación de la infección.

Asimismo, algunas proteínas TRIM están asociadas con procesos de inflamación y enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, TRIM16 ha sido relacionado con la inflamación crónica y con cambios en la respuesta celular que se presentan en trastornos como la artritis reumatoide.

Además, TRIM21 desempeña un papel en la regulación del sistema inmunológico y se ha vinculado a ciertas patologías autoinmunes, como el lupus eritematoso. También se ha estudiado a TRIM5 α por su papel en mecanismos inmunitarios que afectan a enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluyendo la esclerosis múltiple.

En definitiva, otros miembros de esta familia están involucrados en la regulación de la respuesta inmunitaria al influir en rutas ligadas a la producción de interferones tipo I y de IL-1 β . En conjunto, las proteínas TRIM subrayan la estrecha relación entre la defensa antiviral, la regulación de la inflamación y el equilibrio inmunológico, de tal manera que cualquier alteración en su funcionamiento puede impactar la habilidad del cuerpo para gestionar infecciones y, al mismo tiempo, provocar respuestas inmunitarias descontroladas.

Apoptosis en células infectadas por virus

La inducción de mecanismos intrínsecos de apoptosis en células infectadas por virus constituye una respuesta protectora del organismo ante infecciones virales. La activación de mecanismos intrínsecos de apoptosis en células infectadas por virus constituye una estrategia protectora del organismo frente a las infecciones virales. Durante la infección, las células producen proteínas virales que, en determinadas condiciones, pueden plegarse de forma incorrecta y acumularse en el interior celular. Cuando estos errores no son corregidos, se desencadenan vías que inducen la muerte celular programada, eliminando así las células infectadas.

Adicionalmente, el TNF liberado por macrófagos y células dendríticas especializadas plasmocitoides durante la infección viral incrementa la sensibilidad de las células infectadas hacia la apoptosis. Este efecto se produce mediante la activación del receptor TNF tipo I, el cual desencadena vías de señalización con efectos proinflamatorios y proapoptóticos. La activación de estos mecanismos depende, en gran medida, de la síntesis de proteínas virales, las cuales pueden inducir directamente la muerte celular, contribuyendo a la eliminación de células infectadas. (Zheng et al., 2024; D’Orazio et al., 2024; Forsyth et al., 2024)

Inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa

La respuesta del sistema inmunitario innato cumple dos funciones fundamentales: en primer lugar, proporciona una defensa inicial frente a los microorganismos invasores; y en segundo lugar, actúa como un sistema de activación para la inmunidad adaptativa mediante la liberación de señales que, junto con los antígenos y otros mediadores, estimulan a los linfocitos B y T específicos.

Este proceso se explica mediante la denominada. De acuerdo con la hipótesis de las dos señales, la activación linfocitaria requiere una primera señal basada en el reconocimiento específico del antígeno, y una segunda señal proporcionada por estímulos derivados de la respuesta inmunitaria innata ante infecciones, lo que garantiza que la respuesta adaptativa se desencadene únicamente en presencia de peligro y no frente a antígenos propios.

Entre las moléculas que participan en esta segunda señal se encuentran:

- Los coestimuladores, implicados en la activación de los linfocitos T.
- Los derivados del sistema del complemento, que facilitan la activación de los linfocitos B.
- Las citoquinas, que estimulan tanto linfocitos T como B.

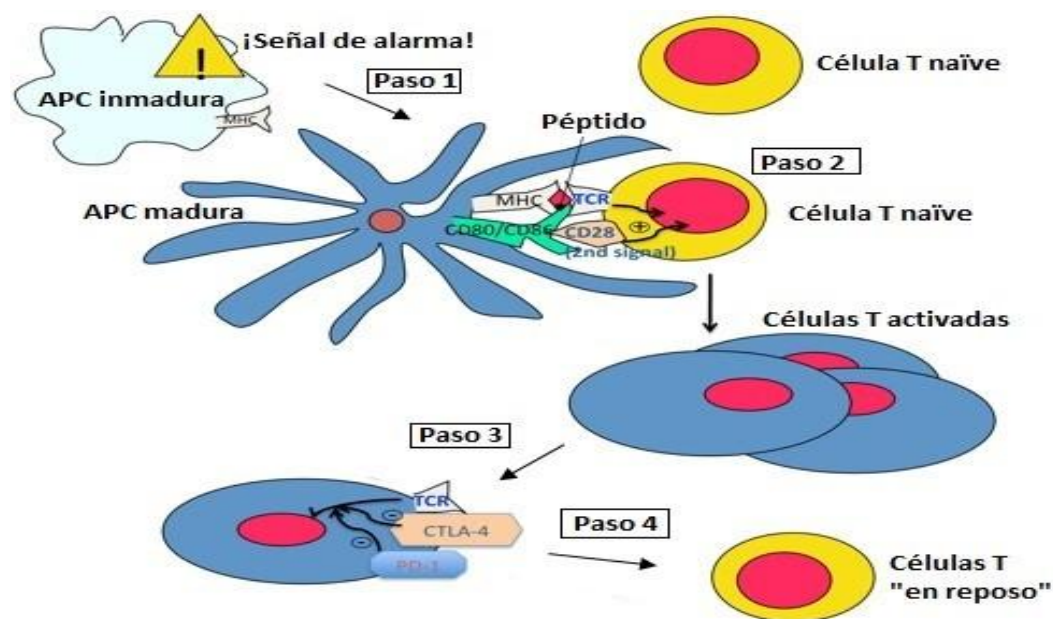
En las señales cumplen una doble función: incrementan la intensidad de la respuesta inmunitaria y determinan su tipo o perfil funcional.

En el caso de los microorganismos intracelulares, los macrófagos activados fagocitan y destruyen estos agentes. Durante este proceso, La activación de receptores de reconocimiento de patrones, como los TLR, conduce a la liberación de citocinas que promueven la activación de los linfocitos T. Como consecuencia, se incrementa el reclutamiento y la activación de fagocitos, lo que potencia la respuesta inmunitaria.

En este contexto, los microorganismos extracelulares circulantes activan la vía alternativa del sistema del complemento, lo que induce la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Estos anticuerpos facilitan la opsonización de los patógenos y su posterior eliminación mediante fagocitosis o mecanismos dependientes del complemento.

Figura 2.33

Activación de la inmunidad adaptativa mediada por la respuesta inmunitaria innata



Nota de la tomado de Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023.

Las células presentadoras de antígeno activadas facilitan el reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos T vírgenes a través del complejo MHC–TCR. La señal antigénica, junto con las señales coestimuladoras, desencadena la activación y proliferación de los linfocitos T, iniciando así la respuesta inmunitaria adaptativa.

Tabla 3.33

Mecanismos Citoquina

CITOQUINA	FUNCIÓN
IL-12	Estimula la diferenciación de los linfocitos T CD4 ⁺ vírgenes hacia el perfil Th1, lo que contribuye a la generación de células efectoras.
IL-1, IL-6, IL-23	Inducen la diferenciación de linfocitos T CD4 ⁺ vírgenes hacia el subgrupo Th17, implicado en respuestas inflamatorias.
IL-15	Contribuye a la supervivencia y mantenimiento de los linfocitos T CD8 ⁺ de memoria.
IL-6	Induce la activación de los linfocitos B, lo que conduce a la producción de anticuerpos.

FUENTE: Elaboración propia.

Las citocinas son fundamentales para la diferenciación, activación y sostenimiento de las células del sistema inmunológico, actuando como mediadores que facilitan la coordinación entre las respuestas innata y adaptativa. Por ejemplo, la IL-12 estimula la transformación de los linfocitos T CD4⁺ vírgenes en el perfil Th1, lo que favorece la formación de células efectoras que están especializadas en respuestas inmunitarias celulares. En cambio, la combinación de IL-1, IL-6 e IL-23 juega un papel en la transformación de los linfocitos T CD4⁺ hacia el perfil Th17, el cual está generalmente relacionado con reacciones inflamatorias y la defensa contra ciertos patógenos.

Asimismo, la IL-15 es crucial para la conservación y supervivencia de los linfocitos T CD8⁺ de memoria, ayudando a que la respuesta inmunitaria continúe después de la primera exposición al antígeno. Además, es importante mencionar que la IL-6 también contribuye a la activación y transformación de los linfocitos B, fomentando su conversión en células que producen anticuerpos.

Mecanismos que modulan la respuesta del sistema inmunitario innato

Las respuestas del sistema inmunitario innato deben ser cuidadosamente controladas tanto en su intensidad como en su duración, con el objetivo de prevenir daño tisular excesivo. Para lograr esta regulación, el organismo activa diversos mecanismos

inhibitorios que actúan de manera simultánea o poco después del inicio del proceso inflamatorio.

Los PAMPs y DAMPs, además de ser responsables de iniciar la respuesta inflamatoria, también participan en la activación de mecanismos reguladores, cumpliendo así una doble función dentro del sistema inmunitario. Entre los principales mecanismos de control se destacan los siguientes:

Interleucina-10 (il-10)

La IL-10 es una citocina generada por macrófagos, células dendríticas, linfocitos T reguladores y algunas células no linfocíticas, como los queratinocitos, cuya función esencial ejerce un efecto inhibitor sobre la producción de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1, TNF e IL-12.

En donde el mediador actúa como un regulador de retroalimentación negativa, ya que es secretado por los macrófagos y, a su vez, limita su propia actividad, contribuyendo al control de la respuesta inflamatoria.

Inhibidor del receptor de IL-1 (IL-1RA)

El IL-1RA es una molécula sintetizada por los fagocitos mononucleares que presenta una estructura similar a la IL-1, aunque carece de actividad biológica propia. Su producción es inducida por los mismos estímulos que promueven la síntesis de IL-1.

Su función consiste en unirse al receptor de IL-1, actuando como un inhibidor competitivo que bloquea la acción de esta citoquina proinflamatoria. En las patologías como la artritis reumatoide y los síndromes febriles familiares, donde existe un desequilibrio en la regulación de IL-1, se ha empleado el IL-1RA recombinante como parte del tratamiento terapéutico. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

CAPÍTULO 4

MECANISMOS DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

La inmunidad adaptativa, denominada también inmunidad adquirida o específica, constituye el sistema mediante el cual el organismo reconoce y combate a los microorganismos que han logrado superar las defensas del sistema inmunitario innato. Se denomina específica porque el sistema inmunológico es capaz de generar respuestas dirigidas de manera selectiva contra antígenos particulares, independientemente de la cantidad presente del agente invasor.

Esta capacidad de reconocer de forma precisa a cada antígeno se conoce como especificidad inmunológica, y representa una de las características fundamentales de la inmunidad adaptativa. (Lamas et al., 2024; Peterson, 2024; Tsokos, 2024; Grixti et al., 2024)

Las diferencias entre este tipo de inmunidad y la inmunidad innata, así como sus características principales.

Componentes de la inmunidad adaptativa

Los principales elementos que participan en los componentes de la respuesta inmunitaria adaptativa son los siguientes. (Zheng et al., 2024)

- Células especializadas en la presentación de antígenos (CPA): encargadas de procesar y presentar los antígenos a los linfocitos, iniciando la respuesta inmunitaria.
- Linfocitos T: una vez activados, producen citoquinas y participan en la inmunidad celular, mediando la respuesta frente a patógenos intracelulares.
- Linfocitos B: su activación, se diferencian en células secretoras de anticuerpos, formando parte de la inmunidad humoral.
- Linfocitos de memoria: conservan la información del primer contacto con el antígeno, lo que permite generar una respuesta más rápida y eficiente ante exposiciones posteriores.

En las características y diferencias entre inmunidad innata y adaptativa., que al activarse producen anticuerpos y constituyen la denominada Inmunidad Humoral.

Tabla 4.34

Características y diferencias entre inmunidad innata y adaptativa.

CARACTERÍSTICAS	RESPUESTA INMUNITARIA INNATA	RESPUESTA INMUNIDAD ADAPTATIVA
Rapidez de la respuesta	Actúa rápidamente, en minutos u horas.	Se desarrolla más lentamente, generalmente en días.
Especificidad	Identifica patrones moleculares compartidos por los patógenos.	Presenta una alta especificidad, siendo capaz de diferenciar con precisión incluso pequeñas variaciones en la estructura de los antígenos.
Diversidad	Posee un número limitado de receptores determinados genéticamente.	Presenta gran diversidad de receptores generados por recombinación genética.
Memoria inmunológica	No genera memoria inmunológica.	Desarrolla memoria persistente, permitiendo respuestas más rápidas e intensas ante exposiciones posteriores.
Discriminación propia/no propio	Muy eficiente, sin reconocimiento específico detallado de microorganismos.	Alta capacidad de discriminación; errores pueden dar lugar a enfermedades autoinmunes.
Componentes solubles	Incluye diversas proteínas antimicrobianas y péptidos.	Principalmente anticuerpos.
Células principales	Fagocitos (neutrófilos, macrófagos), células NK y células dendríticas.	Linfocitos T y B, además de células presentadoras de antígenos.

FUENTE: *Elaboración propia*

La inmunidad innata y la inmunidad adaptativa son dos piezas clave del sistema inmunitario que, aunque diferentes, trabajan en perfecta armonía. Se distinguen principalmente por su velocidad, especificidad, diversidad en el reconocimiento y la capacidad de recordar. La inmunidad innata actúa como la primera línea de defensa, respondiendo en cuestión de minutos u horas. Utiliza receptores que pueden identificar patrones moleculares comunes en varios microorganismos, y en este proceso, juegan un papel crucial los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y células NK, junto con proteínas y péptidos que tienen propiedades antimicrobianas.

Aunque su capacidad de reconocimiento es bastante amplia, se basa en un conjunto relativamente limitado de receptores y no genera la memoria inmunológica clásica que caracteriza a la respuesta adaptativa. Por otro lado, la inmunidad adaptativa

se desarrolla a lo largo de varios días y se caracteriza por su alta especificidad hacia los antígenos, gracias a la increíble diversidad de receptores que se crean mediante recombinación genética en los linfocitos T y B.

Además, produce anticuerpos y establece células de memoria que permiten respuestas más rápidas y efectivas en el futuro. Ambas respuestas están estrechamente interconectadas: la inmunidad innata detecta el peligro desde el principio y envía señales que ayudan a activar la respuesta adaptativa, mientras que esta última refuerza y especializa los mecanismos para eliminar al agente invasor.

Mecanismos de defensa celular

La inmunidad celular representa un mecanismo de defensa del organismo frente a microorganismos que han conseguido evadir las barreras del sistema inmunitario innato. Además, participa en la eliminación o control de clones celulares que, al auto reactivarse, pueden desencadenar respuestas autoinmunitarias. Los linfocitos T constituyen los principales mediadores de esta forma de inmunidad y las citoquinas que estos producen, y presenta las siguientes características. (Danieli et al., 2024; Lamas et al., 2024; Peterson, 2024)

- Especificidad antigénica: cada linfocito T expresa un receptor específico capaz de reconocer un antígeno determinado.
- Diversidad: El sistema inmunitario posee una amplia diversidad de linfocitos T, con la capacidad de reconocer múltiples antígenos durante toda la vida.
- Multiplicación de clones celulares: tras el reconocimiento del antígeno, el linfocito T activado prolifera, generando numerosas células con la misma especificidad.
- Especialización: Una vez activados, los linfocitos T se diferencian en distintas subpoblaciones funcionales, como Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg, Tfh y linfocitos T citotóxicos, cada una con roles específicos.
- Memoria inmunológica: después del primer contacto con el antígeno, se generan linfocitos T capaces de responder con mayor rapidez y eficacia ante contactos posteriores con el mismo antígeno.

Posteriormente a su formación y maduración, previo al inicio de la respuesta inmunitaria celular, los linfocitos T vírgenes experimentan una serie de etapas de maduración y activación proceso que suele durar entre 7 y 14 días. Estas etapas incluyen:

1. Detección del antígeno
2. Inicio de la activación de los linfocitos T
3. Expansión clonal
4. Diferenciación en subpoblaciones especializadas
5. Migración hacia los sitios de infección o inflamación. (Zheng et al., 2024; Lamas et al., 2024; Zhang et al., 2025)

Búsqueda del antígeno

De manera continua, los linfocitos T vírgenes transitan por los órganos linfoides secundarios en la búsqueda de antígenos. mostrados por las células presentadoras de antígeno (CPA), Durante este proceso, expresan componentes de adhesión celular, como la selectina L, que facilita su unión inicial al endotelio de las vénulas posteriores a los capilares.

En la interacción permite la presencia de moléculas como PNAd en los ganglios linfáticos y MAdCAM-1 en las placas de Peyer, lo que facilita el desplazamiento de los linfocitos hacia estos tejidos En condiciones normales, otros vasos sanguíneos no permiten esta adhesión, a menos que existan mediadores inflamatorios.

Cuando no se detectan antígenos, los linfocitos T continúan su circulación. Sin embargo, en presencia de antígenos, establecen interacciones con células dendríticas durante períodos variables que pueden ir desde minutos hasta varias horas, dependiendo de la afinidad del receptor por el antígeno.

Proceso de activación de T

La activación de los linfocitos T vírgenes depende de la integración de dos señales esenciales:

1. Reconocimiento del antígeno

En los procesos ocurre utilizando los receptores de células T (TCR), que posibilitan la comunicación entre el linfocito T y la célula presentadora de antígeno. Como resultado, se establece la sinapsis inmunológica, una estructura organizada especializada que se organiza en regiones central, periférica y distal.

A partir de esta unión se desencadenan procesos de señalización intracelular que resultan en la activación de factores de transcripción como AP-1, NF- κ B y NFAT, esenciales para la respuesta inmunitaria.

2. Coestimulación

La coestimulación representa una segunda señal esencial para lograr la activación completa de los linfocitos T, particularmente en la inducción de la producción de IL-2.

Las moléculas coestimuladoras, aunque no activan por sí solas a los linfocitos, potencian o modulan las señales iniciadas por el TCR. Estas señales:

- Favorecen la producción de IL-2
- Prolongan la supervivencia celular mediante señales antiapoptóticas
- Incrementan la síntesis de moléculas de adhesión
- Estimulan la liberación de factores de crecimiento y citoquinas
- Favorecen la proliferación y diferenciación de los linfocitos T

Tabla 4.35

Estructura de las regiones de la sinapsis inmunológica

REGIÓN	ESTRUCTURA
Central	Incluye el complejo TCR unido al antígeno presentado en el contexto de moléculas HLA clase I o II. También participan las moléculas CD4 o CD8, junto con interacciones coestimuladoras como CD28 con CD80/CD86, responsables de las señales de activación primaria y secundaria.
Periférica	Contiene complejos de adhesión, entre ellas LFA-1 con ICAM-1 y CD2 con LFA-3, que permiten mantener la interacción estable entre el linfocito T y la célula presentadora de antígeno.
Distal	Constituida por componentes del citoesqueleto como la F-actina y moléculas reguladoras como la fosfatasa CD45.

FUENTE: Elaboración propia.

Expansión clonal

Una vez que los linfocitos T han sido activados, se inicia la producción de IL-2 junto con la expresión transitoria de su receptor específico (CD25 o IL-2R α). Esta citoquina actúa tanto de manera autocrina como paracrina sobre las propias células T, y en conjunto con IL-15 e IL-21, estimula la blastogénesis o transformación linfocitaria.

Este proceso da lugar a la expansión clonal, en la cual se generan múltiples linfocitos T con receptores idénticos al del linfocito original que reconoció el antígeno. Posteriormente, tras esta fase proliferativa, ocurre una etapa de contracción, donde aproximadamente el 90% de la mayoría de las células efectoras son eliminadas mediante muerte celular, permitiendo mantener el equilibrio del sistema inmunitario.

Variabilidad funcional de células T

Células T CD4⁺

En la subpoblación clave del sistema inmunitario adaptativo y cumplen principalmente funciones de coordinación y regulación de la respuesta inmunitaria. Actualmente se reconocen varias subpoblaciones de linfocitos T CD4⁺, cada una con funciones específicas y perfiles particulares de secreción de citoquinas, entre ellas: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg y Tfh. (Lamas et al., 2024)

Linfocitos Th1

Los linfocitos Th1 participan principalmente en la defensa contra microorganismos intracelulares. Su diferenciación se inicia cuando macrófagos y células dendríticas activadas liberan citoquinas como IL-2, IL-18 e interferones tipo I (α y β).

Estas células producen citoquinas como IL-2 e interferón γ , favoreciendo la activación de macrófagos y la respuesta inmunitaria celular. En condiciones patológicas, también pueden intervenir en el desarrollo de enfermedades autoinmunes y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Linfocitos TH2

Los linfocitos Th2 participan principalmente en la respuesta inmunitaria frente a patógenos extracelulares y en procesos alérgicos. Su diferenciación está influenciada por

citocinas como IL-4, IL-25, IL-33 e IL-11, producidas por células como mastocitos, eosinófilos y células NK.

Estas células producen citocinas como IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 e IL-25. En las respuestas alérgicas, la IL-4 promueve la conmutación de clase de los anticuerpos hacia IgE, lo que favorece la activación de mastocitos y basófilos, favoreciendo su activación con la consecuente liberación de mediadores como la histamina, heparina y diversas citocinas.

Asimismo, en tejidos como el pulmón y el intestino, las citocinas IL-5 e IL-9 promueven el reclutamiento y activación de eosinófilos y mastocitos, generando eosinofilia. Por otro lado, IL-4 e IL-13 estimulan la producción de moco, la proliferación de células caliciformes y el aumento de la contractilidad del músculo liso, contribuyendo a la intensificación de la respuesta alérgica.

Linfocitos TH9

La diferenciación de los linfocitos Th9 depende de la interacción simultánea de IL-4 junto con TGF- β . Estas células producen IL-9 e IL-10.

La IL-9 induce la estimulación y liberación de gránulos por parte de los mastocitos, participando en procesos alérgicos y en la defensa frente a infecciones por helmintos. Además, mediante la acción indirecta de IL-5 e IL-13, contribuye a la secreción de moco, hiperplasia epitelial, contracción muscular y eosinofilia.

Linfocitos Th17

Los linfocitos Th17 se diferencian bajo la influencia de citocinas como IL-6, IL-21, IL-23 y TGF- β . Se localizan de forma predominante en superficies mucosas del sistema digestivo y respiratorio.

Entre las células producen IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-9, IL-21, IL-22, TNF y CCL20. Entre sus funciones destacan:

- Potenciar la respuesta inflamatoria
- Estimular células epiteliales, endoteliales y fibroblastos para liberar mediadores inflamatorios

- Favorecer el reclutamiento de neutrófilos
- Inducir la producción de sustancias antimicrobianas

Su actividad se ha relacionado con enfermedades tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, asma y fenómenos de rechazo de trasplantes.

Linfocitos TH22

Los linfocitos Th22 se originan bajo la acción de IL-6, TNF y células dendríticas plasmocitoides. Estas células producen principalmente IL-22 y TNF.

La IL-22 actúa sobre la piel promoviendo el crecimiento de queratinocitos, inhibiendo su diferenciación y estimulando la síntesis de proteínas antimicrobianas. Esto las hace importantes en la cicatrización y en la defensa frente a patógenos.

Además, expresan receptores como CCR4, CCR6 y CCR10, que facilitan su migración hacia la epidermis, participando en patologías inflamatorias como psoriasis y enfermedad de Crohn.

Linfocitos TFH (T Foliculares)

Los linfocitos T foliculares se desarrollan en presencia de IL-6, IL-12 e IL-21. Se caracterizan por expresar el receptor CXCR5 y disminuir los niveles de CCR7, lo que les permite migrar hacia los folículos linfoides.

En las células presentan una alta afinidad por los antígenos, expresan múltiples moléculas coestimuladoras y producen citocinas tales como IL-21, IL-4 e IL-10. Su función principal es colaborar en la estimulación y diferenciación de los linfocitos B, favoreciendo la producción de anticuerpos de alta afinidad.

Linfocitos TREG.

Los linfocitos T reguladores (Treg) representan aproximadamente entre el 5% y el 10% del total de linfocitos T CD4+. Se caracterizan por presentar marcadores como CTLA-4, CD25, OX-40 y L-selectina. Estas células no producen IL-2, por lo que se consideran funcionalmente anérgicas y dependen de la IL-2 liberada por otras células para mantener su viabilidad y función.

Existen dos tipos principales de linfocitos Treg: los Treg naturales, que se desarrollan en el timo, y los Treg inducidos, que se generan en tejidos periféricos.

En donde las células cumplen una función clave en el control del sistema inmunitario, siendo indispensables para evitar enfermedades autoinmunes y respuestas alérgicas. Además, participan en el establecimiento de tolerancia inmunológica, tanto en injertos alogénicos como durante la gestación, previniendo el rechazo fetal.

Funciones de los linfocitos Treg

Funciones favorables

- Favorecen la tolerancia inmunológica en trasplantes.
- Conservan el equilibrio y la regulación de los linfocitos T.
- Evitan el desarrollo de patologías autoinmunes.
- Evitan el rechazo inmunológico durante la gestación.

Funciones no favorables

- Pueden inhibir la respuesta del sistema inmunitario frente a tumores.
- Disminuyen la eficacia de la respuesta frente a infecciones.
- Reducen la intensidad de la respuesta generada por procesos de inmunización.

Las reacciones autoinmunitarias son desencadenadas por la actividad de los linfocitos T y las citocinas que ellos generan, y presentan características muy particulares. Cada linfocito T tiene un receptor que le permite reconocer un antígeno específico. En cuando un linfocito T es activado al detectar su antígeno, comienza a multiplicarse, produciendo un gran número de linfocitos que comparten el mismo receptor.

Hay varios tipos, como Treg, TLFH y LTctx, cada uno con funciones únicas. Por lo tanto, si el cuerpo vuelve a enfrentar el mismo antígeno, estas células pueden actuar de inmediato, dando inicio a una rápida respuesta defensiva.

El procedimiento abarca: 1) la búsqueda del antígeno, 2) la activación de los linfocitos T, 3) la proliferación clonal de los linfocitos T activados, 4) la especialización de las células T en subgrupos especializados, y 5) el movimiento de los linfocitos hacia las zonas de infección o inflamación. Los antígenos son presentados por las CPA. Durante

su desplazamiento, los linfocitos T vírgenes emplean una molécula de adhesión denominada selectina L, que les ayuda a unirse inicialmente al recubrimiento endotelial de las vénulas en los órganos linfoides secundarios. Esta interacción favorece la expresión de PNA^d en los ganglios linfáticos y MAdCAM-1 en las placas de Peyer.

En condiciones normales, las células endoteliales de otros vasos sanguíneos restringen la adhesión de los linfocitos T, a menos que mediadores inflamatorios faciliten su acercamiento mediante moléculas de señalización. Luego, se establece una conexión entre el linfocito T virgen y las células dendríticas, formando lo que se conoce como sinapsis inmunológica, que se organiza en regiones central, periférica y distal.

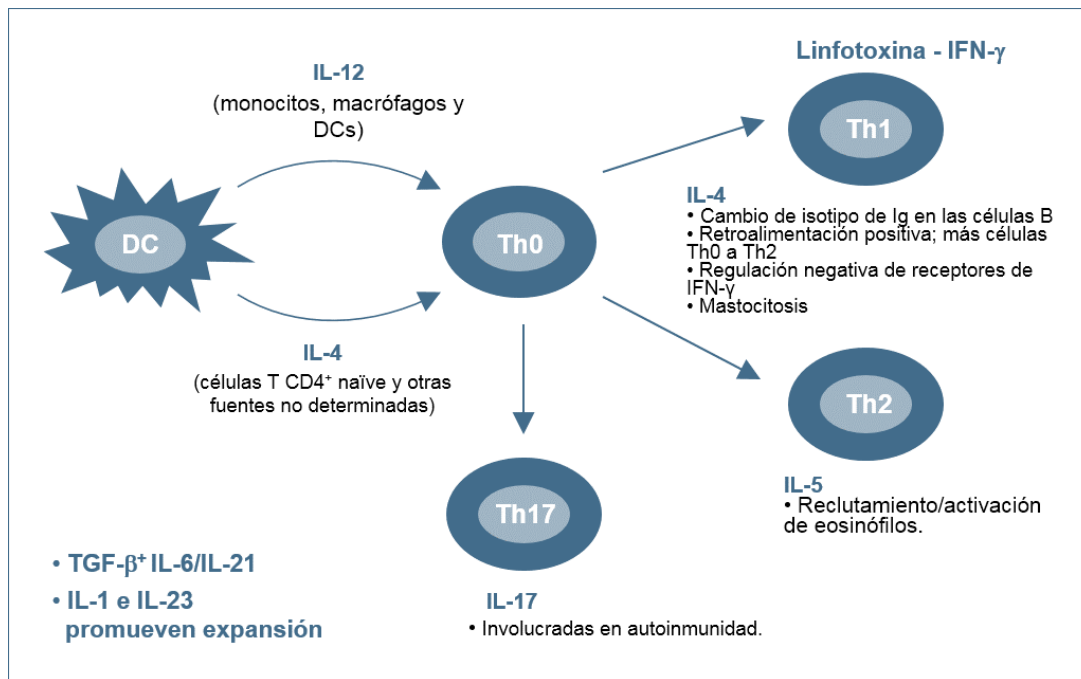
Una vez que se crea la sinapsis inmunológica, se inicia una serie de mecanismos de señalización dentro de la célula que activan factores reguladores de la transcripción como AP-1, NF- κ B y NFAT. Se denomina molécula coestimuladora a aquellas que, por sí solas, no logran activar a los linfocitos T, pero tienen el potencial de amplificar o disminuir significativamente el proceso de señalización iniciado por los TCRs.

La coestimulación actúa como la segunda señal de activación y surge a través de señales coestimuladoras positivas que, además de brindar un estímulo continuo al factor de transcripción NF κ B y su interacción con IL-2, ayudan a prolongar la supervivencia de los linfocitos T al enviar señales que previenen la apoptosis.

Así también promueven la producción de moléculas de adhesión, favorecen la liberación de factores de crecimiento y estimulan la secreción de citocinas que facilitan la expansión y maduración de las células T.

Figura 4.34

Subpoblaciones de linfocitos TCD4



Nota. Tomado de Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023.

Las células T CD4 vírgenes se transforman en diferentes poblaciones como Th1, Th2, Th17, Tfh y Treg bajo la acción de citocinas específicas y factores de transcripción

Linfocitos T CD8⁺

Los linfocitos T CD8⁺, al pasar a su estado efector, se transforman en células T citotóxicas (LTctx), las cuales poseen la capacidad de identificar y destruir células infectadas por virus, así como células neoplásicas.

El mecanismo principal mediante el cual ejercen su función consiste en la inducción de muerte celular programada en las células diana. Este proceso puede realizarse a través de dos mecanismos: la liberación de gránulos citotóxicos o la interacción con receptores de muerte celular, como el ligando Fas.

Los gránulos citotóxicos contienen diversas proteínas con roles específicos en la destrucción de células:

- **Perforinas:** también conocidas como citolisinas, son proteínas que se insertan en la membrana de la célula blanco formando poros. Esto permite la entrada de agua y de otras moléculas como las granzimas, generando un desequilibrio osmótico que contribuye a la muerte celular.

- Granzimas: denominadas también fragmentinas, son enzimas proteolíticas que actúan sobre estructuras intracelulares, especialmente las mitocondrias, provocando la degradación del ADN y desencadenando procesos de muerte celular programada.
- Granulinas: participan en la alteración de la membrana celular mediante la degradación de sus componentes lipídicos.

Además de estos mecanismos, los LTctx secretan citocinas como IFN- γ y TNF, las cuales cumplen un papel clave en la respuesta frente a infecciones virales y en el control del crecimiento de células tumorales.

Además de estos mecanismos, los LTctx secretan citoquinas como IFN- γ y TNF, las cuales desempeñan un papel fundamental en la defensa contra infecciones virales y en la regulación del crecimiento de células tumorales.

Desactivación de los linfocitos

Una vez que la respuesta inmunitaria ha cumplido su función, es necesario regular y detener la actividad de los linfocitos para evitar daño tisular o respuestas excesivas. Para ello, existen mecanismos que bloquean la secreción de citocinas y reducen la estimulación de estas células.

Entre los principales mecanismos de regulación se encuentran la acción de la IL-10 y de los linfocitos T reguladores (Treg), los cuales suprimen la actividad de los linfocitos Th1 y Th2, favoreciendo la terminación de la respuesta inmunitaria.

Otro mecanismo importante está mediado por la molécula CTLA-4 (CD152), que actúa como un regulador inhibitorio de la activación de los linfocitos T. Esta molécula genera rápidamente un estado de tolerancia periférica y una condición de anergia en los linfocitos tras su activación inicial a través del receptor TCR.

La acción de CTLA-4 se basa en la inhibición de la secreción de citocinas, especialmente IL-2, lo que evita el avance del ciclo celular y limita la proliferación de los linfocitos T, contribuyendo así a la finalización de la respuesta inmunitaria.

Inmunidad humoral

La inmunidad humoral corresponde a una de las principales ramas de la respuesta inmunitaria adaptativa y se define por dos aspectos esenciales: la intervención de los linfocitos B frente a los antígenos y la generación de anticuerpos como mecanismo efector.

De este total, aproximadamente el 30% corresponde a linfocitos B, lo que indica una síntesis constante de estas células en la médula ósea.

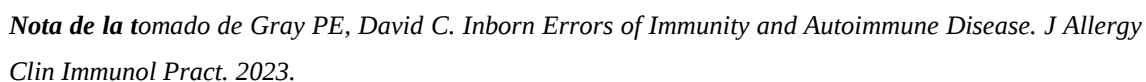
Cada linfocito B presenta en su superficie alrededor de 100 000 receptores específicos (BCR), los cuales le permiten reconocer antígenos de manera selectiva. Al interactuar un BCR con su antígeno correspondiente, se genera un inmunocomplejo que se agrupa en una región de la célula y posteriormente es internalizado para su procesamiento.

Un componente intracelular formado por las moléculas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, que se asocian a la cadena pesada de la IgM y permiten la propagación de señales dentro del linfocito B tras la detección del antígeno.

Además de los BCR, los linfocitos B expresan diversas moléculas en su membrana que cumplen funciones importantes en su activación y regulación, entre ellas:

- Inmunoglobulina D (IgD): Interviene en el control de la activación del linfocito B y contribuye a prevenir la inducción de tolerancia frente al antígeno.
- Receptores del complemento (CD19 y CD21): Favorecen la estimulación del linfocito B.
- Receptores para citoquinas (como CD25 para IL-2): facilitan la respuesta a señales inmunológicas.
- Componentes de unión celular (ICAM-1 e ICAM-2): Permiten la interacción celular.
- Moléculas HLA clase II: participan en la presentación de antígenos.
- Receptores para el virus de Epstein-Barr y otras moléculas CD: con funciones específicas en la respuesta inmunitaria. (Danieli et al., 2024; Lamas et al., 2024; Peterson, 2024; Tsokos, 2024)

Receptores de superficie de los linfocitos B y sus funciones.

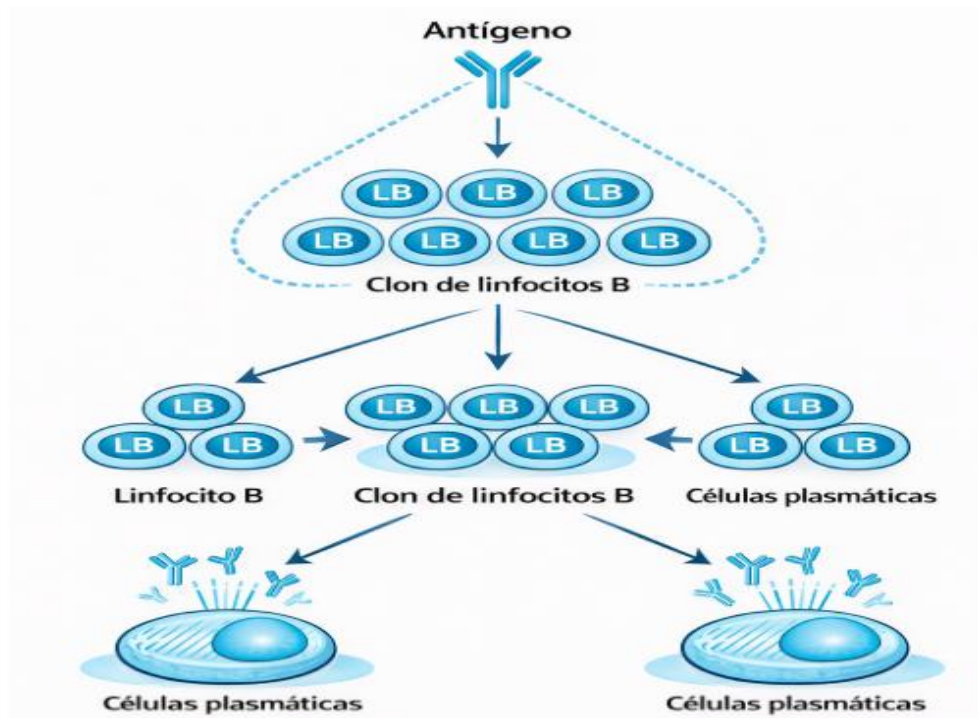


Activación de los linfocitos B

Durante este proceso, el linfocito B experimenta cambios funcionales importantes, entre ellos un aumento en su tamaño y en su capacidad de desplazamiento. Además, se produce una expansión clonal, generándose múltiples células B que expresan el mismo receptor antigénico (BCR) que la célula original. (Figura N° 4.3).

Figura 4.36

Formación de un clon de linfocito B.



Nota de la tomado de Gray PE, David C. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023.

Una linfocito B identifica un antígeno específico, se activa y comienza a proliferar, originando múltiples células con la misma especificidad antigénica. Algunas de estas células se transforman en células plasmáticas, encargadas de producir anticuerpos dirigidos contra dicho antígeno.

Proceso de estimulación de los linfocitos B

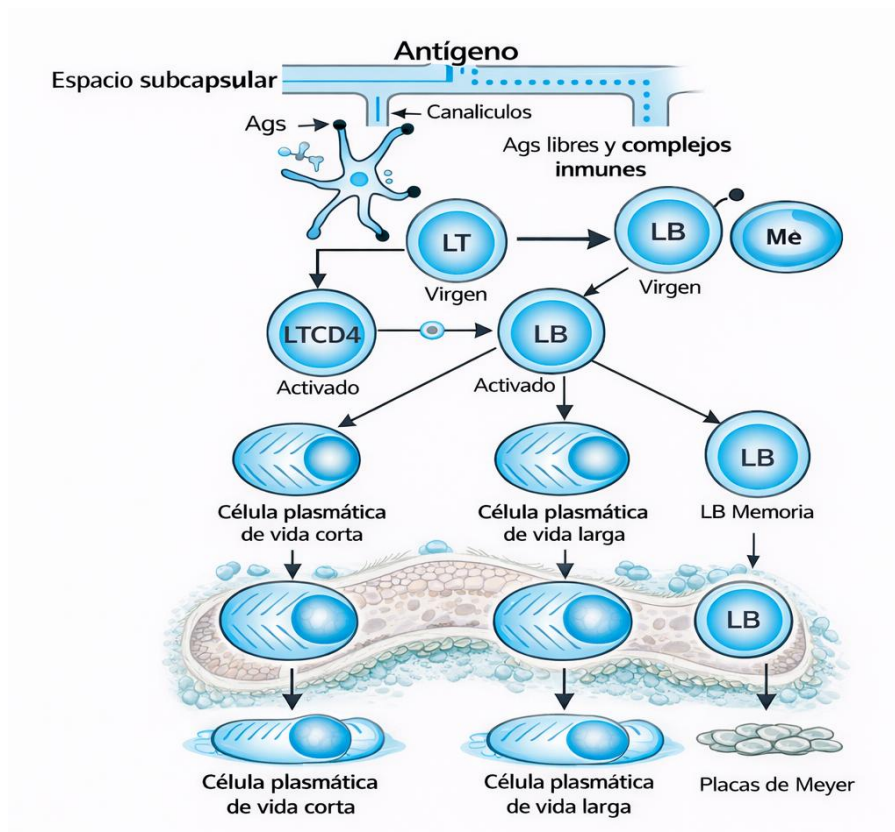
El proceso de activación de los linfocitos B se describe en las figuras y ocurre mediante una secuencia ordenada de etapas:

1. Detección del antígeno: el proceso comienza cuando el receptor del linfocito B (BCR) reconoce y se fija de manera específica al antígeno.
2. Activación de tirosina-quinazas: la fosfatasa CD45 elimina grupos fosfato de las proteínas tirosina-quinazas (Fyn, Lyn y Blk), permitiendo su activación. Posteriormente, la tirosina-quinasa Lyn fosforila las regiones ITAM del complejo receptor.

3. Inicio de la señalización intracelular: se activan proteínas adaptadoras como BLNK (B-cell linker), lo que origina una serie de eventos de señalización dentro de la célula que conducen a la generación de factores reguladores de la transcripción como AP-1 y NF- κ B.
4. Activación génica: los factores AP-1 y NF- κ B migran hacia el núcleo celular, donde inducen la expresión de genes responsables de la producción de anticuerpos y citocinas.
5. Participación de correceptores: los receptores CD19 y CD21 se asocian al complejo BCR. El CD19 contribuye a la reorganización del citoesqueleto celular, mientras que el CD21 reconoce el fragmento C3d del sistema del complemento, potenciando la respuesta humoral y la producción de anticuerpos.
6. Activación de segundos mensajeros: proteínas como BLNK y PLC γ 1 actúan sobre el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂), generando moléculas señalizadoras.
7. Producción de IP₃ y DAG: como resultado de la activación del PIP₂, se generan inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG), los cuales elevan la concentración intracelular de calcio y refuerzan la señal de activación.
8. Regulación negativa: una vez que el linfocito B ha madurado hacia célula plasmática y la síntesis de anticuerpos alcanza niveles adecuados, se activa la molécula CD22. Esta, a través de su dominio ITIM, inhibe la señalización al bloquear los ITAM, contribuyendo a la finalización de la respuesta.

Figura 4.37

Activación de los linfocitos B en el interior de un ganglio linfático.

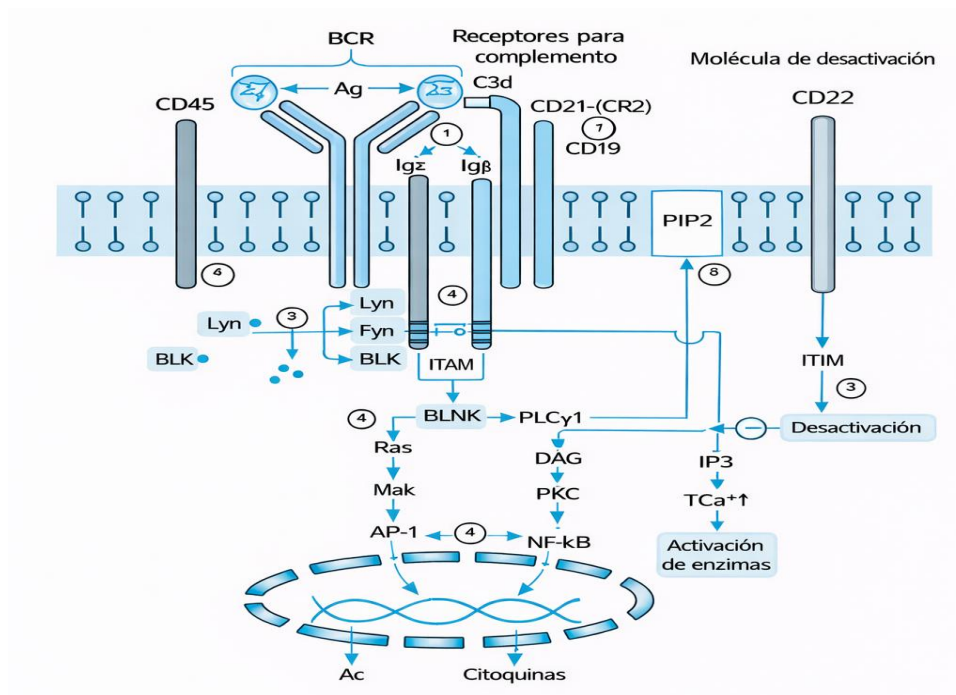


Nota de la tomado de Abbas AB, Lichtman AH. J Allergy Clin Immunol. 2023.

Los antígenos libres o aquellos que forman parte de inmunocomplejos (Ag-complemento, Ag-Ig) ingresan al ganglio a través de los vasos linfáticos para ser transportados hacia los folículos linfoides. Allí, son retenidos y procesados por células dendríticas foliculares, que posteriormente los presentan a los linfocitos B, dando inicio a la respuesta inmunitaria humoral.

Figura 4.38

Activación y vías de señalización del linfocito B



Nota del tomado de Hughes CE, Clark EA. *J Allergy Clin Immunol.* 2023.

Durante el proceso de activación del linfocito B, el receptor del linfocito B (BCR) y sus moléculas asociadas desencadenan una serie de eventos de señalización dentro de la célula. Esto activa distintas proteínas y segundos mensajeros que culminan en la síntesis de anticuerpos y citocinas.

Los linfocitos B como células presentadoras de antígeno (CPA)

Las inmunoglobulinas IgM ubicadas en la superficie de los linfocitos B presentan una alta afinidad tanto por antígenos de bajo peso molecular como por aquellos que están asociados a moléculas transportadoras. Una vez que estos antígenos son detectados, el linfocito B los incorpora al interior de la célula, los procesa y posteriormente los expone a los linfocitos T a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA-II).

De forma paralela, los linfocitos B expresan moléculas coestimuladoras como B7-1, B7-2 y CD40, las cuales resultan fundamentales para la activación completa de los linfocitos T y para una adecuada comunicación entre ambas poblaciones celulares.

Linfocitos B reguladores (Breg)

Los linfocitos B reguladores (Breg) constituyen una subpoblación especializada de células B con funciones inmunorreguladoras. Su principal papel es mantener el equilibrio del sistema inmunitario, promoviendo la tolerancia frente a autoantígenos y evitando respuestas inflamatorias excesivas que puedan desencadenar enfermedades autoinmunes.

Estas células se caracterizan por la secreción de IL-10, una citocina que suprime la actividad de los linfocitos Th1. Su fenotipo típico incluye la expresión de CD19+, CD24+ y niveles bajos de CD38.

La estimulación de los linfocitos Breg se produce a través del contacto entre las moléculas CD40 y CD154, lo que favorece el desarrollo de su función reguladora. (Lamas et al., 2024)

Antígenos y Anticuerpos

Antígenos

Es una sustancia, por lo general de naturaleza proteica, capaz de ser identificada por los linfocitos. Esta interacción desencadena la síntesis de anticuerpos en el caso de los linfocitos B o la liberación de citocinas en el caso de los linfocitos T.

La diferencia principal entre un inmunógeno y un antígeno radica en que todos los inmunógenos proteicos funcionan como antígenos, pero no todos los antígenos tienen la capacidad de generar una respuesta inmunitaria.

Corresponde a la capacidad que posee un antígeno para provocar una respuesta del sistema inmunitario, ya sea de tipo humoral o celular. Esta propiedad depende tanto de las características del antígeno como de factores propios del huésped.

Por ello, la inmunogenicidad es una cualidad relativa, ya que un mismo antígeno puede generar una respuesta intensa en un individuo y ser poco o nada inmunogénico en otro.

Antigenicidad

Se refiere a la capacidad de una molécula para unirse de manera específica a anticuerpos o a receptores de linfocitos T.

Todas las moléculas con capacidad inmunogénica presentan antigenicidad; sin embargo, no todas las sustancias antigénicas poseen inmunogenicidad. Un ejemplo de ello son los haptenos, que corresponden a moléculas de pequeño tamaño (2.000–3.000 Da) capaces de unirse a anticuerpos, pero que por sí solas no pueden desencadenar una respuesta inmunitaria.

Haptenos

Los haptenos tienen gran relevancia en investigación y diagnóstico, ya que permiten la generación de anticuerpos frente a moléculas pequeñas y facilitan el análisis de respuestas inmunológicas frente a sustancias como fármacos, cosméticos, colorantes o aditivos.

Para que un hapteno adquiera inmunogenicidad, debe unirse a una proteína de mayor tamaño denominada portador o transportador. Esta unión origina un complejo hapteno-portador que puede inducir una respuesta inmunitaria.

Un caso clásico es la penicilina, la cual, al convertirse en ácido penicilínico, actúa como hapteno. Este metabolito se une a proteínas del organismo formando un complejo inmunógeno capaz de provocar reacciones alérgicas en ciertos individuos. (Lamas et al., 2024; Peterson, 2024; D’Orazio et al., 2024)

Epítopos o determinantes antigénicos

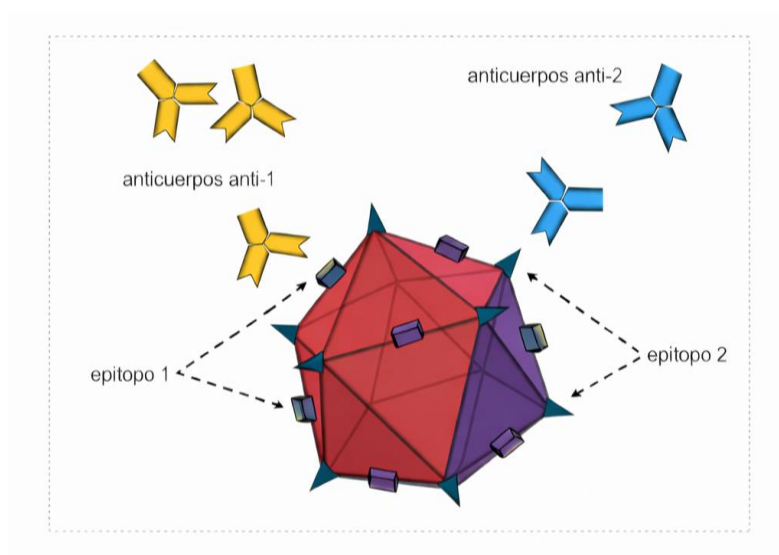
Los microorganismos poseen múltiples estructuras que pueden ser detectadas por el sistema inmunitario. No obstante, las células inmunes no reconocen al microorganismo en su totalidad, sino fragmentos específicos de sus moléculas.

Estas regiones se denominan epítopos o determinantes antigénicos, y representan las porciones del antígeno que son reconocidas por los linfocitos T o B.

Un mismo antígeno puede contener múltiples epítopos, dependiendo de su tamaño y complejidad, lo que permite que diferentes células del sistema inmunitario reconozcan distintas partes de una misma molécula.

Figura 4.39

Localización de los epítopos



Nota de la tomada de Lomonte B, Vigliotti B. Nociones de Inmunología. 5ª edición.

Generalmente en un antígeno proteico, los epítopos a ser reconocidos por anticuerpos se localizan en la región más expuesta a solventes acuosos (región hidrofílica), en tanto que los epítopos que van a estimular a los linfocitos T se localizan en sitios más internos de la estructura proteica (región hidrofóbica).

Adyuvantes

Los adyuvantes, también llamados coadyuvantes, son sustancias que, al combinarse con antígenos de baja inmunogenicidad, aumentan su capacidad para generar una respuesta del sistema inmunitario. En donde las moléculas se utilizan ampliamente en el desarrollo de vacunas, como ocurre con las sales de aluminio (por ejemplo, el sulfato potásico de aluminio).

En su mecanismo de acción se basa en prolongar el contacto del antígeno con los receptores del sistema inmunitario innato, como los receptores tipo Toll (TLR), localizados en células dendríticas y macrófagos. En donde se favorece una mayor

activación inmunológica y, en consecuencia, incrementa la eficacia de la respuesta frente al antígeno (Danieli et al., 2024; Lamas et al., 2024), Entre los principales efectos de los adyuvantes se destacan:

1. Prolongan el tiempo de permanencia del antígeno en el organismo.
2. Incrementan las señales coestimuladoras requeridas para la activación inmunitaria.
3. Favorecen el desarrollo de una respuesta inflamatoria localizada.
4. Promueven la expansión de linfocitos de manera inespecífica.

Tabla 4.36

Tipos de antígenos e inmunógenos

TIPO	CARACTERÍSTICA
Xenoantígenos	Derivan de organismos pertenecientes a especies distintas a la del huésped.
Aloantígenos	Se originan en individuos de la misma especie que presentan diferencias en su constitución genética.
Autoantígenos	Son propios del organismo; en condiciones normales no generan respuesta, pero la pérdida de tolerancia puede inducir enfermedades autoinmunes.
Antígenos específicos de especie	Son característicos y exclusivos de una misma especie biológica.
Antígenos ocultos	No suelen estar en contacto con el sistema inmunitario, pero pueden desencadenar respuesta tras daño tisular o inflamación. Ej.: cristalino, tejido cerebral, testicular.
Antígenos asociados a tumores	Se encuentran expresados en la membrana de células cancerosas.
Antígenos heterófilos	Se encuentran en múltiples especies, incluyendo animales, plantas, bacterias y hongos.
Antígenos de reacción cruzada	Presentan similitud estructural con otros antígenos, lo que puede generar respuestas inmunitarias erróneas. Ej.: fiebre reumática.
Alérgenos	Sustancias generalmente inocuas que inducen respuestas inmunitarias en individuos susceptibles, asociadas principalmente a IgE.
Antígenos modificados	Son moléculas alteradas para uso en vacunas, conservando su antigenicidad pero reduciendo su toxicidad. Ej.: toxoides.
Fotoantigénicos	Se generan por modificaciones inducidas por radiación UV, haciendo inmunógenos ciertas moléculas. Ej.: lupus eritematoso sistémico.
Antígenos de eritrocitos	Determinan los grupos sanguíneos; su reconocimiento inadecuado produce reacciones transfusionales. Ej.: sistemas ABO, Rh, entre otros.
Antígenos de leucocitos	Conocidos como HLA, participan en presentación de antígenos a los linfocitos.
Antígenos menores de histocompatibilidad	Participan en respuestas inmunes en trasplantes, generando reacciones aloinmunes.

Superantígenos		Activan de forma masiva linfocitos T al unirse simultáneamente a HLA II y TCR, generando respuestas exageradas.
Antígenos independientes	timo-	Activan linfocitos B sin participación de linfocitos T, produciendo principalmente IgM de baja afinidad. E
Antígenos independientes tipo I	timo-	Activan linfocitos B mediante estímulos policlonales, frecuentemente en mucosas como el anillo de Waldeyer.
Antígenos independientes tipo II	timo-	Estimulan linfocitos B mediante exposición prolongada en estructuras linfoides como ganglios o bazo.
Inmunógenos de uso experimental		También llamados mitógenos, inducen proliferación policlonal de linfocitos; ejemplo: lectinas vegetales.

FUENTE: *Elaboración propia.*

Detección de los inmunógenos

Los inmunógenos son reconocidos y capturados por componentes celulares de la inmunidad innata, especialmente fagocitos como macrófagos y células dendríticas, mediante receptores especializados ubicados en su superficie.

Entre los principales receptores involucrados en este reconocimiento se encuentran:

- Receptores de reconocimiento de patrones (PRR): responsables de identificar PAMPs y DAMPs.
- Lectinas tipo C: especializadas en la identificación de estructuras glucídicas.
- Moléculas CD1: intervienen en el reconocimiento de antígenos de naturaleza lipídica.
- Receptores para inmunoglobulinas y componentes del complemento: detectan inmunocomplejos formados por antígeno y anticuerpo.

En los mecanismos permiten el inicio de la respuesta inmunitaria al facilitar la captación y procesamiento de los antígenos. (Danieli et al., 2024; Lamas et al., 2024; Peterson, 2024)

Anticuerpos

Los anticuerpos, también denominados inmunoglobulinas, son glucoproteínas generadas como respuesta ante la presencia de antígenos. Se distinguen por su elevada especificidad y diversidad, cumpliendo una función fundamental en la inmunidad humoral frente a distintos microorganismos. (Danieli et al., 2024; Lamas et al., 2024; Peterson, 2024)

El sistema inmunitario adaptativo utiliza tres tipos principales de moléculas para el reconocimiento antigénico:

1. Anticuerpos
2. Complejo principal de histocompatibilidad (MHC)
3. Receptores de células T (TCR)

Los anticuerpos son producidos únicamente por células del linaje B y pueden presentarse en dos formas:

- Asociados a la membrana de los linfocitos B: funcionan como receptores antigénicos (BCR), permitiendo la identificación de epítopos específicos.
- Forma soluble (secretada): participan directamente en la neutralización y eliminación de patógenos.

En las etapas iniciales de la respuesta inmunitaria, los anticuerpos de membrana intervienen en la activación de los linfocitos B. Posteriormente, estas células se transforman en células plasmáticas, encargadas de liberar anticuerpos específicos frente al antígeno identificado.

Los anticuerpos liberados se distribuyen en el plasma, mucosas y líquido intersticial, donde llevan a cabo sus funciones efectoras al unirse a los antígenos y activar distintos mecanismos de defensa.

Mecanismos efectores mediados por anticuerpos

Los anticuerpos contribuyen a la eliminación de antígenos mediante diversos mecanismos, entre los que destacan:

1. Inactivación de toxinas y microorganismos.
2. Puesta en marcha del sistema del complemento.
3. Marcaje de patógenos, favoreciendo su fagocitosis.
4. Destrucción celular mediada por anticuerpos.
5. Estimulación de mastocitos.

PRR encargados de identificar PAMPs y DAMPs, b) lectinas tipo C responsables del reconocimiento de carbohidratos, c) moléculas CD1 que detectan lípidos, d)

receptores para inmunoglobulinas y elementos del complemento que reconocen inmunocomplejos.

Complejo principal de histocompatibilidad (MHC), 3) receptores de células T para el antígeno.

Los anticuerpos son producidos exclusivamente por células del linaje de linfocitos B y pueden presentarse como receptores del antígeno o de sus epítomos, conocidos como receptores de células B.

Activación del sistema del complemento, 3) opsonización de patógenos que facilita la fagocitosis, 4) citotoxicidad celular, 5) activación de mastocitos.

Los anticuerpos circulan en el suero sanguíneo, por lo que el análisis de anticuerpos y de sus interacciones con antígenos se conoce como serología.

Estructura de los anticuerpos

Características generales

Los anticuerpos presentan una conformación característica en forma de “Y”, constituida por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas ligeras idénticas (L), que pueden ser de tipo kappa (κ) o lambda (λ), con un peso aproximado de 22 kDa, y dos cadenas pesadas idénticas (H), cuyo peso supera los 55 kDa y que se agrupan en cinco isotipos.

Cada cadena ligera se asocia a una cadena pesada mediante enlaces covalentes (puentes disulfuro) y enlaces no covalentes, como interacciones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno y enlaces iónicos, formando una unidad estructural denominada heterodímero (H-L). Posteriormente, dos de estos heterodímeros se unen entre sí mediante enlaces similares, dando lugar a la estructura completa del anticuerpo, conocida también como dímero de dímeros.

Cada cadena polipeptídica está organizada en unidades estructurales denominadas dominios de inmunoglobulina (dominios Ig), formados por aproximadamente 110 aminoácidos. La variabilidad en la disposición de estos aminoácidos determina la afinidad y especificidad del anticuerpo por su antígeno.

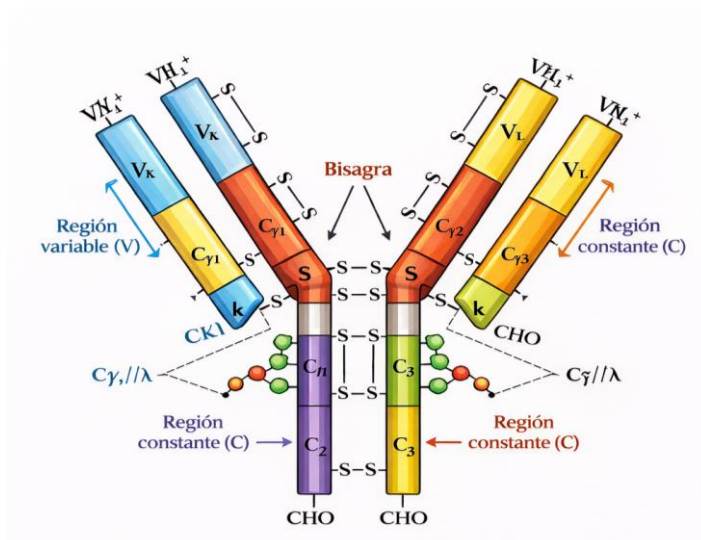
Regiones estructurales

Cada cadena que conforma el anticuerpo presenta dos regiones principales:

- Región variable (V): Situada en el extremo amino terminal, presenta una gran diversidad en su secuencia de aminoácidos, lo que permite el reconocimiento específico del antígeno. Esta variabilidad se explica porque cada anticuerpo es generado por distintos clones de linfocitos B.
- Región constante (C): localizada en el extremo carboxilo terminal, no interviene directamente en la identificación del antígeno, pero desempeña un papel esencial en las funciones efectoras del anticuerpo, al interactuar con diferentes elementos del sistema inmunitario.
- En las cadenas pesadas, la región variable está formada por un dominio de tipo inmunoglobulina (Ig), mientras que la región constante puede incluir tres o cuatro dominios Ig (como ocurre en la IgG). En cambio, las cadenas ligeras presentan un dominio Ig tanto en la región variable como en la región constante.
- Las regiones variables de una cadena pesada (VH) y de una cadena ligera (VL) se asocian para formar el sitio de unión al antígeno. Dado que cada anticuerpo posee dos pares de cadenas, cada molécula de inmunoglobulina dispone de dos sitios de unión antigénica, lo que le permite interactuar simultáneamente con dos epítomos.

Figura 4.40

Organización estructural de los anticuerpos



Nota de la tomado de Gray PE, David C. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023.

En cada inmunoglobulina presenta una conformación en forma de Y compuesta por dos cadenas pesadas (μ , γ , α , ϵ o δ) y dos cadenas ligeras (κ o λ). La región variable (representada en color celeste y amarillo) participa en la interacción con el antígeno. Las cadenas pesadas incluyen una región bisagra que aporta flexibilidad, mientras que las regiones constantes desempeñan funciones efectoras del anticuerpo. Tomado de Gray PE, David C. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023.

La función efectora del anticuerpo depende de la configuración estructural de la cadena pesada; existen cinco clases de cadenas pesadas y algunas de ellas presentan variantes que determinan la función biológica de la inmunoglobulina. Los principales tipos de inmunoglobulinas son:

- Inmunoglobulina D (IgD) con cadenas pesadas δ .
- Inmunoglobulina G (IgG) con cadenas pesadas γ .
- Inmunoglobulina M (IgM) con cadenas pesadas μ .
- Inmunoglobulina E (IgE) con cadenas pesadas ϵ .
- Inmunoglobulina A (IgA) con cadenas pesadas α .

Los aminoácidos que conforman las cadenas de la inmunoglobulina se organizan en dominios estructurales; cuando el anticuerpo adopta su forma completa, se distinguen tres regiones globulares de tamaño similar, conectadas mediante una zona denominada bisagra. Dos de estas regiones participan en la unión con el antígeno y se denominan fragmentos Fab, los cuales están formados por una cadena ligera completa asociada a los dominios VH1 y CH1 de una cadena pesada; la tercera región corresponde al fragmento Fc (fragmento cristizable), que incluye los dominios CH2 y CH3. (Figura N° 4.7 y 4.8). (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Tsokos, 2024)

Clases de inmunoglobulinas y función efectora

La función efectora de los anticuerpos está determinada principalmente por la estructura de sus cadenas pesadas. Existen cinco tipos de cadenas pesadas, algunas con subclases, las cuales definen las propiedades funcionales de cada tipo de inmunoglobulina.

Las principales clases de inmunoglobulinas son:

- Inmunoglobulina D (IgD): contiene cadenas pesadas tipo δ .
- Inmunoglobulina G (IgG): contiene cadenas pesadas tipo γ .
- Inmunoglobulina M (IgM): contiene cadenas pesadas tipo μ .
- Inmunoglobulina E (IgE): contiene cadenas pesadas tipo ϵ .
- Inmunoglobulina A (IgA): contiene cadenas pesadas tipo α .

Organización estructural funcional

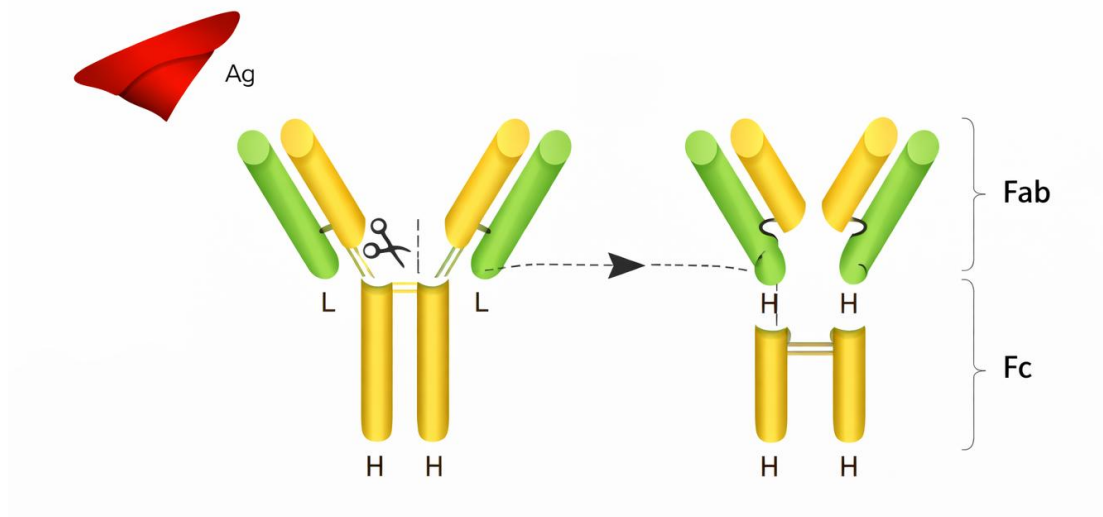
Las cadenas polipeptídicas que conforman las inmunoglobulinas se pliegan formando dominios estructurales. Cuando la molécula alcanza su conformación completa, se distinguen tres regiones globulares principales, conectadas entre sí por una zona flexible denominada **región bisagra**, la cual permite movilidad y adaptación en la unión con el antígeno.

De estos tres segmentos:

- Dos corresponden a los fragmentos Fab (Fragment antigen binding): Representan las zonas encargadas del reconocimiento y unión al antígeno. Cada uno está formado por una cadena ligera completa asociada a los dominios VH1 y CH1 de una cadena pesada.
- El tercer segmento corresponde al fragmento Fc (Fragment crystallizable): En donde la constituido por los dominios CH2 y CH3 de las cadenas pesadas y es responsable de llevar a cabo las funciones efectoras del anticuerpo, como la activación del sistema del complemento y la interacción con diferentes células del sistema inmunitario. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Tsokos, 2024)

Figura 4.41

Esquema de la estructura de un anticuerpo.



Nota de la Tomado de Gray PE, David C. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023.

Se observan dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L). Bajo la acción de enzimas proteolíticas, las cadenas se fragmentan y se originan estructuras conocidas como Fab y Fc.

Zonas de unión de los anticuerpos

Los anticuerpos cumplen dos funciones fundamentales: por un lado, la unión específica al antígeno, y por otro, la ejecución de funciones efectoras. La capacidad de reconocimiento del antígeno se ubica en el extremo amino terminal, mientras que la función efectora depende del extremo carboxilo terminal.

Región variable y reconocimiento del antígeno

Las regiones variables de las inmunoglobulinas presentan diferencias estructurales entre distintos anticuerpos, lo cual se debe a cambios en la secuencia de aminoácidos. Las modificaciones se concentran en tres regiones cortas ubicadas tanto en la cadena pesada como en la cadena ligera. Inicialmente, estos segmentos fueron denominados regiones hipervariables, cada uno con aproximadamente 10 aminoácidos, y se encuentran estabilizados por estructuras que permiten mantener su conformación dentro del dominio de inmunoglobulina (Ig).

Formación del sitio de unión al antígeno

Las regiones hipervariables también son denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), ya que establecen una unión altamente específica con el antígeno, ajustándose a su conformación tridimensional. Estructuralmente, estos segmentos sobresalen como proyecciones tipo asas en la región variable del anticuerpo, lo cual permite una interacción precisa con el antígeno.

Regiones determinantes de complementariedad (cdr)

Las regiones hipervariables también reciben el nombre de regiones determinantes de complementariedad (CDR), debido a que establecen una interacción altamente específica con el antígeno, adaptándose a su estructura tridimensional.

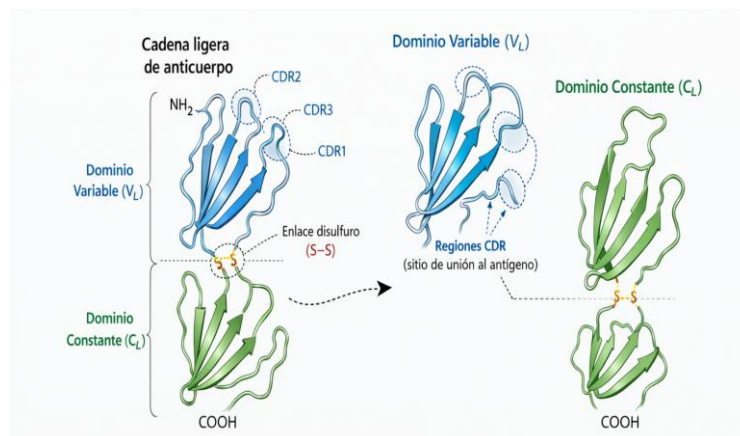
Estas regiones se disponen sobre las láminas β de los dominios variables tanto de la cadena pesada como de la ligera, y se clasifican en:

- CDR1
- CDR2
- CDR3

De estas, las CDR3 son las que muestran mayor variabilidad, siendo fundamentales para la especificidad en el reconocimiento del antígeno.(Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

Figura 2.42

Representación de una cadena ligera de anticuerpo



La representación de una cadena ligera de anticuerpo donde se aprecia la organización estructural del plegamiento de la inmunoglobulina en dos dominios variables y uno constante. La cadena ligera está formada por un dominio variable (VL) y un dominio constante (CL), ambos con una conformación característica del tipo inmunoglobulina, compuesta por láminas β estabilizadas mediante enlaces disulfuro. En este esquema se destacan las regiones hipervariables o CDR, encargadas de la unión específica al antígeno.

Regiones constantes de los anticuerpos

Al estudiar las regiones constantes de los anticuerpos, es fundamental tener en cuenta que las diferencias estructurales presentes en la cadena pesada determinan la clasificación de las inmunoglobulinas en distintos tipos y subtipos.

Como se mencionó previamente, se reconocen cinco isotipos principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (véase tabla N° 4.4). (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

Subtipos de inmunoglobulinas

Dentro de estos isotipos, algunos presentan subdivisiones:

- **IgA** se clasifica en:
 - IgA1
 - IgA2
- **IgG** se subdivide en:
 - IgG1
 - IgG2
 - IgG3
 - IgG4

En donde las diferencias se explican por cambios en la secuencia de aminoácidos presentes en sus regiones constantes.

Dominios de las regiones constantes

Las porciones constantes de las cadenas pesadas (C) presentan características específicas según el isotipo:

- Las secuencias de aminoácidos difieren entre isotipos, pero se mantienen idénticas dentro de un mismo isotipo.
- En cuanto a su estructura:
 - IgM e IgE poseen cuatro dominios de inmunoglobulina (Ig).
 - IgA, IgD e IgG presentan tres tipos de inmunoglobulina.

Estos dominios se denominan de forma general como dominios CH (**constant heavy**) y se ordenan secuencialmente desde el extremo amino terminal hasta el extremo carboxilo terminal, por ejemplo: CH1, CH2, CH3, etc. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

Tabla 4.37

Isotipos de anticuerpos o inmunoglobulinas

ISOTIPO	SUBTIPO (Cadena H)	CONCENTRACIÓN SÉRICA	SEMIVIDA EN SUERO	FORMA SECRETADA	FUNCIÓN
IgA	IgA1, IgA2 (α1, α2)	~3.5 mg/ml	~6 días	Predomina como dímero; también monómero y trímero	Protección inmunológica en mucosas (respiratoria, digestiva, genitourinaria).
IgD	No presenta (δ)	Muy baja	~3 días	Monómero	Funciona principalmente como receptor de antígeno en linfocitos B vírgenes.
IgE	No presenta (ε)	~0.05 mg/ml	~2 días	Monómero	Participa en la defensa contra helmintos y en reacciones de hipersensibilidad inmediata.
IgG	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 (γ1, γ2, γ3, γ4)	~13.5 mg/ml	~23 días	Forma Monómero	Favorece la opsonización, activa el sistema del complemento, participa en la citotoxicidad mediada por anticuerpos,

					contribuye a la inmunidad neonatal y regula procesos mediante retroalimentación negativa.
IgM	No presenta (μ)	~1.5 mg/ml	~5 días	Pentámero (principal); también monómero	Primer anticuerpo en respuesta primaria; activa el sistema del complemento y actúa como receptor en LB vírgenes (forma monomérica).

FUENTE: Elaboración propia.

Los diferentes tipos de anticuerpos, conocidos como inmunoglobulinas, presentan variaciones en su estructura, niveles en el suero, duración de actividad y funciones, lo que define su rol específico en la respuesta del sistema inmunológico. La IgG, que comprende los subtipos IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, es el tipo más prevalente en el suero. Debido a su vida media relativamente prolongada, desempeña una función esencial en la opsonización, la activación de la vía del complemento, la citotoxicidad mediada por anticuerpos y la transferencia de inmunidad de la madre al hijo.

Por otro lado, la IgA, que se presenta en forma de IgA1 e IgA2, está principalmente involucrada en la protección de las superficies mucosas de los sistemas respiratorio, gastrointestinal y urogenital, donde se secreta predominantemente en un formato dimérico. La IgM, en cambio, suele ser el primer anticuerpo generado durante una respuesta inmunitaria inicial y, en su forma secretada, se presenta mayormente como un pentámero, lo que le confiere una gran capacidad para activar el complemento y aglomerar antígenos.

La IgE, aunque está presente en cantidades muy reducidas, es clave en la defensa contra parásitos y en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, gracias a su interacción con mastocitos y basófilos. Finalmente, la IgD, que también se encuentra en bajas concentraciones, aparece principalmente como una molécula monomérica en la superficie de los linfocitos B no activados, donde facilita el reconocimiento de antígenos y la activación de estas células.

Las particularidades de cada tipo muestran la especialización funcional del sistema inmune, permitiendo que los anticuerpos actúen en diversas ubicaciones y frente a distintos estímulos. Sin embargo, una producción o regulación deficiente de algunos autoanticuerpos puede llevar a la pérdida de tolerancia en el sistema inmunológico, lo que es característico de diversas enfermedades autoinmunes.

Funciones efectoras de los anticuerpos

La eliminación eficiente de un microorganismo no se basa únicamente en la interacción entre el antígeno y el anticuerpo. Para que la respuesta defensiva sea completa, es necesaria la participación de los mecanismos efectores de los anticuerpos, los cuales dependen de la interacción de la región constante de las cadenas pesadas con proteínas del sistema inmunitario, receptores celulares y otros componentes séricos.

Los dominios constantes de las inmunoglobulinas son los encargados de llevar a cabo estas funciones, entre las que destacan la opsonización, la activación del sistema del complemento y la citotoxicidad mediada por anticuerpos, entre otras; además, se reconoce una función específica de la IgE asociada con la activación de eosinófilos, mastocitos y basófilos. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

Opsonización

La opsonización es un mecanismo mediante el cual los anticuerpos favorecen la ingestión de patógenos por células fagocíticas como macrófagos y neutrófilos. Este proceso ocurre cuando los receptores Fc (FcR) presentes en las células fagocíticas interactúan con la porción constante del anticuerpo.

En los resultado, se establece un enlace entre el microorganismo y el fagocito, facilitando su adherencia y posterior internalización. Esta interacción desencadena señales intracelulares que promueven la generación de especies reactivas de oxígeno y la actividad enzimática, culminando en la eliminación del patógeno.

Activación del sistema de complemento

En el funcionamiento se asocia principalmente con la IgM y con la mayoría de las subclases de IgG. La activación del complemento da lugar a la formación de fragmentos como C3b, los cuales se adhieren a los complejos antígeno-anticuerpo.

Las células que expresan receptores para C3b, como eritrocitos y macrófagos, reconocen estos complejos y facilitan su eliminación. En el caso de los eritrocitos, estos transportan los complejos hacia órganos como el hígado y el bazo, donde son eliminados por macrófagos sin afectar la integridad del eritrocito.

Citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)

En este mecanismo, los anticuerpos funcionan como intermediarios entre la célula infectada y células efectoras del sistema inmunitario, como las células NK.

En las células se ha identificado el fragmento Fc del anticuerpo unido a la célula diana, lo que desencadena su eliminación mediante la liberación de sustancias citotóxicas. (Danieli et al., 2024; Peterson, 2024).

Inmovilización

Algunos anticuerpos pueden adherirse a estructuras como flagelos bacterianos, limitando la movilidad del microorganismo y reduciendo su capacidad de invasión.

Neutralización

Los anticuerpos pueden bloquear la interacción de virus o toxinas con las células del huésped. Esto se logra al unirse a estos agentes y evitar su adhesión a las membranas celulares, impidiendo así su entrada o acción patogénica.

Protección fetal y neonatal

La IgG de origen materno tiene la capacidad de cruzar la placenta, brindando defensa inmunológica al feto. Posteriormente, durante la lactancia, el recién nacido adquiere inmunoglobulinas, especialmente IgA, a través del calostro y la leche materna, fortaleciendo su sistema inmunitario en las primeras etapas de vida.

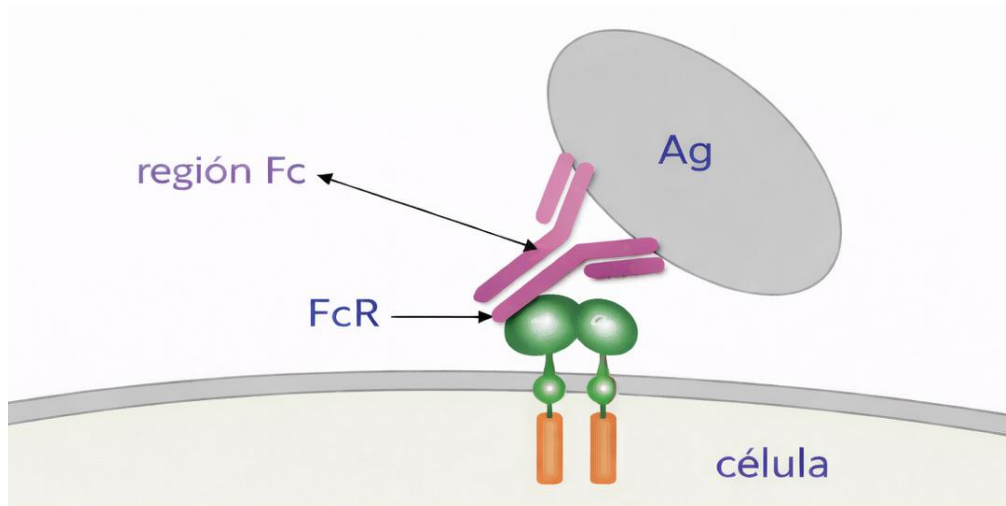
Incremento de la quimiotaxis

La activación del sistema del complemento produce fragmentos como C5a, que actúan como potentes agentes quimiotácticos. Estas sustancias atraen células del sistema inmunitario hacia la zona de infección, potenciando la respuesta inflamatoria y

favoreciendo la eliminación del patógeno. (Lamas et al., 2024; Su et al., 2024; Tsokos, 2024)

Figura 2.43

Interacción de una inmunoglobulina con un receptor Fc (FcR) en la membrana celular.



Nota de la fuente de Gray PE, David C. Inborn Errors of Immunity and Autoimmune Disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023

Los anticuerpos unidos a antígenos se acoplan a los receptores Fc localizados en la superficie de distintas células inmunitarias. Esta interacción desencadena la activación celular y favorece mecanismos de defensa como la opsonización y la fagocitosis del antígeno..

Tipos de inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas humanas, aunque poseen la capacidad de identificar y unirse a antígenos, presentan diferencias en la composición de aminoácidos de sus regiones constantes, lo que determina sus funciones específicas.

Inmunoglobulina g (IGG)

La IgG es el anticuerpo predominante en el plasma, representando aproximadamente el 80% de las inmunoglobulinas circulantes. Está constituida por dos cadenas ligeras (κ o λ) y dos cadenas pesadas, y se divide en cuatro subclases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

Este isotipo se distribuye fácilmente desde la sangre hacia los líquidos intersticiales y es el único que puede atravesar la placenta, especialmente las subclases IgG1, IgG3 e IgG4, lo que le otorga un papel esencial en la protección del feto y del recién nacido.

Su vida media es prolongada (aproximadamente 23 a 30 días y su concentración aumenta notablemente durante la respuesta inmunitaria secundaria o de memoria. Entre sus funciones destacan:

- **Opsonización:** principalmente mediada por IgG1 e IgG3; IgG4 presenta afinidad intermedia y IgG2 baja afinidad por receptores Fc.
- **Activación del complemento:** eficaz en IgG1 e IgG3, menor en IgG2 y prácticamente ausente en IgG4.

Inmunoglobulina M (IgM)

La IgM representa entre el 5 y 10% de las inmunoglobulinas séricas y es la de mayor tamaño molecular (alrededor de 900 kDa). Puede encontrarse en dos formas:

- **Monomérica:** presente en la membrana de los linfocitos B como receptor (BCR).
- **Pentamérica:** forma secretada por las células plasmáticas, compuesta por cinco unidades unidas mediante puentes disulfuro, con 10 sitios de unión al antígeno.

La IgM no atraviesa la placenta y es la primera inmunoglobulina generada en la respuesta primaria frente a un antígeno, siendo posteriormente sustituida por IgG.

Además, corresponde a la primera inmunoglobulina producida por el neonato, por lo que su detección resulta útil como marcador de infección intrauterina o de exposición reciente a un antígeno.

Inmunoglobulina a (IgA)

La IgA representa entre el 10% y el 15% de las inmunoglobulinas séricas y predomina en las secreciones del organismo, como saliva, lágrimas, leche materna, secreciones respiratorias, digestivas y genitourinarias.

En el suero, la IgA se encuentra principalmente en forma de monómero, aunque también puede presentarse como dímero o estructuras poliméricas. En cambio, la IgA

secretora (presente en mucosas) se encuentra en forma de dímero o polímero y está asociada a:

- Cadena J: necesaria para la unión entre monómeros.
- Componente secretor: derivado de células epiteliales, que facilita su transporte y protección frente a la degradación.

La IgA secretora cumple una función esencial en la protección de las superficies mucosas, ya que:

- Evita la adherencia de bacterias y virus a las células epiteliales.
- Inhibe la colonización de microorganismos.
- Forma complejos antígeno-anticuerpo que permanecen retenidos en el moco.

En los complejos son eliminados mediante mecanismos como el movimiento ciliar del epitelio respiratorio o el peristaltismo intestinal.

La leche materna contiene IgA secretora, lo que proporciona protección inmunológica al lactante durante los primeros meses de vida, etapa en la que su sistema inmunitario aún es inmaduro. (Lamas et al., 2024; Su et al., 2024; Tsokos, 2024)

Inmunoglobulina E (IgE)

La IgE es la inmunoglobulina menos abundante en el suero, con una duración aproximada de 4 a 5 días. A pesar de ello, sus niveles pueden aumentar considerablemente en casos de infecciones por parásitos, especialmente helmintos, y en reacciones alérgicas. Esta inmunoglobulina se conecta a la superficie de los basófilos en la sangre y a los mastocitos en los tejidos mediante receptores específicos para su región Fc.

En cuando un antígeno se une a la IgE que ya está unida a estas células, se desencadena la degranulación celular, lo que provoca la liberación de mediadores químicos activos responsables de los síntomas característicos de las reacciones alérgicas inmediatas.

Además, durante las infecciones parasitarias, la activación mediada por IgE facilita la liberación de sustancias que ayudan en el reclutamiento y la activación celular, fortaleciendo así la respuesta inmunitaria contra estos agentes..

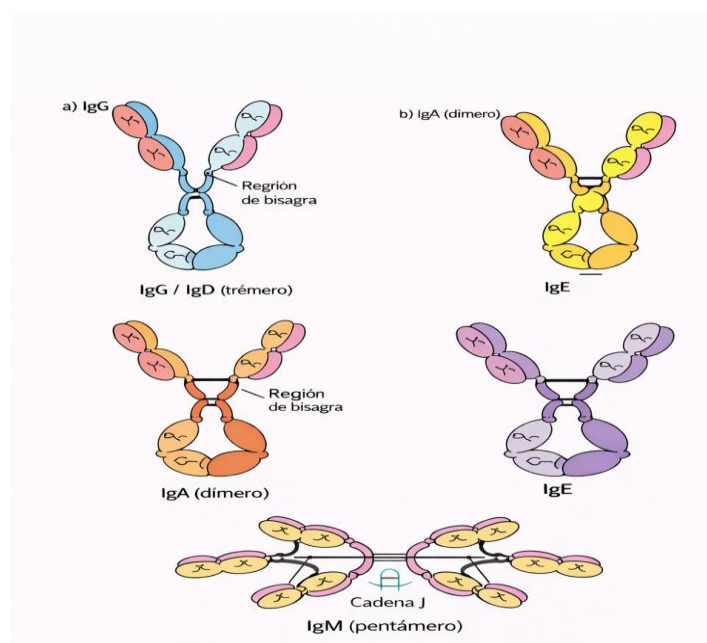
Inmunoglobulina D (igd)

La IgD constituye aproximadamente el 0.2% de las inmunoglobulinas séricas, manteniéndose en concentraciones plasmáticas bajas.

Junto con la IgM, la IgD se localiza principalmente en la superficie de los linfocitos B maduros, donde cumple la función de receptor antigénico. Aunque su función en el plasma no está completamente definida, se considera que participa en los procesos de activación y regulación de los linfocitos B.

Figura 4.44

Organización estructural de las inmunoglobulinas



Nota: Tomado de Khan AW et al. *Int J Mol Sci.* 2023.

Las inmunoglobulinas están constituidas por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras unidas mediante enlaces disulfuro. Los distintos tipos de anticuerpos (IgG, IgA, IgE e IgM) presentan variaciones estructurales que determinan sus funciones inmunológicas. La IgA puede presentarse como dímero mediante la cadena J, mientras que la IgM suele encontrarse en forma de pentámero.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son un tipo específico de inmunoglobulinas generadas por un grupo de células plasmáticas que comparten un origen clonal, lo que implica una especificidad antigénica similar. En lo particular puede ser observada en ciertos tumores derivados de células plasmáticas, como los mielomas y plasmocitomas, donde la expansión de un clon celular puede resultar en la producción elevada de una inmunoglobulina con una especificidad única.

De igual forma aunque en los casos la especificidad del anticuerpo generado no siempre es completamente conocida, este fenómeno ha sido fundamental para comprender cómo una población de células clonales puede producir un anticuerpo uniforme. Basándose en este principio, se han diseñado métodos experimentales para obtener anticuerpos monoclonales con una especificidad clara, mediante la inmunización con un antígeno específico y el posterior aislamiento y selección de células productoras de anticuerpos que atacan ese antígeno.

La producción sistemática de anticuerpos monoclonales se ha transformado en una herramienta clave en el ámbito de la inmunología, con usos en investigación, diagnóstico y tratamiento, ya que facilita la identificación muy precisa de moléculas o estructuras particulares.

En dicho entorno, el concepto de monoclonalidad crea una relación entre los procesos de diferenciación de los linfocitos B, la generación de inmunoglobulinas y el desarrollo de aplicaciones biomédicas que se fundamentan en el reconocimiento específico de antígenos (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024).

Producción de anticuerpos monoclonales

La obtención de anticuerpos monoclonales se lleva a cabo mediante la unión de un linfocito B productor de anticuerpos, proveniente de un animal previamente inmunizado (generalmente ratón), con una célula tumoral de tipo mieloma.

El resultado de esta fusión es una célula híbrida denominada hibridoma, la cual combina dos características fundamentales:

- La capacidad de producir un anticuerpo específico, proveniente del linfocito B.

- La inmortalidad celular, característica de la célula tumoral.

Los hibridomas pueden clonarse y cultivarse de forma indefinida, permitiendo la producción continua de grandes cantidades de anticuerpos monoclonales.

Aplicaciones clínicas

Los anticuerpos monoclonales tienen múltiples usos en medicina, entre los que destacan:

1. Identificación de marcadores celulares específicos.
2. Aplicaciones en inmunodiagnóstico.
3. Detección y caracterización de tumores.
4. Tratamiento de diversas enfermedades, como:
 - a. Artritis reumatoide: anticuerpos anti-TNF.
 - b. Leucemia de linfocitos B: anticuerpos contra CD20.
 - c. Cáncer: anticuerpos dirigidos contra receptores de crecimiento (como EGFR o VEGF).
5. Estudio funcional de moléculas de superficie celular, mediante la modulación de funciones celulares.

Limitaciones

El uso de anticuerpos monoclonales de origen murino presenta ciertas limitaciones en humanos, ya que pueden ser identificados como elementos ajenos por el sistema inmunitario. En lo cual se lo puede considerar como:

- Producción de anticuerpos anti-ratón.
- Eliminación rápida del anticuerpo administrado.
- Desarrollo de reacciones adversas como la enfermedad del suero.

Anticuerpos monoclonales humanizados

Con el fin de superar estas limitaciones, se han desarrollado estrategias de ingeniería genética que permiten modificar los anticuerpos monoclonales, dando origen a anticuerpos humanizados.

En donde se presentan menor inmunogenicidad, lo que reduce la probabilidad de ser reconocidos como extraños por el organismo del paciente. Sin embargo, en algunos casos se ha detectado la aparición de anticuerpos bloqueantes, aunque el mecanismo preciso de este fenómeno aún no está completamente esclarecido. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024)

Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)

La principal diferencia en el reconocimiento antigénico radica en el tipo de antígeno que detectan los linfocitos B y los linfocitos T. Los linfocitos B identifican antígenos en forma libre, ya sea disueltos o asociados a estructuras celulares, mientras que los linfocitos T solo reconocen antígenos que han sido previamente procesados y presentados por moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Peterson, 2024)

El MHC corresponde a un conjunto de moléculas codificadas genéticamente que inicialmente fueron descritas por su papel en la aceptación o rechazo de injertos entre individuos de la misma especie. En la actualidad, se reconoce que estas moléculas cumplen una función esencial en la respuesta inmunitaria adaptativa, participando en la presentación de antígenos a los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ a través de las células presentadoras de antígeno (CPA).

En términos generales, cuando un patógeno se localiza en el medio extracelular, la respuesta inmunitaria se basa principalmente en la acción de anticuerpos, cuya generación depende de la activación de los linfocitos T colaboradores (CD4⁺). En cambio, cuando el microorganismo invade el interior de las células, los anticuerpos no pueden actuar de forma directa, por lo que intervienen los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺), responsables de destruir las células infectadas. Este proceso es posible gracias a que las CPA procesan y presentan los antígenos de manera distinta según el compartimento celular en el que se encuentren. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

Descubrimiento del MHC

El primer sistema de histocompatibilidad descrito fue el complejo H-2 en modelos murinos. A partir de estudios realizados en ratones, se evidenció que el trasplante de

tejidos entre individuos con diferencias genéticas dentro de la misma especie genera rechazo, mientras que los injertos entre individuos genéticamente idénticos eran aceptados.

Posteriormente, se estableció que este fenómeno estaba asociado a una región específica del cromosoma 17, que contiene múltiples genes implicados en la compatibilidad tisular. Esta región fue denominada Complejo Mayor de Histocompatibilidad y se relaciona estrechamente con la capacidad del sistema inmunitario para distinguir entre estructuras propias y extrañas.

De esta forma, los genes del MHC y la función de los linfocitos T participan de manera directa en los procesos de rechazo de injertos y en la compatibilidad entre tejidos.

MHC humano (complejo HLA)

En la especie humana, el MHC recibe el nombre de Complejo HLA (Antígenos Leucocitarios Humanos). Su identificación se asocia con el estudio de anticuerpos en individuos sometidos a transfusiones repetidas, trasplantes de órganos y mujeres con múltiples gestaciones, capaces de reconocer células provenientes del donante o del padre del feto.

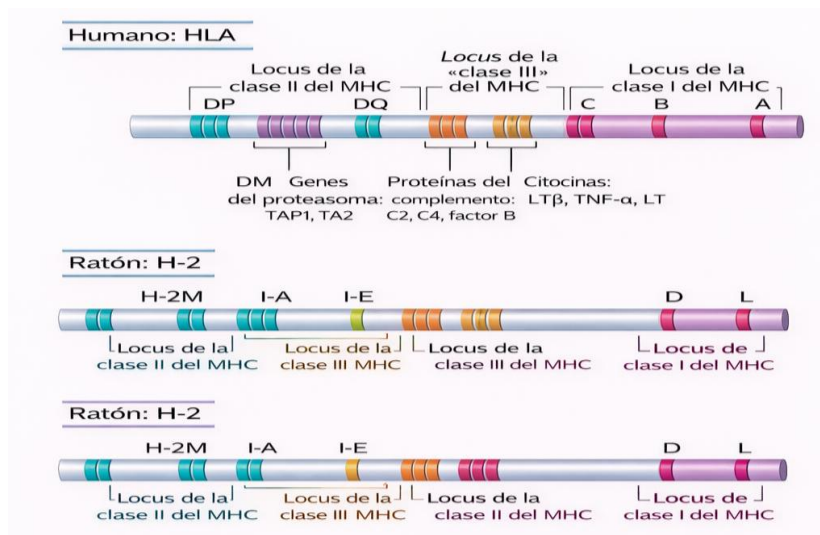
Estos antígenos fueron denominados leucocitarios debido a que los anticuerpos estudiados se encontraban asociados a los **leucocitos**.

El sistema HLA participa tanto en respuestas inmunitarias humores como celulares, ya que interviene en el reconocimiento de antígenos de histocompatibilidad presentes en la superficie celular.

En el ser humano, los genes que codifican estas moléculas se localizan en el cromosoma 6, siendo esenciales para la regulación de la respuesta inmunitaria y la compatibilidad en trasplantes (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024).

Figura 2.45

Representación de los loci del MHC en humanos y ratones.



Nota: Tomado de Sabij J et al. *Front Immunol.* 2023.

En los esquema comparativo de los loci del MHC entre humanos (HLA) y ratones (H-2). Se evidencian genes de clase I, clase II y clase III, responsables de codificar moléculas clave en la respuesta inmunitaria. En humanos, este sistema se denomina HLA, mientras que en ratones se conoce como H-2.

Genes del complejo mayor de histocompatibilidad

Los loci del sistema mayor de compatibilidad histocompatible (MHC) contienen numerosos genes que son responsables de la codificación de tres categorías primarias de moléculas, cada una desempeñando papeles esenciales en la identificación y regulación de la respuesta inmune.

En los genes se clasifican en MHC de tipo I, MHC de tipo II y MHC de tipo III. Las moléculas de tipo I se encuentran en casi todas las células con núcleo y son vitales para la presentación de péptidos derivados de proteínas internas a los linfocitos T CD8+, permitiendo que reconozcan células que han sido infectadas o modificadas.

En contraste, las moléculas de tipo II se encuentran principalmente en células que presentan antígenos, como las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B, y su función es presentar péptidos de antígenos externos a los linfocitos T CD4+, facilitando así la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Por último, la región de tipo III incluye genes que producen diversas proteínas implicadas en la inflamación y respuesta inmunitaria, como algunos componentes del

sistema del complemento y ciertas citocinas. En conjunto, esta estructura genética permite que el MHC actúe como un componente crucial en la diferenciación entre lo propio y lo ajeno, así como en la organización de los diversos mecanismos defensivos del cuerpo (Su et al. , 2024; Peterson, 2024; Mu et al. , 2024).

Genes MHC de clase I

Corresponden a genes con alta variabilidad genética que codifican glucoproteínas estructuralmente similares. Estas moléculas se localizan en la membrana de la mayoría de las células nucleadas y su función principal es presentar fragmentos peptídicos a los linfocitos T CD8+.

Genes MHC de clase II

También corresponden a genes polimórficos que codifican glucoproteínas expresadas principalmente en las células presentadoras de antígeno (CPA). Su función consiste en exponer péptidos procesados a los linfocitos T CD4+, facilitando la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa

Organización genética del MHC en humanos

En el ser humano, las moléculas de MHC clase I se encuentran codificadas en los loci HLA-A, HLA-B y HLA-C, conocidos como moléculas clásicas. Además, existen genes adicionales denominados no clásicos, que presentan menor polimorfismo y se expresan en tipos celulares específicos; su función aún no está completamente esclarecida.

Por otro lado, las moléculas de MHC clase II están codificadas en las regiones HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR, desempeñando un papel esencial en la presentación de antígenos a los linfocitos T colaboradores.

Entre las regiones que se ubican entre las clases I y II se encuentra la región de clase III, cuyos genes participan en funciones inmunitarias, como la síntesis de componentes del complemento (C2, C4 y factor B) y citocinas como el TNF.

Expresión de los genes del MHC

La expresión de los genes del MHC en humanos es de tipo codominante, lo que significa que ambos alelos heredados de cada progenitor se expresan simultáneamente. Esto permite una mayor diversidad en la presentación antigénica y, por lo tanto, una respuesta inmunitaria más eficiente. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Peterson, 2024)

Expresión celular de las moléculas del MHC

Las moléculas del MHC desempeñan un papel fundamental en el reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos T, ya que permiten la identificación de antígenos procesados presentados por las células presentadoras de antígeno (CPA). Su expresión varía según el tipo celular y tiene implicaciones importantes en la respuesta inmunitaria frente a infecciones y en contextos clínicos como los trasplantes. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Peterson, 2024)

En el caso del MHC clase I, estas moléculas se encuentran en casi todas las células nucleadas, aunque su nivel de expresión no es uniforme. Los linfocitos presentan una expresión elevada, mientras que células como hepatocitos, fibroblastos, neuronas y células musculares muestran niveles menores. Esta diferencia tiene relevancia clínica, ya que una menor expresión de MHC I en hepatocitos disminuye la posibilidad de reconocimiento por parte de los linfocitos T CD8⁺, lo que se asocia con una menor frecuencia de rechazo en trasplantes hepáticos.

- Las moléculas de MHC clase I presentan antígenos a los linfocitos T CD8⁺, los cuales eliminan células infectadas o neoplásicas.
- Las moléculas de MHC clase II se localizan principalmente en células presentadoras de antígeno (linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y otras células especializadas) y exponen antígenos a los linfocitos T CD4⁺, encargados de coordinar la respuesta inmunitaria.

De este modo, los linfocitos T citotóxicos reconocen antígenos asociados a MHC clase I, mientras que los linfocitos T colaboradores identifican antígenos presentados por MHC clase II, facilitando la activación de macrófagos y la estimulación de linfocitos B para la producción de anticuerpos. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

Regulación de la expresión del MHC

La expresión de las moléculas del MHC puede aumentar durante las respuestas inmunitarias, reflejando la interacción entre la inmunidad innata y la adaptativa.

En infecciones virales, los interferones tipo I (IFN- α e IFN- β) y el IFN- γ incrementan la expresión de moléculas de MHC clase I, favoreciendo la presentación de antígenos virales a los linfocitos T CD8+. En el caso del MHC clase II, su expresión se incrementa principalmente por:

- IFN- γ : estimula su expresión en macrófagos y células dendríticas, además de inducirla en células no inmunes como las endoteliales.
- Receptores tipo Toll (TLR): favorecen la presentación de antígenos microbianos.
- Linfocitos B: incrementan su expresión tras reconocer antígenos y recibir señales de linfocitos T colaboradores.

En donde los mecanismos permiten potenciar la respuesta inmunitaria adaptativa frente a agentes infecciosos. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Peterson, 2024)

Características de las moléculas del MHC

Las moléculas del MHC poseen una conformación tridimensional compleja, compuesta por:

- Un surco o cavidad donde se fija el péptido antigénico
- Dominios con estructura tipo inmunoglobulina (Ig)
- Regiones transmembrana y porciones citoplasmáticas
- En relación con su composición:
- Las moléculas de MHC clase I están constituidas por dos cadenas, de las cuales solo una es codificada por el MHC.
- Las moléculas de MHC clase II están formadas por dos cadenas polipeptídicas, ambas codificadas por genes del MHC.

El surco de unión al péptido se origina por el plegamiento de regiones amino terminales y por dos hélices alfa que delimitan sus bordes, sustentadas por una base

estructural en láminas beta. En esta zona se ubican residuos aminoacídicos altamente variables, lo que permite la unión de una amplia diversidad de péptidos antigénicos.

Los receptores de los linfocitos T reconocen de manera simultánea el péptido presentado y la molécula del MHC, lo que asegura la especificidad de la respuesta inmunitaria.

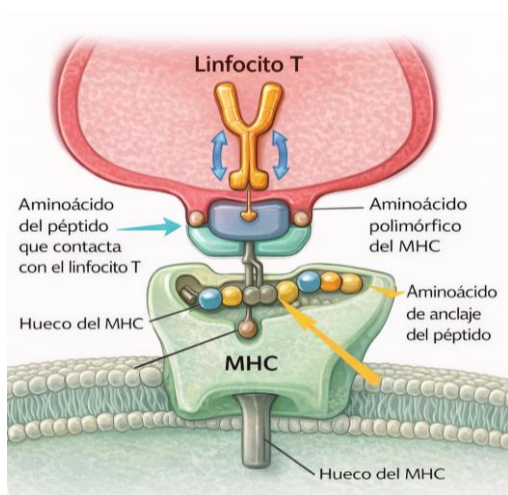
Además, los linfocitos T maduros expresan correceptores:

- CD4, que interactúa específicamente con MHC clase II
- CD8, que se une a MHC clase I

Entre las interacciones se explica la restricción funcional de los linfocitos T CD4+ y CD8+ según el tipo de molécula del MHC implicada. (Zheng et al., 2024; Peterson, 2024; Mu et al., 2024)

Figura 2.46

Esquema del reconocimiento del complejo péptido-MHC por parte del linfocito T.



Note: Tomado de Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023. doi:10.1038/s41581-023-00720-1.

En los esquema que muestra la interacción entre el receptor del linfocito T (TCR) y un complejo conformado por una molécula de MHC que presenta un péptido antigénico. En esta unión participan tanto el péptido como residuos polimórficos del MHC, permitiendo el reconocimiento específico del antígeno por el linfocito T y el inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Características de la interacción entre el péptido y las moléculas del MHC

La interacción entre los péptidos y las moléculas del MHC muestra una especificidad amplia, en contraste con el reconocimiento altamente selectivo que realizan los linfocitos T.

Cada molécula de MHC posee una sola cavidad de unión, lo que implica que, aunque pueda asociarse con distintos péptidos, únicamente puede presentar uno a la vez. Sin embargo, debido al alto grado de variabilidad genética, existen numerosas variantes de MHC (tanto de clase I como de clase II), lo que permite la presentación de una gran diversidad de antígenos.

El tamaño del péptido es un factor clave para su unión al MHC. Las moléculas de clase I se asocian con péptidos cortos de entre 8 y 11 aminoácidos, mientras que las de clase II pueden unirse a péptidos más largos, de aproximadamente 10 a 30 aminoácidos. Cabe destacar que los residuos del péptido que interactúan con el MHC no siempre coinciden con aquellos reconocidos por el receptor de los linfocitos T.

Las moléculas del MHC se cargan con sus péptidos durante su síntesis intracelular. En este contexto:

- El MHC clase I presenta péptidos derivados de proteínas del citosol.
- El MHC clase II presenta péptidos procedentes de proteínas procesadas en compartimentos intracelulares.

La formación del complejo péptido-MHC depende de mecanismos enzimáticos que aseguran su estabilidad. Una vez formado, este complejo se mantiene en la superficie celular durante períodos prolongados, permitiendo que los linfocitos T lo reconozcan e inicien una respuesta inmunitaria efectiva.

En la superficie celular, solo una pequeña proporción de complejos péptido-MHC contiene el mismo péptido específico. Esto limita la cantidad de complejos capaces de activar linfocitos T; sin embargo, se estima que alrededor de 100 complejos MHC clase II-péptido son suficientes para activar un linfocito T específico.

Las moléculas del MHC no diferencian entre péptidos propios y extraños, ya que presentan ambos tipos de manera indistinta. La discriminación entre lo propio y lo ajeno depende de los linfocitos T, los cuales han sido previamente seleccionados para evitar la autorreactividad. En condiciones normales, los complejos formados por péptidos propios no desencadenan respuesta inmunitaria debido a mecanismos de tolerancia inmunológica.

Vías del procesamiento y presentación del antígeno proteico

El sistema inmunitario distingue dos categorías principales de antígenos:

- Antígenos de origen endógeno (intracelulares): Se generan en el interior de la célula y son expuestos en la superficie celular mediante moléculas de MHC clase I.
- Antígenos de origen exógeno (extracelulares): Son incorporados desde el medio externo a través de mecanismos como la endocitosis y se presentan asociados a moléculas de MHC clase II.

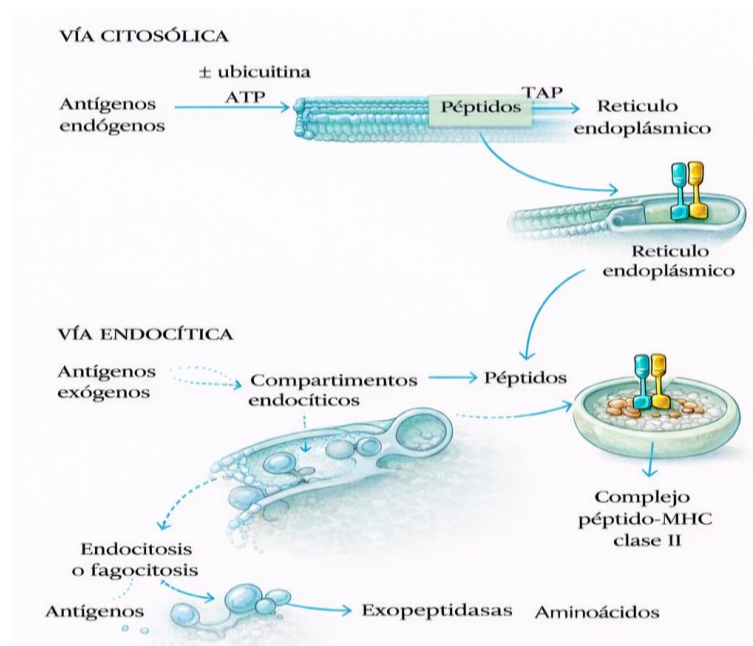
Los métodos de procesamiento y presentación de antígenos son elementos fundamentales que permiten al sistema inmune adaptativo identificar sustancias potencialmente ajenas y activar respuestas específicas. La ruta citosólica se especializa en el procesamiento de antígenos endógenos, como las proteínas virales que se multiplican dentro de la célula o proteínas propias que han experimentado cambios. Estos antígenos son descompuestos en su mayoría por el proteasoma, y los péptidos resultantes se envían al retículo endoplásmico, donde se combinan con moléculas del MHC clase I. Posteriormente, estas moléculas se exhiben en la superficie celular para que los linfocitos T CD8⁺ puedan identificarlas. En contraste, la vía endocítica se ocupa de procesar antígenos exógenos, que provienen del ambiente extracelular y son adquiridos mediante procesos como la endocitosis o la fagocitosis.

Los antígenos se rompen en compartimentos endosómicos y lisosomales, y los péptidos generados se asocian con moléculas del MHC clase II, que se presentan principalmente a los linfocitos T CD4⁺. De este modo, ambas vías establecen una conexión vital entre el procesamiento intracelular de antígenos y la activación específica de diferentes grupos de linfocitos T, permitiendo que el sistema inmunitario diferencie entre amenazas internas y externas y produzca una respuesta adaptativa adecuada.

En las dos vías permiten que el sistema inmunitario adapte su respuesta según el origen del antígeno, garantizando una defensa eficaz frente a microorganismos tanto intracelulares como extracelulares. (Su et al., 2024; Peterson, 2024; Mu et al., 2024)

Figura 4.47

Representación de las rutas citosólica y endocítica en el procesamiento antigénico.



Nota: Tomado de Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023. doi:10.1038/s41581-023-00720-1.

Los esquema que muestra el procesamiento de antígenos endógenos y exógenos, así como los péptidos que son presentados por moléculas de MHC clase I y clase II para su reconocimiento por linfocitos T.

Vía citosólica

Los péptidos de origen endógeno se generan a partir de la degradación de proteínas intracelulares mediante complejos enzimáticos conocidos como proteasomas. Los fragmentos resultantes permanecen en el citoplasma en forma de péptidos, los cuales posteriormente son transportados hacia el retículo endoplásmico, donde se unen a moléculas de MHC clase I recién sintetizadas. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Mu et al., 2024)

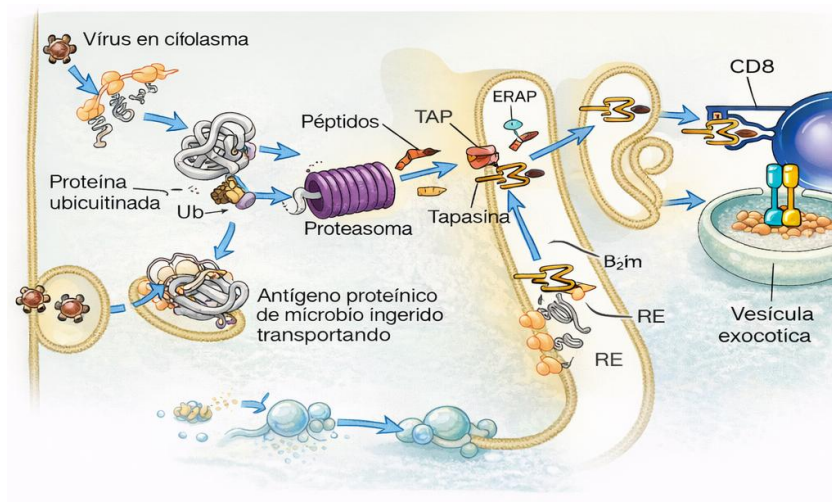
Además, estos péptidos pueden derivarse de:

- Infecciones virales, en las que las proteínas virales producidas dentro de la célula huésped son degradadas y procesadas.
- Microorganismos intracelulares, capaces de evadir compartimentos vesiculares.
- Células tumorales, donde alteraciones genéticas originan proteínas anómalas que son procesadas como antígenos.

Los fragmentos peptídicos generados se exhiben en la membrana celular unidos a moléculas de MHC clase I, lo que facilita su detección por los linfocitos T CD8+, responsables de eliminar células infectadas o anómalas.

Figura 4.48

Ruta de presentación del antígeno mediada por moléculas de MHC clase I.



Nota: Tomado de Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023. doi:10.1038/s41581-023-00720-1.

En la representación del procesamiento de antígenos de origen intracelular en el citoplasma, su degradación a través del proteasoma y su posterior transporte al retículo endoplásmico para su asociación con moléculas de MHC clase I y presentación a linfocitos T CD8+.

Proteasoma y péptidos citosólicos: La proteasoma constituye el principal sistema intracelular responsable del catabolismo de proteínas en el citoplasma y el núcleo de la mayoría de las células. Su función consiste en llevar a cabo la proteólisis de proteínas intracelulares, generando péptidos de pequeño tamaño en lugar de aminoácidos libres.

Estructuralmente, la proteasoma corresponde a un complejo multiproteico tipo 26S, con forma cilíndrica, compuesto por un núcleo catalítico 20S. Este núcleo está organizado en cuatro anillos: dos anillos internos formados por subunidades β con actividad proteolítica y dos anillos externos constituidos por subunidades α , cuya función es principalmente estructural. Dentro de las subunidades β , algunas presentan actividad enzimática encargada de la degradación proteica.

La función principal de la proteasoma es eliminar proteínas defectuosas, mal plegadas o alteradas. Se estima que una proporción considerable de las proteínas recién sintetizadas presenta errores en su conformación o sufre modificaciones por estrés celular, lo que requiere su eliminación para mantener la homeostasis celular.

Para que estas proteínas sean reconocidas por el proteasoma, deben ser previamente marcadas mediante la unión covalente a una proteína denominada ubiquitina, la cual actúa como señal de degradación. Este proceso es mediado por enzimas específicas como la ubiquitina ligasa, que permite la formación de cadenas de ubiquitina sobre la proteína diana. Cuando se acumulan varias moléculas de ubiquitina (generalmente cuatro o más), la proteína es identificada por la proteasoma.

Una vez identificada, la proteína es introducida en la cavidad central de la proteasoma, donde, a través de un mecanismo dependiente de ATP, se eliminan las ubiquitinas y se degradan los enlaces peptídicos, generando finalmente fragmentos peptídicos de pequeño tamaño. Estos péptidos serán posteriormente utilizados para su asociación con moléculas de MHC clase I, permitiendo su presentación a los linfocitos T.

Inmunoproteasoma

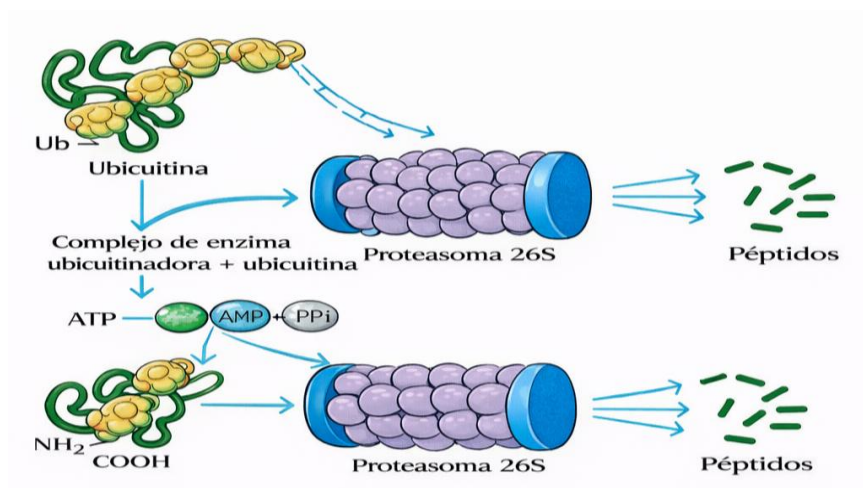
En células del sistema inmunitario, la actividad de la proteasoma puede modificarse para dar lugar al inmunoproteasoma, cuya función está especializada en la producción de péptidos con mayor afinidad por el MHC clase I.

La formación del inmunoproteasoma es inducida principalmente por citocinas como el TNF- α y el IFN- γ , especialmente durante infecciones virales. Este sistema participa activamente en la degradación de proteínas de origen viral, favoreciendo su posterior exposición al sistema inmunitario.

Además, se ha sugerido que un aumento en la actividad del inmunoproteasoma podría contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes, debido al incremento en la producción y presentación de péptidos derivados de proteínas propias. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Mu et al., 2024)

Figura 4.49

Sistema proteolítico citosólico encargado de la degradación de proteínas intracelulares



Nota: Tomado de Pietsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023. doi:10.1038/s41581-023-00720-1

En la esquema que ilustra cómo las proteínas marcadas con ubiquitina son procesadas por el proteasoma en el citoplasma, generando péptidos que posteriormente participan en la presentación antigénica.

Transporte de péptidos antigénicos desde el citosol hacia el retículo endoplasmático rugoso

Los trozos de péptidos originados en el citosol tras la descomposición de proteínas deben enlazarse a las moléculas de clase I de MHC para ser presentados como antígenos. Sin embargo, dichas moléculas se generan en el retículo endoplasmático rugoso, lo que implica que es necesario contar con un sistema de transporte que mueva los péptidos desde el citosol hacia el interior del retículo.

En el labor es realizada por el transportador vinculado al procesamiento de antígenos, que es una proteína dimérica en la membrana del retículo endoplasmático rugoso, compuesta por las subunidades TAP1 y TAP2. Cada una de estas subunidades

dispone de dominios que se orientan tanto hacia el citosol como hacia el interior del retículo, incluyendo sitios capaces de unirse a ATP.

El traslado de los péptidos ocurre mediante un mecanismo activo que requiere ATP. Una vez que los péptidos ingresan a la luz del retículo endoplásmico rugoso, el complejo TAP se asocia con una proteína adaptadora denominada tapasina, que facilita la transferencia de los fragmentos peptídicos a las moléculas de MHC clase I, ayudando así a la formación del complejo péptido-MHC.

Ensamblaje de los complejos péptido-MHC de clase I

La subunidad α junto con la β 2-microglobulina, ambas producidas en los ribosomas unidos al retículo endoplásmico rugoso. Durante su ensamblaje intervienen proteínas especializadas conocidas como chaperonas, que garantizan el correcto plegamiento estructural.

La cadena α es estabilizada inicialmente por la calnexina, mientras que la asociación con la β 2-microglobulina requiere la acción de la calreticulina y la *Tapasina*

Las moléculas de MHC clase I recién formadas, en ausencia de péptidos, permanecen retenidas en el RER formando un complejo multiproteico junto con TAP, tapasina, calnexina, calreticulina y otros componentes, conocido como complejo de carga de péptidos.

Los péptidos transportados al RER, así como aquellos generados dentro de este compartimento, deben ser procesados para alcanzar una longitud adecuada. Este ajuste es realizado por la aminopeptidasa ERAP, que recorta los residuos amino terminales hasta obtener péptidos de aproximadamente 8 a 11 aminoácidos, longitud óptima para su unión al MHC clase I.

Una vez que el fragmento peptídico alcanza la longitud adecuada, se inserta en la cavidad de la molécula de MHC clase I, formando un complejo estable. Este proceso disminuye la afinidad del MHC por la tapasina, facilitando su liberación del complejo de ensamblaje y su posterior transporte hacia otros compartimentos celulares. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Mu et al., 2024)

Expresión del complejo péptido–MHC clase I en la membrana celular

Los péptidos complejos junto con las moléculas de MHC clase I, que están montados de manera correcta y son estables, son llevados desde el retículo endoplásmico rugoso hacia el aparato de Golgi. Desde ahí, son enviados a la membrana celular a través de vesículas que participan en la exocitosis.

Al llegar a la superficie de la célula, estos complejos pueden ser detectados por los linfocitos T CD8+, lo que les permite identificar y eliminar células que están infectadas o dañadas.

Por otro lado, las moléculas de MHC clase I que no consiguen unirse a un péptido permanecen inestables. Estas formas defectuosas, que se consideran complejos vacíos o mal plegados, no siguen su camino hacia el Golgi, sino que son transportadas de regreso al citosol, donde son degradadas por los proteasomas nuevamente.

Vía endocítica

La vía endocítica se encarga del procesamiento y presentación de antígenos de origen extracelular, los cuales son captados por células presentadoras de antígeno (CPA), degradados dentro de compartimentos vesiculares y posteriormente asociados a moléculas de MHC clase II para su reconocimiento por linfocitos T específicos. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

El proceso se inicia con la internalización del antígeno extracelular, que puede ocurrir mediante mecanismos como endocitosis, fagocitosis o ambos. Sin embargo, dado que muchas CPA, como los linfocitos B, no son fagocíticas, utilizan principalmente endocitosis mediada por receptor o pinocitosis para captar los antígenos.

Generación de péptidos antigénicos en vesículas endocíticas

Los antígenos proteicos presentes en el medio extracelular son detectados por receptores especializados ubicados en la membrana de las células presentadoras de antígeno (CPA), lo que permite su captura e internalización en vesículas intracelulares denominadas endosomas.

En donde su vesículas forman parte de un sistema dinámico que se comunica con los lisosomas, los cuales contienen enzimas encargadas de la degradación de macromoléculas.

La vía endocítica comprende tres compartimentos principales, caracterizados por diferencias en su pH:

1. Endosoma temprano: pH aproximado de 6 a 6.5
2. Endosoma tardío (endolisosoma): pH entre 5 y 6
3. Lisosoma: pH entre 4.5 y 5

Durante el procesamiento, el antígeno internalizado transita progresivamente desde el endosoma temprano hacia el endosoma tardío y finalmente al lisosoma, en un intervalo aproximado de 1 a 3 horas, hasta que el complejo antigénico es expresado en la superficie celular.

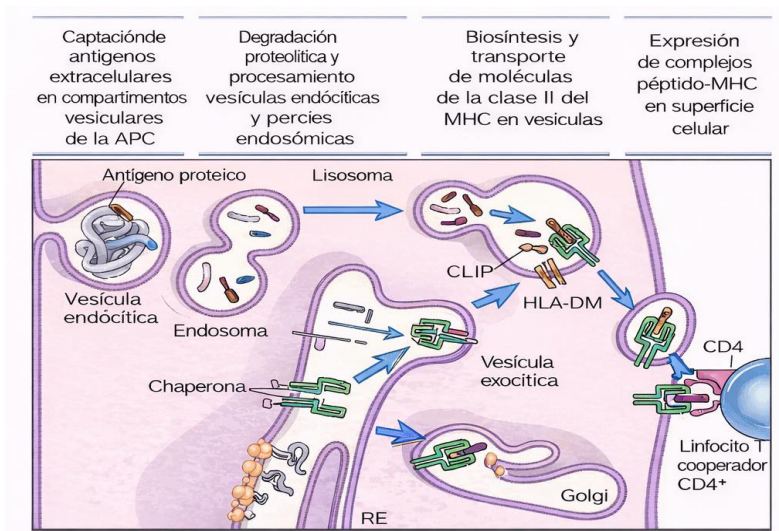
Los endosomas tardíos son especialmente relevantes, ya que contienen una alta concentración de moléculas de MHC clase II, siendo el principal sitio donde ocurre la carga de los péptidos antigénicos.

En los lisosomas, el ambiente ácido favorece la acción de múltiples enzimas hidrolíticas (aproximadamente 40), entre las que se incluyen proteasas, nucleasas, glucosidasas, lipasas, fosfolipasas y fosfatasas. Estas enzimas degradan las proteínas antigénicas en fragmentos más pequeños.

El procesamiento proteico está mediado principalmente por catepsinas, enzimas proteolíticas abundantes en los endosomas tardíos. Estas degradan los antígenos hasta obtener péptidos de longitud adecuada, generalmente entre 13 y 18 aminoácidos, que podrán unirse a las moléculas de MHC clase II para su posterior presentación a los linfocitos T CD4+. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

Figura 4.50

Vía de presentación del antígeno de las moléculas del MHC de clase II



Nota: Tomado de Pisetsky DS. *Pathogenesis of autoimmune disease*. Nat Rev Nephrol. 2023. doi:10.1038/s41581-023-00720-1.

En el esquema que muestra el procesamiento de antígenos extracelulares en vesículas endocíticas y su presentación mediante moléculas del MHC clase II a linfocitos T cooperadores CD4⁺. Tomado de Pisetsky DS. *Pathogenesis of autoimmune disease*. Nat Rev Nephrol. 2023. doi:10.1038/s41581-023-00720-1.

Producción y tránsito de las moléculas del MHC clase II

Las moléculas de MHC clase II se originan en el retículo endoplásmico rugoso (RER) como estructuras diméricas constituidas por dos cadenas polipeptídicas: una cadena α y una cadena β . Inicialmente, estas cadenas conforman un heterodímero inestable, cuyo correcto plegamiento y ensamblaje requiere la participación de proteínas chaperonas, entre ellas la calnexina, similar a lo que ocurre en las moléculas de clase I.

Durante este proceso interviene una proteína fundamental denominada cadena invariante (Ii o CD74), que cumple varias funciones esenciales. Esta molécula se asocia a los heterodímeros $\alpha\beta$ recién sintetizados formando un complejo estable y dirige su transporte hacia compartimentos endocíticos intracelulares.

La cadena invariante se dispone en forma de trímero que se asocia a varias moléculas de MHC clase II, cuya función principal es impedir que el surco de unión al péptido quede disponible. Este mecanismo evita que péptidos de origen intracelular se unan de manera prematura al MHC clase II, garantizando que estas moléculas presenten

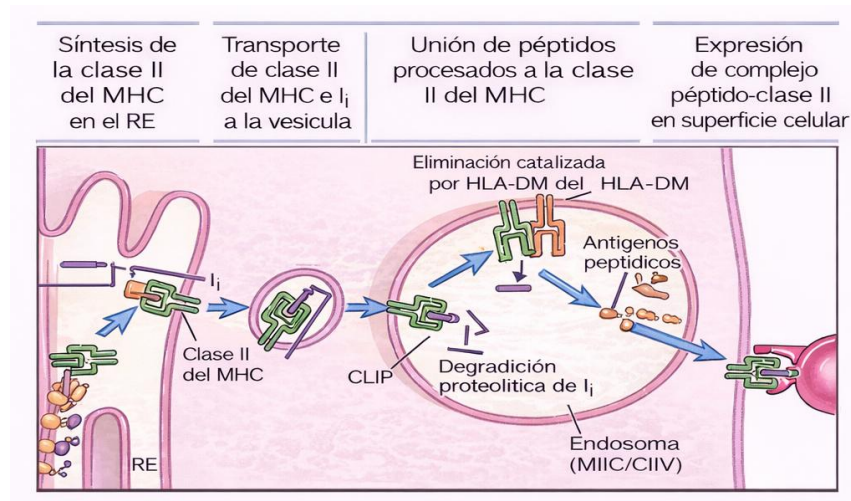
únicamente antígenos provenientes de la vía endocítica, mientras que los antígenos intracelulares son procesados por el MHC clase I.

Una vez formadas, las moléculas de MHC clase II son transportadas desde el RER a través de vesículas hacia compartimentos endocíticos. Durante este recorrido, dichas vesículas se fusionan con otras que contienen péptidos antigénicos derivados de la degradación de proteínas extracelulares.

Como consecuencia de esta interacción, los péptidos se asocian a las moléculas de MHC clase II, dando lugar al complejo péptido-MHC clase II, el cual continúa su tránsito hacia la superficie celular para ser reconocido por los linfocitos T CD4+. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

Figura 4.51

Función de la cadena invariante asociada a la clase II del MHC y HLA-DM.



Nota: Tomado de Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023;19(8):509-524. doi:10.1038/s41581-023-00720-1.

En el esquema que ilustra el papel de la cadena invariante (Ii) y HLA-DM en el transporte y carga de péptidos antigénicos en moléculas de MHC clase II dentro de los endosomas antes de su expresión en la superficie celular.

Ensamblaje de los péptidos procesados con las moléculas del MHC de clase II

En donde se mencionó previamente, el surco de unión a péptidos en las moléculas de MHC de clase II está inicialmente ocupado por la cadena invariante (Ii). Esta cadena

desempeña una función vital: impide que se unan péptidos no deseados, especialmente aquellos derivados de la vía citosólica. A pesar de, en la impedimento también bloquea la unión de los péptidos endógenos de la ruta endocítica, lo que indica que la cadena invariante debe ser degradada gradualmente.

En el procedimiento es realizado por enzimas proteolíticas conocidas como catepsinas, que descomponen la cadena invariante, dejando un fragmento residual de aproximadamente 24 aminoácidos, llamado CLIP (péptido de la cadena invariante de clase II). El CLIP permanece unido al surco del MHC de clase II, ocupando el espacio que antes pertenecía a la cadena invariante, y continúa bloqueando la unión del péptido antigénico final. Para que esta unión ocurra, es esencial eliminar el CLIP.

La eliminación del CLIP es llevada a cabo por la molécula HLA-DM, que se encuentra en los compartimentos endosómicos tardíos, junto a las moléculas de MHC clase II. Aunque el HLA-DM comparte ciertas similitudes estructurales con el MHC de clase II, exhibe características distintivas: no es polimórfico y no se expresa en la membrana celular.

El HLA-DM funciona como un facilitador en el intercambio de péptidos, ayudando a liberar el CLIP y promoviendo la unión de péptidos antigénicos que proceden de proteínas extracelulares. Así, se genera el complejo péptido-MHC de clase II, que será transportado a la superficie celular. (Zheng et al. , 2024; Su et al. , 2024; Mu et al. , 2024)

Presentación del complejo péptido–MHC de clase II en la membrana celular

El complejo formado por el péptido y el MHC de clase II adquiere estabilidad únicamente después de la unión del péptido antigénico. Una vez formado, es transportado hacia la superficie hacia la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA) a través de vesículas derivadas de la unión de compartimentos endosómicos con la membrana celular.

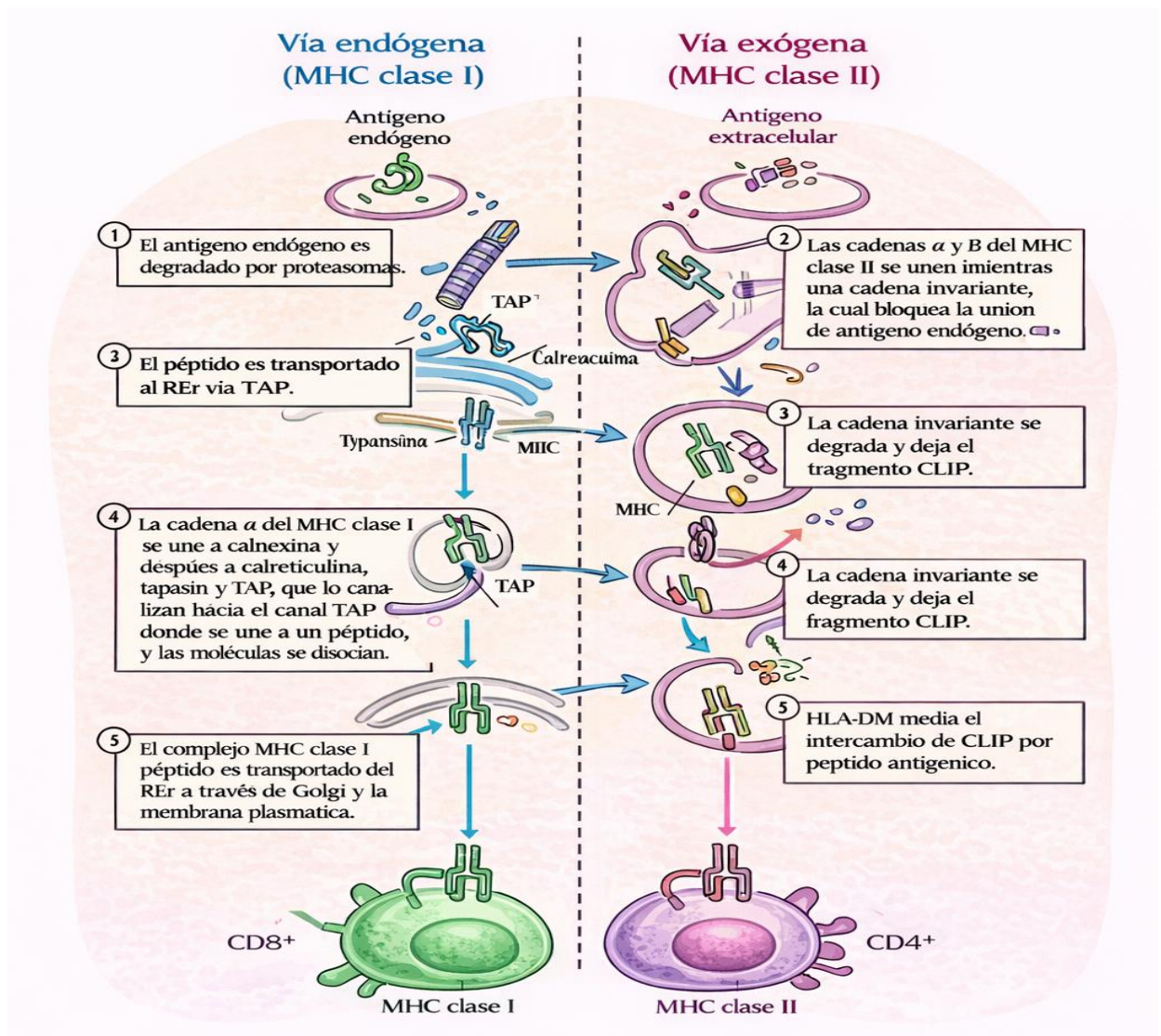
Al llegar a la superficie celular, estos complejos son expuestos para su reconocimiento por los linfocitos T CD4+, lo que permite la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa frente a antígenos extracelulares.

Es importante considerar que la selección de la vía de presentación antigénica depende principalmente del origen del antígeno (endógeno o exógeno) y del compartimento donde ocurre su procesamiento.

A pesar de la existencia de las excepciones a este principio, ya que en determinadas células presentadoras de antígeno puede ocurrir un proceso conocido como cross-presentación, por el cual antígenos de origen extracelular son exhibidos mediante moléculas de MHC clase I, aumentando la capacidad del sistema inmunitario para generar respuestas más amplias.

Figura 4.52

Esquema comparativo de las vías citosólica y endocítica del procesamiento y presentación de antígenos



Nota: Tomado de Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023;19(8):509-524. doi:10.1038/s41581-023-00720-1.

En el diagrama que compara el procesamiento de antígenos endógenos presentados por MHC clase I a linfocitos T CD8⁺ y antígenos extracelulares presentados por MHC clase II a linfocitos T CD4⁺.

Vía de presentación cruzada o cebado cruzado

En ciertas condiciones, algunas células presentadoras de antígeno, en especial las células dendríticas, tienen la capacidad de procesar antígenos de origen extracelular y presentarlos a los linfocitos T CD8⁺ a través de la vía clásica del MHC clase I.

Este mecanismo ocurre cuando las CPA captan material del entorno, como células infectadas por virus o células tumorales, y en lugar de procesarlo únicamente por la vía endocítica, lo redirigen hacia la ruta citosólica.

El proceso implica que los antígenos internalizados en compartimentos endosómicos o fagosomas sean trasladados al citosol. Allí, son degradados por las proteasomas, generando péptidos que seguirán el mismo destino que los antígenos endógenos. Posteriormente, estos fragmentos son transportados al retículo endoplásmico mediante el sistema TAP, donde se asocian a moléculas de MHC clase I.

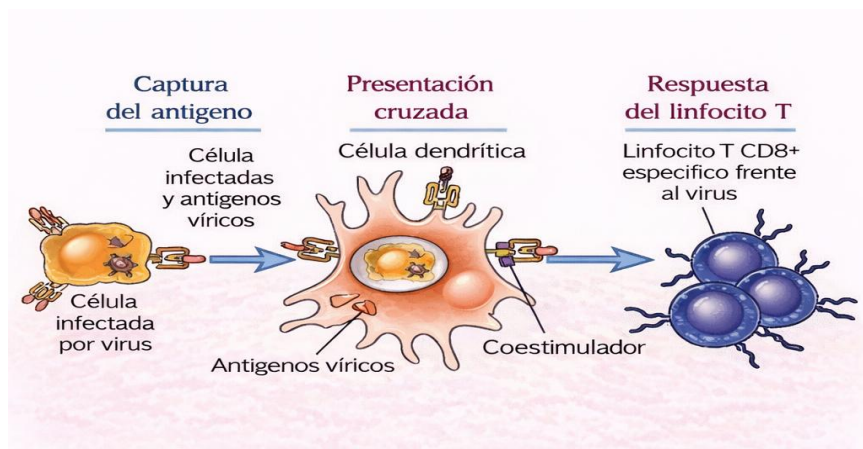
De esta manera, los antígenos extracelulares terminan siendo presentados a los linfocitos T citotóxicos, permitiendo la activación de respuestas inmunitarias dirigidas contra patógenos intracelulares o células tumorales, incluso cuando estas no infectan directamente a la célula presentadora.

Este proceso es característico de las células dendríticas, que además conservan su capacidad de presentar antígenos mediante la vía clásica del MHC clase II, lo que las convierte en un punto de conexión entre la inmunidad innata y adaptativa.

Desde el punto de vista funcional, la presentación cruzada implica la participación inicial de compartimentos del retículo endoplásmico, facilitando el traslado de los antígenos hacia el citosol, donde se integran al sistema de procesamiento del MHC clase I, culminando con su exposición a linfocitos T CD8⁺ específicos.

Figura 4.53

Presentación cruzada de antígenos a linfocitos T CD8+.



Nota: Tomado de Robinson WH, Younis S, Love ZZ, Steinman L, Lanz TV. Epstein-Barr virus as a potentiator of autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2024. doi:10.1038/s41584-024-01167-9.

En el Esquema que ilustra cómo las células dendríticas capturan antígenos de origen extracelular y los procesan para presentarlos mediante moléculas de MHC clase I a los linfocitos T CD8+ específicos.

Presentación de antígenos no proteicos

El sistema inmunitario no se limita al reconocimiento de antígenos proteicos, sino que también puede identificar moléculas no proteicas derivadas de microorganismos. A diferencia de los antígenos proteicos, cuya presentación depende de moléculas de MHC clase I y II, los antígenos no proteicos son reconocidos por subpoblaciones especializadas de linfocitos T que utilizan mecanismos alternativos de reconocimiento. (Zheng et al., 2024; Su et al., 2024; Mu et al., 2024)

Entre estas subpoblaciones destacan los linfocitos NKT y los linfocitos T $\gamma\delta$, que poseen funciones inmunológicas particulares.

Linfocitos NKT

Los linfocitos NKT presentan características intermedias entre las células NK y los linfocitos T, ya que expresan marcadores propios de ambos tipos celulares. Además, poseen receptores TCR de tipo $\alpha\beta$, aunque con una diversidad más limitada en comparación con las células T convencionales.

Estas células están especializadas en el reconocimiento de lípidos y glucolípidos derivados principalmente de patógenos, como las micobacterias. Estos antígenos son presentados por moléculas no clásicas denominadas CD1, que presentan similitudes estructurales con las moléculas de MHC clase I

El proceso inicia cuando una molécula CD1 se une a un lípido antigénico formando un complejo CD1-lípido, el cual es transportado hacia la superficie celular. Posteriormente, este complejo puede ser internalizado nuevamente hacia compartimentos endosómicos o lisosomales, donde ocurre el intercambio de lípidos y la formación de nuevos complejos que serán nuevamente expuestos en la superficie celular para su reconocimiento por los linfocitos NKT.

Linfocitos T γ δ

Los linfocitos T γ δ representan otra subpoblación especializada que expresa receptores TCR distintos a los de los linfocitos T CD4+ y CD8+. Estos receptores les permiten identificar una gran diversidad de antígenos, incluyendo proteínas, lípidos, moléculas fosforiladas y compuestos químicos de bajo peso molecular.

Una característica particular de estos linfocitos es que no dependen de la presentación antigénica a través de moléculas del MHC, lo que les permite responder de forma más directa frente a diversos estímulos antigénicos. (Danieli et al., 2024; Zheng et al., 2024; Su et al., 2024)

CONCLUSIONES

- La inmunología es la rama de la ciencia encargada de analizar el funcionamiento y los procesos del sistema inmunitario, por lo que desempeña un papel esencial dentro de la medicina. Gracias a los avances científicos y tecnológicos en este campo, se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas orientadas tanto a la prevención como al tratamiento de múltiples enfermedades. Entre los principales aportes destacan la creación de vacunas, el control de patologías inmunológicas y el desarrollo de terapias inmunomoduladores.
- El sistema inmunitario tiene como objetivo principal defender al organismo frente a agentes infecciosos y otros factores potencialmente dañinos. Para lograrlo, activa distintas respuestas que implican la participación de células y componentes especializados que intervienen en la protección del organismo. Estas respuestas permiten identificar y eliminar elementos extraños que podrían causar daño en tejidos y órganos. Sin embargo, en determinadas condiciones, el sistema inmunitario puede reconocer estructuras propias como ajenas, generando respuestas autoinmunes asociadas a enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus tipo I o la tiroiditis autoinmune.
- La inmunidad innata representa la primera barrera de defensa del organismo y actúa de forma inmediata mediante mecanismos celulares y bioquímicos frente al contacto con patógenos. Por otro lado, la inmunidad adaptativa se distingue por generar respuestas altamente específicas mediante la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos concretos. Factores genéticos y ambientales pueden influir en el comportamiento del sistema inmunitario y desencadenar respuestas exageradas frente a ciertos estímulos, dando lugar a procesos inflamatorios característicos de enfermedades alérgicas.
- En las últimas décadas, el progreso en el estudio del sistema inmunitario ha consolidado a la inmunología como una disciplina fundamental dentro de la medicina, con aplicaciones relevantes en el ámbito clínico, diagnóstico y terapéutico. El entendimiento de la fisiología del sistema inmunitario y de los

mecanismos implicados en enfermedades inmunológicas y autoinmunes resulta clave para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que contribuyan a optimizar la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abeles, I., Palma, C., Meednu, N., Payne, A. S., Looney, R. J., & Anolik, J. H. (2024). B-cell targeted therapy in autoimmunity. *Annual Review of Immunology*, 42(1), 103–126. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-083122-044829>
- An, J., Marwaha, A., & Laxer, R. M. (2024). Autoinflammatory diseases: A review. *The Journal of Rheumatology*, 51(9), 848–861. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-1209>
- Arnaud, L., Chasset, F., & Martin, T. (2024). Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus: An update. *Autoimmunity Reviews*, 23(10), 103648. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103648>
- Baessler, A., & Vignali, D. A. A. (2024). T cell exhaustion. *Annual Review of Immunology*, 42(1), 179–206. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-090222-110914>
- Danieli, M. G., Casciaro, M., Paladini, A., Bartolucci, M., Sordoni, M., Shoenfeld, Y., & Gangemi, S. (2024). Exposome: Epigenetics and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 23(6), 103584. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103584>
- Dikiy, S., & Rudensky, A. Y. (2023). Principles of regulatory T cell function. *Immunity*, 56(2), 240–255. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.004>
- D’Orazio, A., Cirillo, A. L., Greco, G., Di Ruscio, E., Latorre, M., Pisani, F., Alunno, A., & Puxeddu, I. (2024). Pathogenesis of rheumatoid arthritis: One year in review 2024. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 42(9), 1707–1713. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/0307ed>
- Forsyth, K. S., Jiwrarka, N., Lovell, C. D., Toothacre, N. E., & Anguera, M. C. (2024). The conneXion between sex and immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 24(7), 487–502. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-00996-9>
- Gray, P. E., & David, C. (2023). Inborn errors of immunity and autoimmune disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 11(6), 1602–1622. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.04.018>
- Grixti, L., Lane, L. C., & Pearce, S. H. (2024). Genetics of Graves’ disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 25(1), 203–214. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09848-8>

- Hysa, E., Casabella, A., Gotelli, E., Campitiello, R., Schenone, C., Genova, C., Tanda, E. T., Sulli, A., Smith, V., Cimmino, M. A., Paolino, S., & Cutolo, M. (2024). Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis induced by immune checkpoint inhibitors. *Autoimmunity Reviews*, 23(7–8), 103589. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103589>
- Iversen, R., & Sollid, L. M. (2023). The immunobiology and pathogenesis of celiac disease. *Annual Review of Pathology*, 18, 47–70. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634>
- Khan, A. W., Farooq, M., Hwang, M. J., Haseeb, M., & Choi, S. (2023). Autoimmune neuroinflammatory diseases: Role of interleukins. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7960. <https://doi.org/10.3390/ijms24097960>
- Lamas, A., Faria, R., Marinho, A., & Vasconcelos, C. (2024). The mosaic of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 23(12), 103675. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103675>
- Li, Q., Marcoux, G., Hu, Y., Rebetz, J., Guo, L., Semple, E., Provan, D., Xu, S., Hou, M., Peng, J., & Semple, J. W. (2024). Autoimmune effector mechanisms associated with immune thrombocytopenia. *Autoimmunity Reviews*, 23(12), 103677. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103677>
- Longhi, M. S., Zhang, L., Mieli-Vergani, G., & Vergani, D. (2024). B and T cells in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity Reviews*, 23(7–8), 103591. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103591>
- Miller, F. W. (2023). The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases. *Current Opinion in Immunology*, 80, 102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>
- Mu, S., Wang, W., Liu, Q., Ke, N., Li, H., Sun, F., Zhang, J., & Zhu, Z. (2024). Autoimmune disease: Epigenetics and therapeutic targeting. *Frontiers in Immunology*, 15, 1482728. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1482728>
- Peterson, P. (2024). Novel insights into autoimmunity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1444, 3–18. https://doi.org/10.1007/978-981-99-9781-7_1
- Pisetsky, D. S. (2023). Pathogenesis of autoimmune disease. *Nature Reviews Nephrology*, 19(8), 509–524. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>
- Robinson, W. H., Younis, S., Love, Z. Z., Steinman, L., & Lanz, T. V. (2024). Epstein–Barr virus as a potentiator of autoimmune diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 20(11), 729–740. <https://doi.org/10.1038/s41584-024-01167-9>

- Schett, G., Müller, F., Taubmann, J., Mackensen, A., Wang, W., Furie, R. A., Gold, R., Haghighia, A., Merkel, P. A., Caricchio, R., D'Agostino, M. A., Locatelli, F., June, C. H., & Mougiakakos, D. (2024). CAR T cell therapy in autoimmune diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 20(9), 531–544. <https://doi.org/10.1038/s41584-024-01139-z>
- Shiffman, M. L. (2024). Autoimmune hepatitis: Epidemiology, subtypes, and presentation. *Clinics in Liver Disease*, 28(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.06.002>
- Singh, M., Wambua, S., Lee, S. I., Okoth, K., Wang, Z., Fazla, F., Fayaz, A., Eastwood, K. A., Nelson-Piercy, C., Nirantharakumar, K., & Crowe, F. (2023). Autoimmune diseases and adverse pregnancy outcomes. *The Lancet*, 402(Suppl. 1), S84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02128-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02128-1)
- Singh, M., Wambua, S., Lee, S. I., Okoth, K., Wang, Z., Fayaz, F. F. A., Eastwood, K. A., Nelson-Piercy, C., Reynolds, J. A., Nirantharakumar, K., & Crowe, F. (2024). Autoimmune diseases and adverse pregnancy outcomes. *BMC Medicine*, 22(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03309-y>
- Su, X., Yu, H., Lei, Q., Chen, X., Tong, Y., Zhang, Z., Yang, W., Guo, Y., & Lin, L. (2024). Systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and targeted therapy. *Molecular Biomedicine*, 5(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00217-8>
- Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y., & Lu, Q. (2023). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(3), 351–356. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223035>
- Tsokos, G. C. (2024). Immunology of systemic lupus erythematosus. *Nature Immunology*, 25(8), 1332–1343. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01898-7>
- Zhang, J., Liu, H., Chen, Y., Liu, H., Zhang, S., Yin, G., & Xie, Q. (2024). Regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*, 15, 1312919. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1312919>
- Zhang, W., Wu, H., Liao, Y., Zhu, C., & Zou, Z. (2025). Caspase family in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 24(2), 103714. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103714>
- Zheng, Y., Yan, F., He, S., & Luo, L. (2024). Targeting ferroptosis in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 23(11), 103640. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103640>

Zucchi, D., Silvagni, E., Elefante, E., Signorini, V., Cardelli, C., Trentin, F., Schilirò, D., Cascarano, G., Valevich, A., Bortoluzzi, A., & Tani, C. (2023). Systemic lupus erythematosus: One year in review 2023. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 41(5), 997–1008.
<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/4uc7e8>