



15 de octubre al 15 de noviembre 2024

“MARCANDO 40 AÑOS DE LA MEDICINA FAMILIAR.
RETOS PERSISTENTES”

CURSO

TITULO: La perspectiva inmunológica en el desarrollo de enfermedades que se atienden en APS.

Imparte: Lianne Dunán Cala, <https://orcid.org/0009-0000-4072-348X> liannedunancala@gmail.com

Estudiante de 3er año Medicina. Alumna ayudante de Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad I, Santiago de Cuba. Cuba.



Temáticas a tratar e importancia y nivel de actualidad:

1. El principio del funcionamiento del sistema inmune.
2. Etapas de la respuesta inflamatoria y mediadores que participan. Su relación con procesos fisiopatológicos.
3. Los patrones moleculares asociados al daño como responsables de la inflamación y apoptosis.



Objetivos Generales

1. Describir los aspectos esenciales del funcionamiento del sistema inmune y los elementos que determinan su relación con la fisiopatología de algunas enfermedades que se atienden en APS.
2. Relacionar los aspectos moleculares de la respuesta a daño en la comprensión del proceso salud-enfermedad.



- ✓ **Última década del siglo XIX:** Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato descubrieron que los animales previamente expuestos a una bacteria patógena producían en su sangre sustancias capaces de neutralizar las toxinas producidas por ese mismo microbio. A dichas sustancias neutralizantes se les denominó **anticuerpos**.
- ✓ 1994, Polly Matzinger introdujo un cambio en el paradigma de la distinción entre antígenos propios y no propios realizada por el sistema inmunológico. Propuso el llamado **Modelo de Peligro**, que afirmaba que las células presentadoras de antígenos (APC) se activan mediante señales de alarma celulares endógenas expuestas de células dañadas o lesionadas, en lugar de mediante el reconocimiento de moléculas no propias.

Inmunidad activa e inmunidad pasiva (natural/artificial)

inmunidad activa

- ✓ Se induce tras el contacto con antígenos extraños, por ejemplo, microorganismos.
- ✓ Este contacto puede darse de forma **natural** (infección clínica o subclínica) o de forma **artificial** (vacunación).

inmunidad pasiva

- ✓ Se adquiere al recibir anticuerpos preformados (procedentes de otros individuos o animales).

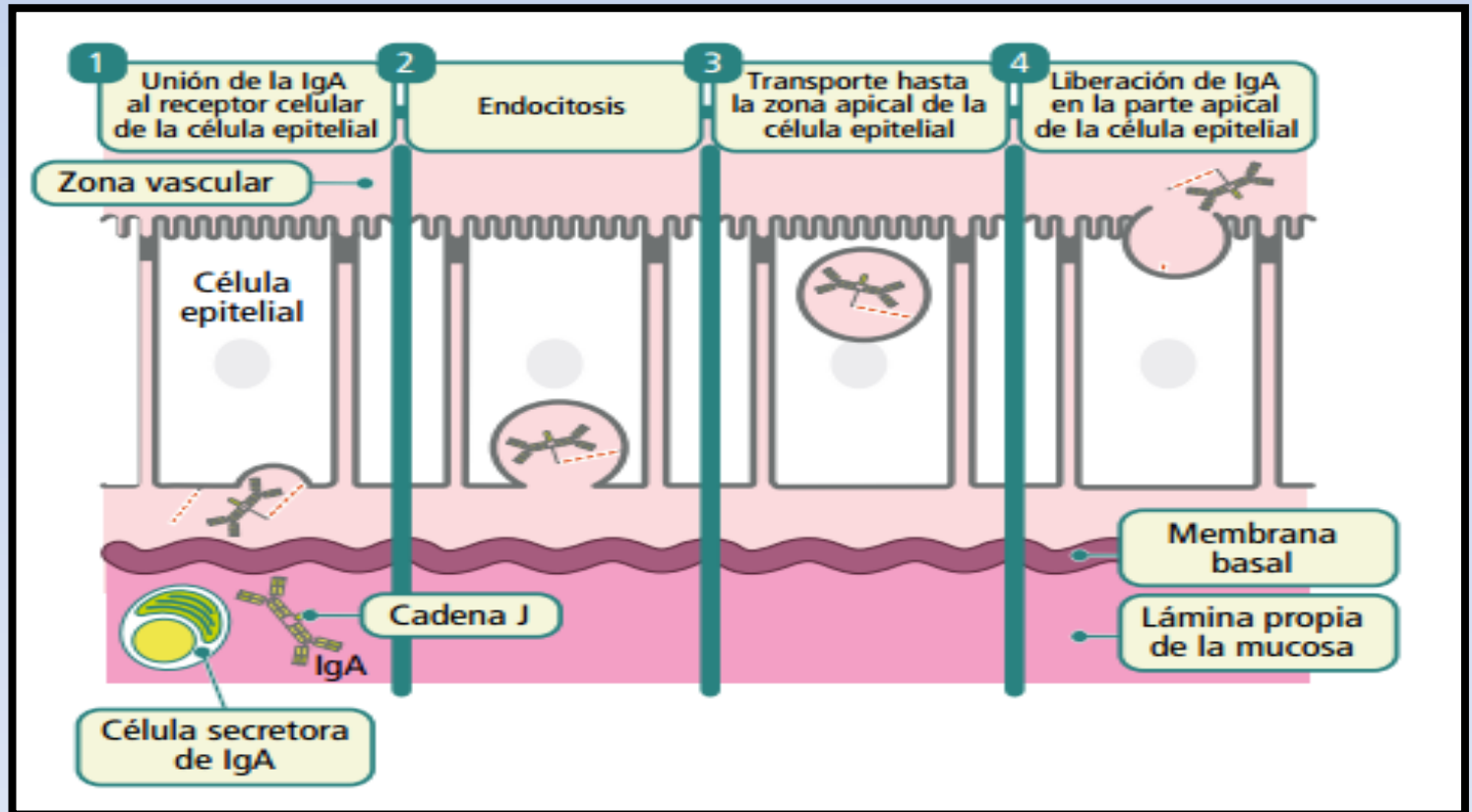
Natural: se produce solamente entre madre y feto (transferencia transplacentaria de anticuerpos IgG, y transferencia de IgA en la leche materna).

Artificial: Por la administración de sueros e inmunoglobulinas en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas.

IgG

- ✓ Es la inmunoglobulina más abundante.
- ✓ Constituye el 75 % del total de las Igs séricas.

IgA



Proceso de transporte de la IgA a través del epitelio, formación de la IgA secretora.

Principio del funcionamiento del sistema inmune.



Reconocimiento de agentes extraños

Se presentan 2 tipos de respuestas

INMUNE INNATA(natural o inespecífica)

1ra línea de defensa contra patógenos

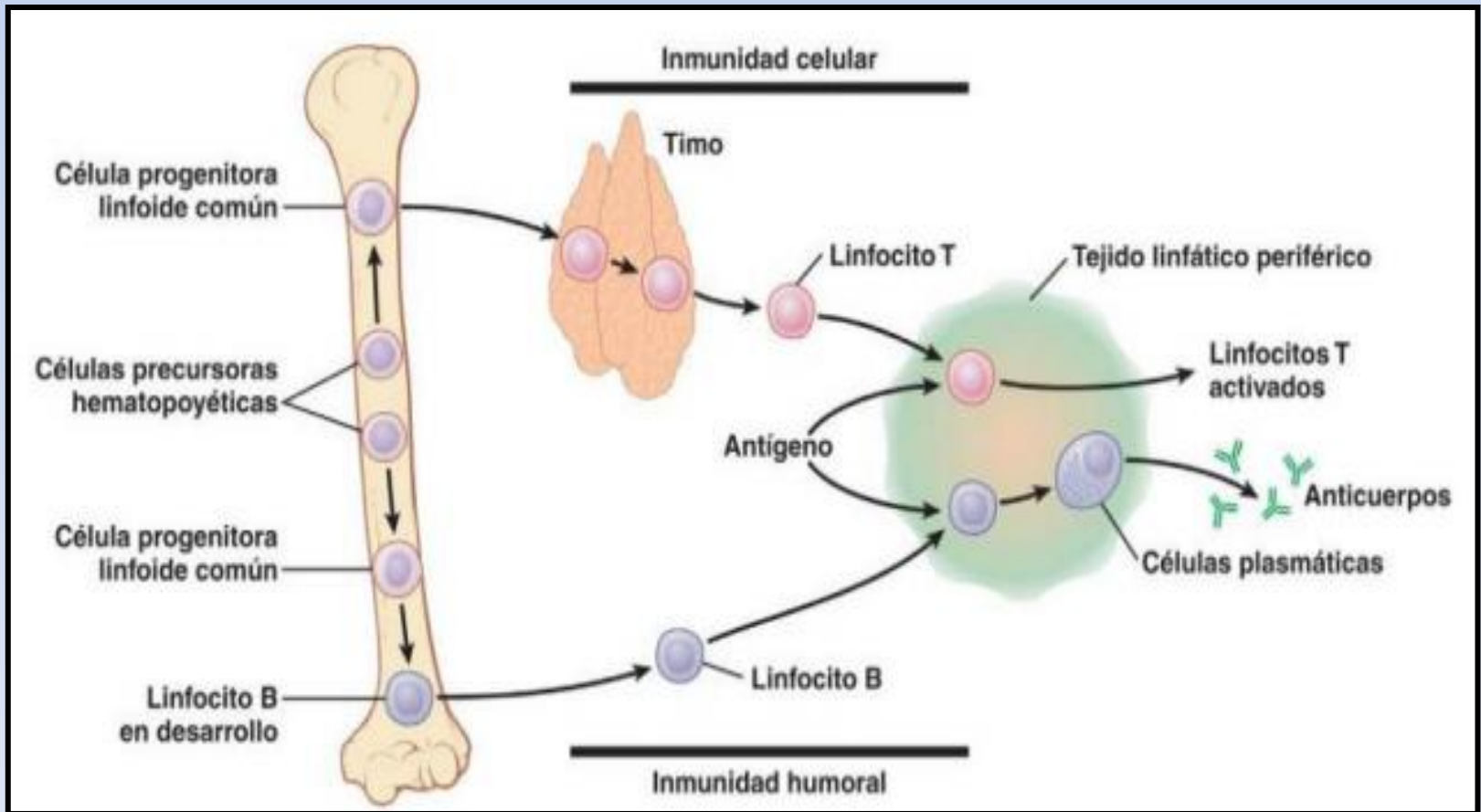
Participan factores solubles, como las citocinas, y proteínas, además de células conocidas como efectoras, entre las que destacan los granulocitos, mastocitos, macrófagos, células dendríticas, células asesinas naturales (células NK del inglés, natural killer) y las células T asesinas naturales (células NKT).

No genera memoria

INMUNE ADAPTATIVA (adquirida o específica)

Genera una memoria de todos los invasores (patógenos) anteriores y cada vez que el mismo patógeno invade nuevamente, el sistema inmune responde a través de células especializadas, como las células T CD4+ y CD8+ (citotóxicas) y las células B productoras de anticuerpos.

Formación de anticuerpos y linfocitos sensibilizados en un ganglio linfático en respuesta a antígenos. Se muestra el origen de los linfocitos del timo (T) y la bolsa (B), que son responsables, respectivamente, de los procesos inmunitarios celulares y humorales.



| | | INNATA | ADAPTATIVA | |
|-----------------|---------------------------|--|---|---|
| CARACTERÍSTICAS | ESPECIFICIDAD | No | Sí | |
| | DIVERSIDAD | Limitada: codificada por la línea germinal | Muy amplia: los receptores son producidos por la recombinación somática de segmentos génicos | |
| | LATENCIA | Minutos | Días | |
| | MEMORIA | No | Sí | |
| | RESPUESTA | Primaria | Primaria y secundaria | |
| COMPONENTES | BARRERAS FÍSICAS/QUÍMICAS | Piel; mucosas; productos químicos antimicrobianos | | Linfocitos presentes en los epitelios; anticuerpos producidos en superficies epiteliales |
| | ELEMENTOS HUMORALES | Lisozima, complemento, interferones, proteínas de fase aguda y citocinas | | Inmunoglobulinas y citocinas |
| | CÉLULAS | Fagocitos (macrófagos, mono- citos, PMN); Células NK | Células presentadoras de antígenos | Linfocitos B y T |
| | RECEPTORES | RRP: receptor de reconocimiento de patrones; TLR: toll-like receptor, scavenger | | Linfocito B: BCR (Ig de superficie) Linfocito T: TCR |

FORMAS DE INMUNIDAD CELULAR

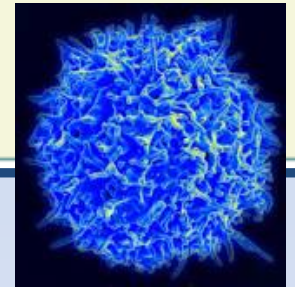
- ✓ **CITOTOXICIDAD CELULAR** (la célula ataca mediante la secreción de sustancias citotóxicas)
- ✓ **FAGOCITOSIS.**

✓ Las principales células encargadas de la inmunidad celular son los **linfocitos T**, aunque también son muy importantes de forma indirecta en la inmunidad humoral.

✓ Las células T, para reconocer antígenos por medio de su TCR, requieren que éstos le sean presentados en el contexto de moléculas HLA por la célula presentadora (es lo que se conoce como restricción de histocompatibilidad)

- TCR/CD3 (TCR1 ó TCR2).
- CD2 (forma rosetas con hematíes).
- CD45 (Ra/Ro).
- CD4/CD8 (Th/Tc casi siempre).
- CD28/CTLA-4.
- HLA-1.
- LFA-1.
- CD40-L.
- R α de IL-2.
- HLA2 (sólo T activadas).
- CD5.
- CD7.

Moléculas de superficie en los linfocitos T.



Subpoblaciones linfocitarias T

Población CD4+ (66 % de los linfocitos T, la mayoría son Th). Sólo reconocen al antígeno cuando les es presentado en conjunción con una molécula de histocompatibilidad de clase II (HLA-D). Al activarse liberan citoquinas capaces de activar la totalidad de las células del sistema inmune (Th, Tc, B, NK, monocitos...).

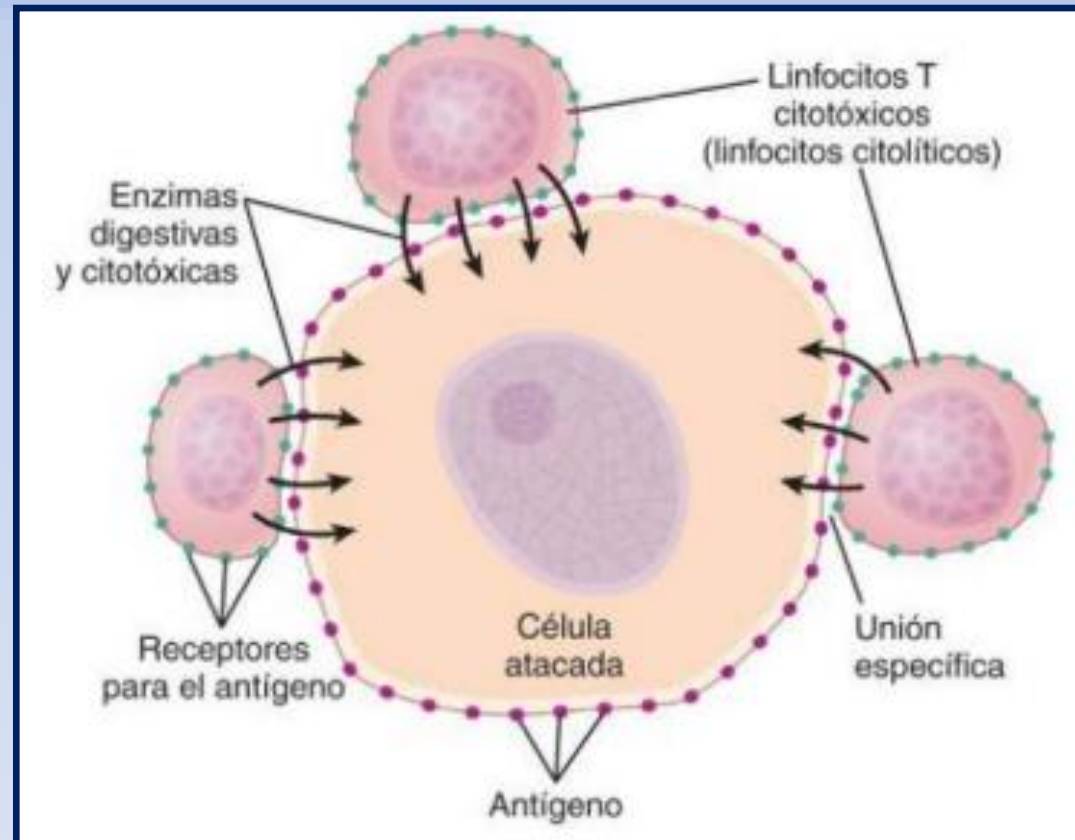


“DIRECTOR DE ORQUESTA”

Población CD8+(Son el 33 % de los linfocitos T.) En la mayoría de los casos son Tc (no siempre). Expresan en la membrana las moléculas CD2, CD3/TCR $\alpha\beta$, CD8. Presentan restricción MHC (HLA) de clase I (sólo reconocen al antígeno cuando les es presentado en conjunción con una molécula de histocompatibilidad de clase I (HLA-A,B,C). Reconocen péptidos citosólicos (endógenos) asociados a moléculas MHC clase I y destruyen a la célula que lo presenta (es la llamada citotoxicidad celular específica de antígeno). Así, por ejemplo, detectan y destruyen células infectadas por virus que presentan antígenos virales en su membrana asociadas a HLA-1. Dentro de sus funciones está la citotoxicidad celular (Tc) y en casos puntuales supresión (Treg). Es posible que también ejercen una regulación negativa de la respuesta inmune.

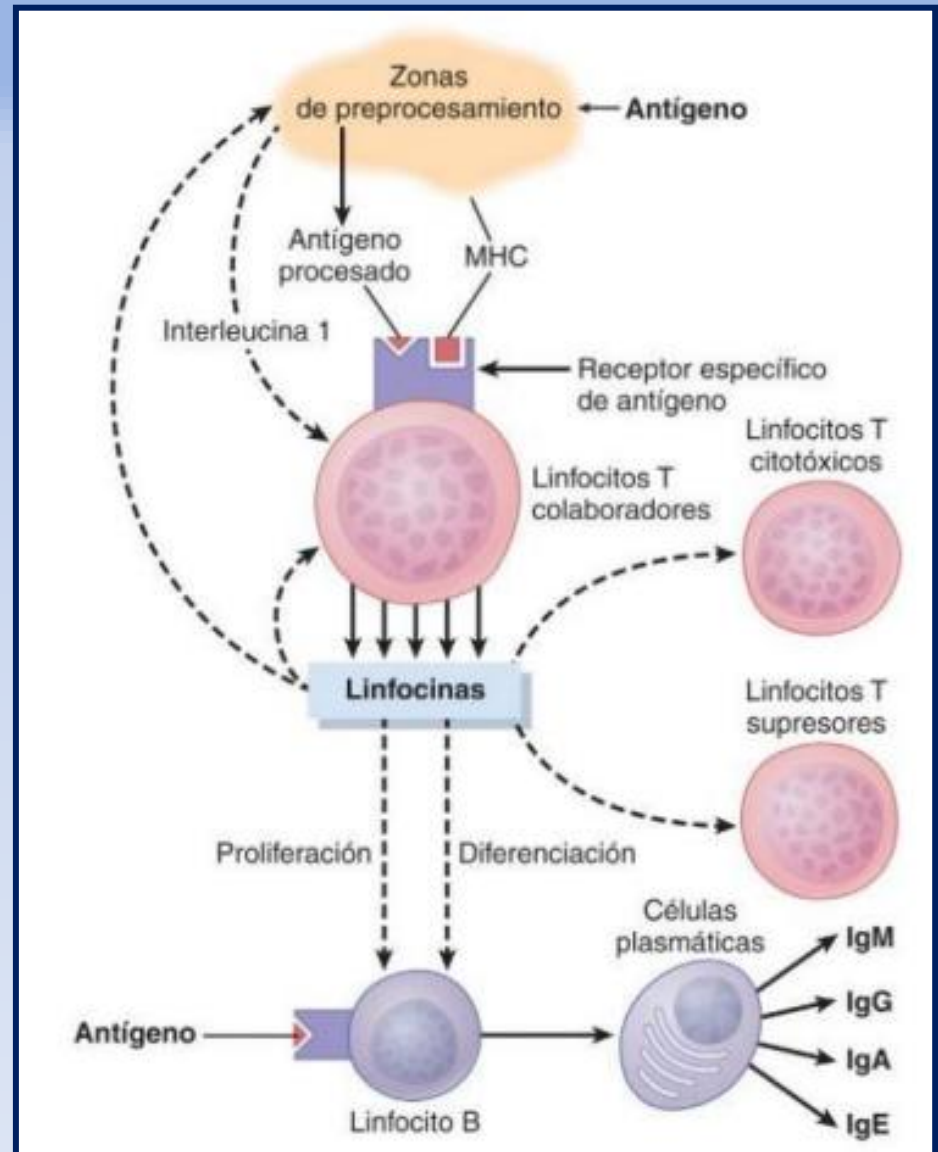
Los linfocitos Th (casi siempre CD4)

- **Células Th1.** Su principal función es la activación de la inmunidad celular (macrófagos y linfocitos Tc) para luchar contra patógenos intracelulares (bacterias intracelulares, virus, protozoos...). También activan la inmunidad humoral no IgE. Segregan IL-2, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF y TNF- β .
- **Células Th2.** Su principal función es la activación de la inmunidad humoral (células B) contra patógenos extracelulares (como helmintos) y alérgenos (IgE). Segregan IL-4 (principal estímulo para producción IgE por células plasmáticas, la cual será reconocida por mastocitos), IL-5 (principal estímulo de eosinófilos), IL-6, IL-10 y IL-13. La diferenciación de las células CD4 "naive" (Th0) a Th2 es facilitada por la IL-4 y IFN- α , y dificultada por el IFN- γ .
- **Células T reguladoras (Th3, Treg):** antiinflamatorias. Son inducidas por células dendríticas inmaduras, mantienen la tolerancia a antígenos y controlan la magnitud y duración de las respuestas inmunes frente a microorganismos. Expresan constitutivamente la cadena α del receptor de IL-2 y producen grandes cantidades de IL-10 y TGF- β . Pueden suprimir tanto respuestas T como B.
- **T helper 17 cells (Th17).** Secretan IL-17. Su papel fisiológico es conferir protección en barreras epiteliales y mucosas (su déficit conduce a infecciones oportunistas). Inducen inflamación y daño tisular en enfermedades autoinmunes .

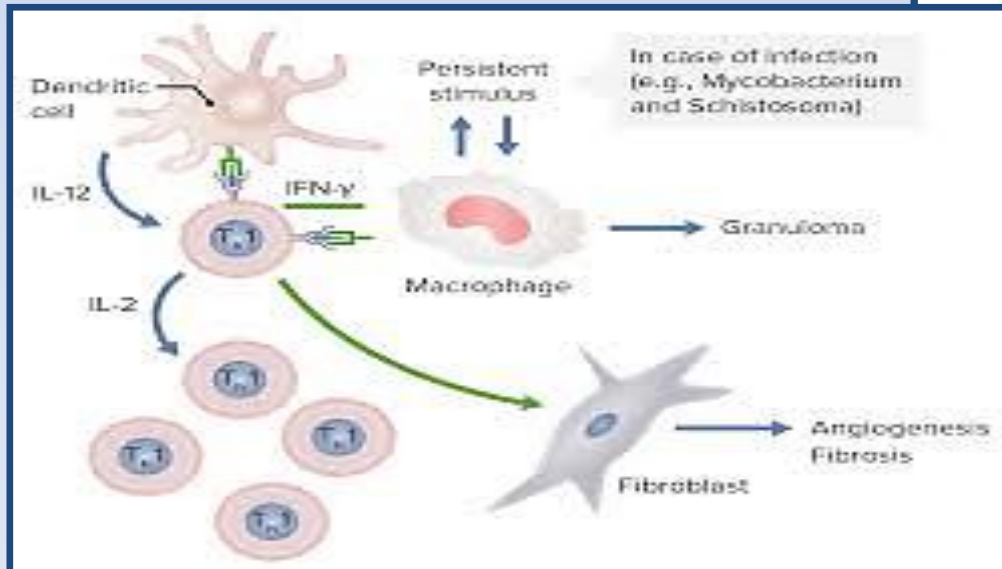
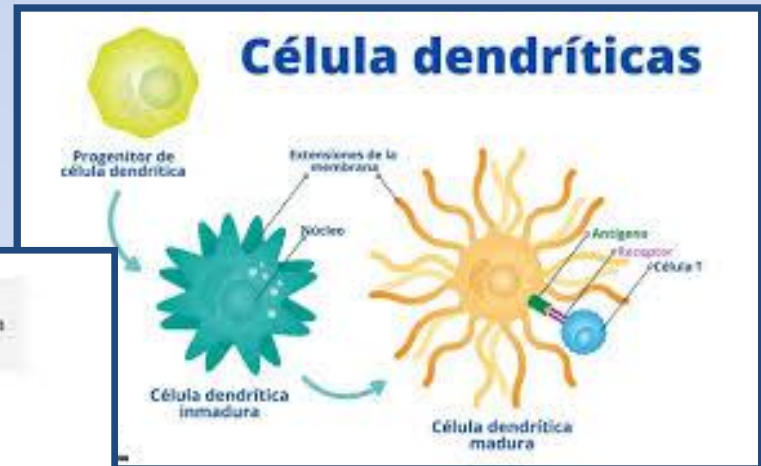


Destrucción directa de una célula invasora por linfocitos sensibilizados (linfocitos T citotóxicos).

Regulación del sistema inmunitario, con énfasis en la función central de los linfocitos T colaboradores. MHC, complejo principal de histocompatibilidad.

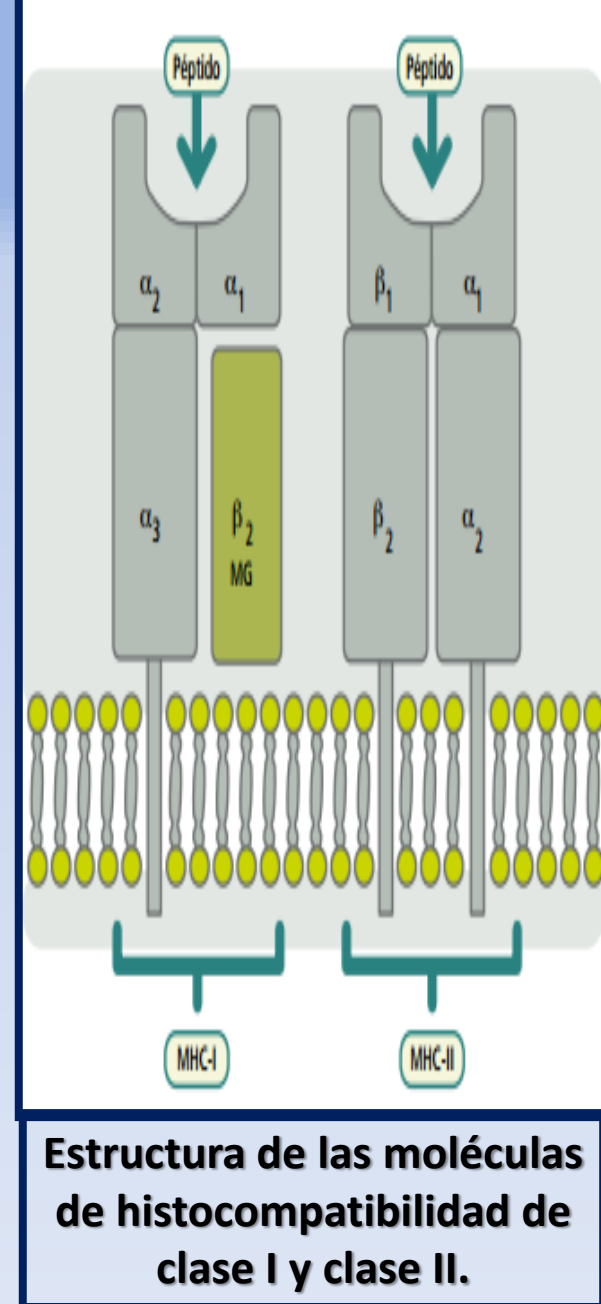


El tipo de respuesta T generado durante una respuesta inmune depende de varios factores, como el patrón molecular asociado a patógenos (PMAP) reconocido inicialmente por las **células dendríticas**, el tipo de células dendríticas que se activan inicialmente y las citocinas producidas. Habitualmente, **las células dendríticas mieloides producen IL-12 y activan respuestas Th1, y las células dendríticas plasmacitoides producen IFN- α activan respuestas Th2.**



HLA (Human Leucitary Antigen)

- ✓ Las proteínas HLA se encuentran en la superficie celular y marcan diferencias antigénicas entre los individuos (aloantígenos).
- ✓ Son fundamentales en la regulación y desarrollo de las respuestas inmunitarias (reconocimiento del antígeno por las células T).
- ✓ Las moléculas de clase I y clase II fijan pequeños péptidos derivados del procesamiento antigénico en el interior celular de manera que éstos puedan ser reconocidos por las células T.
- ✓ También intervienen en el desarrollo de las células T, se asocian a susceptibilidad a algunas enfermedades, y son las principales responsables del rechazo de trasplantes.

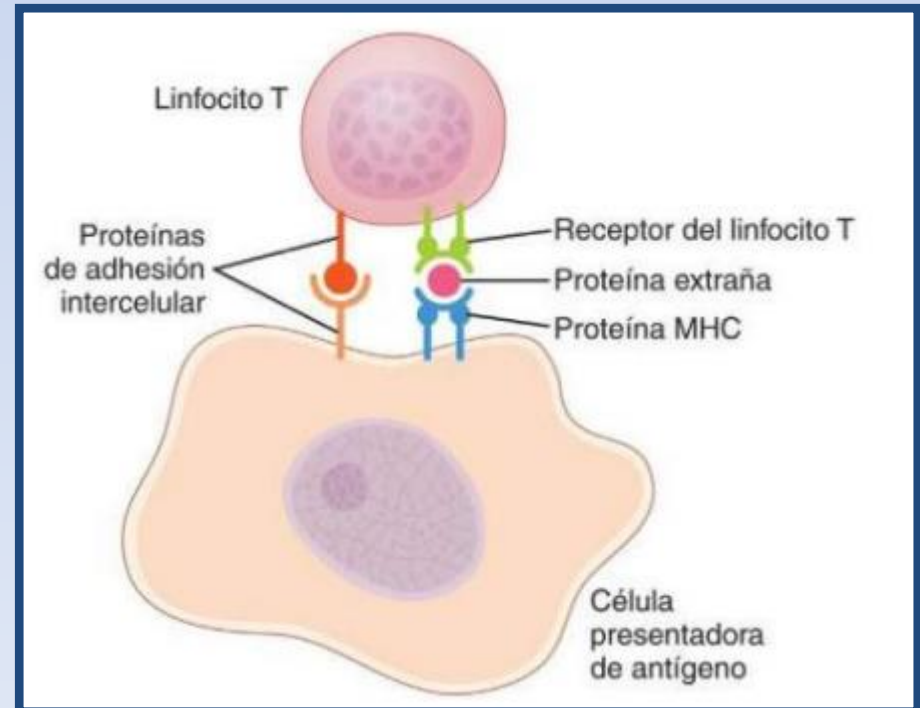


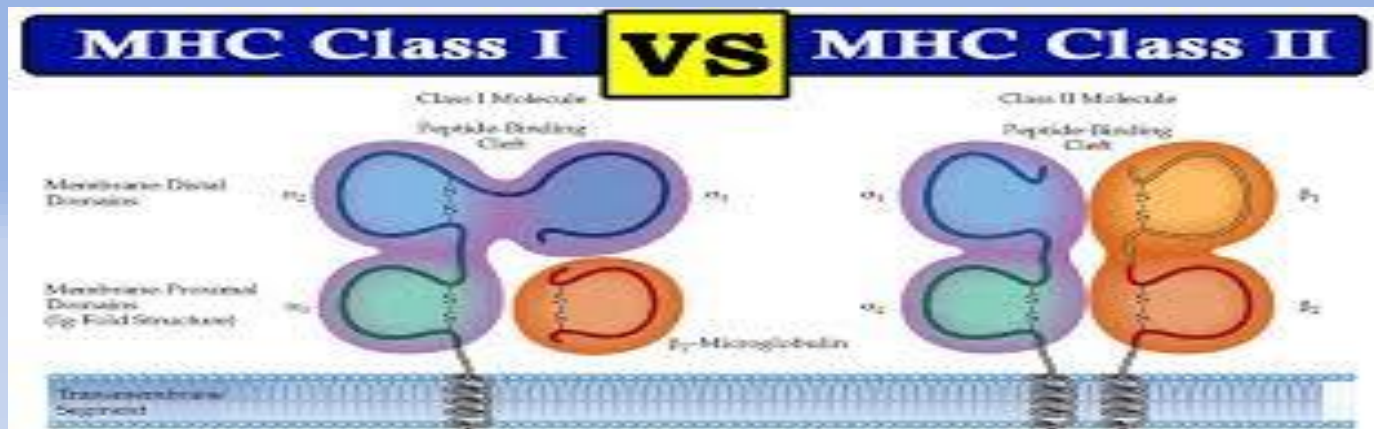
Asociaciones significativas de HLA clase I y clase II con enfermedades

| | ENFERMEDAD | MARCADOR | GEN | ASOCIACIÓN |
|-------------------------------------|---|------------|------------------------|------------|
| ESPONDILO-ARTROPATÍAS- | Espondilitis anquilosante | B27 | B*2702, -04, 05 | ++++ |
| | Síndrome de Reiter | B27 | | ++++ |
| | Uveítis anterior aguda | B27 | | +++ |
| | Artritis reactiva (Yersinia, Salmonella, Shigella, Chlamydia) | B27 | | +++ |
| | Espondilitis psoriásica | B27 | | +++ |
| COLAGENOPATÍAS | Artritis reumatoide | DR4 | DRB*0401, -04, -05 | ++++ |
| | Artritis juvenil, pauciarticular | DR8, DR5 | | ++ |
| | Síndrome de Sjögren | DR3 | | ++ |
| | Lupus eritematoso sistémico (japoneses) | DR2 | | ++ |
| | Lupus eritematoso sistémico (Caucásicos) | DR3 | | ++ |
| AUTOINMUNES INTESTINALES Y CUTÁNEAS | Enfermedad celíaca | DQ2 o DQ8 | DQA1*0501 DQB1*0201 | +++ |
| | Dermatitis herpetiforme | DR3 | | +++ |
| | Pénfigo vulgar | DR4 DR6 | DRB1*0402 DQB1*0303 | +++ |
| | Hepatitis crónica activa | DR3 | | ++ |
| | Psoriasis | Cw6 | | ++ |

| | ENFERMEDAD | MARCADOR | GEN | ASOCIACIÓN |
|-----------------------------|--|-----------|------------------------|------------|
| AUTOINMUNES ENDOCRINAS | Diabetes mellitus tipo 1 | DR4 | DQB1*0302 | +++ |
| | | DR3 | | ++ |
| | | DR3/DR4 | DQB1*0302 | ++++ |
| | | DR2 | DQB1*0602 | ■ |
| | Insuficiencia suprarrenal | DR3 | | ++ |
| Hipertiroidismo (Graves) | B8 DR3 | | + | |
| Hipertiroidismo (japoneses) | B35 | | + | |
| AUTOINMUNES NEUROLÓGICAS | Esclerosis múltiple | DR2 | DRB1*1501 DRB5*0101 | ++ |
| | Mastocitosis grave | B8 DR3 | | + |
| | Narcolepsia | DR2 | | ++++ |
| OTRAS | Hiperplasia suprarrenal congénita | B47 | 21OH (Cyp21B) | +++ |
| | Enfermedad de Behçet | B51 | | ++ |
| | Síndrome de Goodpasture (anti-MBG) | DR2 | | ++ |
| | Reacción de hipersensibilidad a abacavir | | HLA-B*5701 | |

- ✓ La activación de los linfocitos T exige la interacción de los receptores del linfocito T con un antígeno (proteína extraña) que es transportado a la superficie de la célula presentadora de antígeno mediante el complejo principal de histocompatibilidad (MHC).
- ✓ Las proteínas de adhesión intercelular capacitan al linfocito T para unirse a la célula presentadora de antígeno.





Las moléculas de histocompatibilidad son:

- Poligénicas. Las moléculas de HLA se encuentran en múltiples genes.
- Polimórficas. Para cada gen del HLA existen numerosas variantes o alotipos.
- Codominantes. Cada persona expresa todos los alelos del MCH heredados tanto de la madre como del padre.
- Herencia en haplotipos. Existen combinaciones de alelos de estos genes que casi siempre se heredan juntos, en bloque (el DQ2 en la mayoría de los casos se hereda con DR3)

Otras formas de reconocimiento de Ag por las células T.

- ✓ Reconocimiento de Ag-CD1: los antígenos lipídicos bacterianos no son presentados en el contexto de moléculas MHC-I o -II, sino en el contexto de moléculas CD1 (moléculas emparentadas con el MHC).
- ✓ Superantígenos: En ocasiones se pierde la restricción de histocompatibilidad. Son moléculas de naturaleza proteica/glicoproteica, que se unen directamente, sin necesidad de procesamiento previo.
- ✓ Mitógenos policlonales: concavalina A, fitohemaglutinina o PHA, fitoloca o mitógeno pokeweed o PWK; este último también activa a los linfocitos B).

APOPTOSIS.

Muerte celular programada

- ✓ Para eliminar células infectadas por microorganismos.
- ✓ Para eliminar células con ADN dañado.
- ✓ Para eliminar células inmunitarias activadas que ya no son necesarias.
- ✓ Se produce por la activación de una cascada de proteasas intracelulares (caspasas) que se activan sucesivamente y la liberación de moléculas desde la mitocondria.

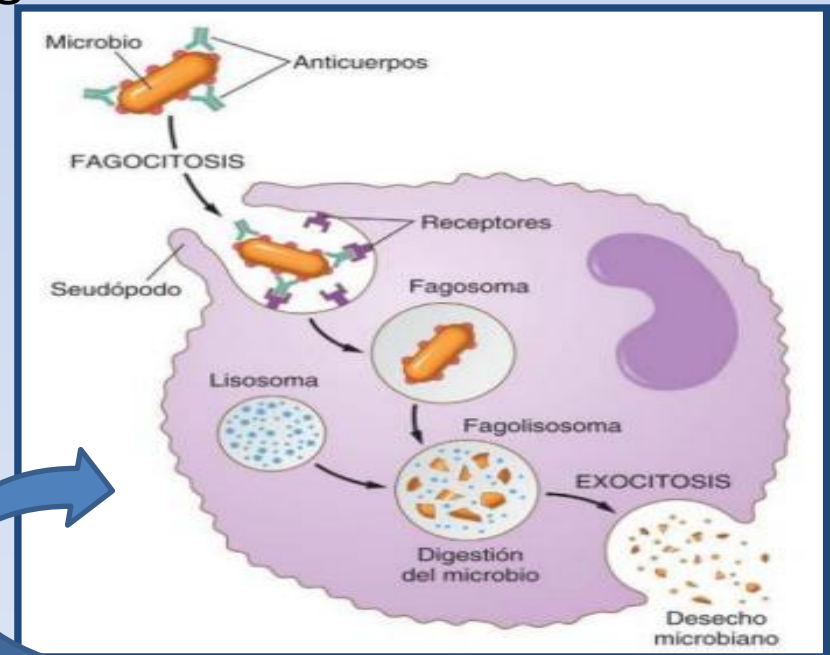
Ocurre por 2 vías de señalización que convergen a nivel de la activación de la caspasa-3.

- ✓ **VÍA EXTRÍNSECA:** “receptores letales” .
- ✓ **VÍA INTRÍNSECA :** Depende de la participación de la mitocondria

La familia más amplia de “receptores letales” (death receptors) es la familia del receptor de TNF (TNF-R): TNF-R1, TNF-R2, Fas (CD95), receptor letal 3 (DR3), receptor letal 4 (TRAIL-R1), y receptor letal 5 (TRAIL-R2, DR5). Sus ligandos pertenecen todo a la familia del TNF- α .

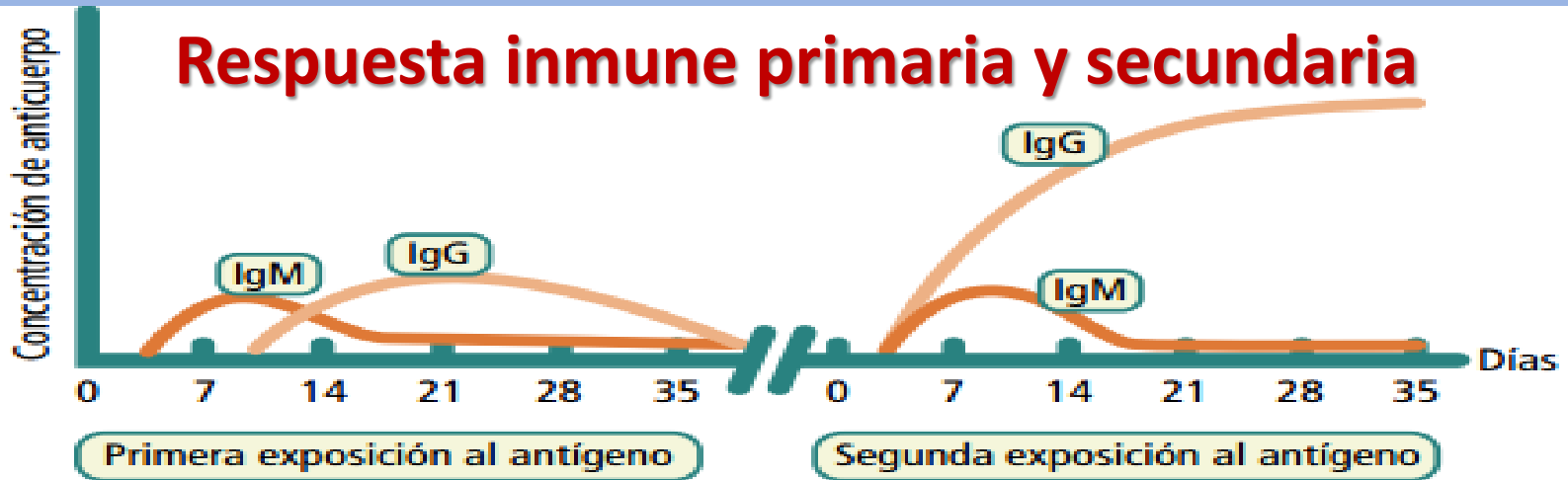
✓ Los monocitos-macrófagos forman la primera línea de defensa inmune innata (por medio de la **fagocitosis** y la liberación de citoquinas actúan antes que la inmunidad adaptativa). Sin embargo, en una segunda fase, también desempeñan un importante papel inductor de respuestas inmunes adaptativas mediante la presentación de antígeno.

✓ El clásico sistema retículo-endotelial, también llamado sistema fagocítico-mononuclear, se compone de los macrófagos, de los neutrófilos y de las células endoteliales.



Fagocitosis de patógenos por un macrófago.

Respuesta inmune primaria y secundaria



Los anticuerpos específicos tardan más tiempo en detectarse en el suero (fase de latencia 7-10 días o más) y son de menor afinidad. Los títulos de anticuerpos ascienden ligeramente durante varias semanas, para finalmente declinar y casi desaparecer. El primer isotipo en aparecer es IgM, que predomina relativamente sobre los otros isotipos (IgG, IgA...).

Hay una respuesta de anticuerpos más rápida (fase de latencia 3-5 días) y se alcanzan títulos mucho más elevados. La cantidad de IgM producida es similar a la de la respuesta primaria, pero se producen cantidades mucho mayores de IgG (y otros isotipos -IgA, y a veces IgE-), que alcanzan títulos muy elevados y persisten durante mucho más tiempo.

***En algunas enfermedades infecciosas (ej. Infección por SARS CoV2) aumentan su probabilidad de detección en pruebas de laboratorio en función de la presencia o ausencia de síntomas (valor preprueba).**

Características de los distintos isotipos de Inmunoglobulinas

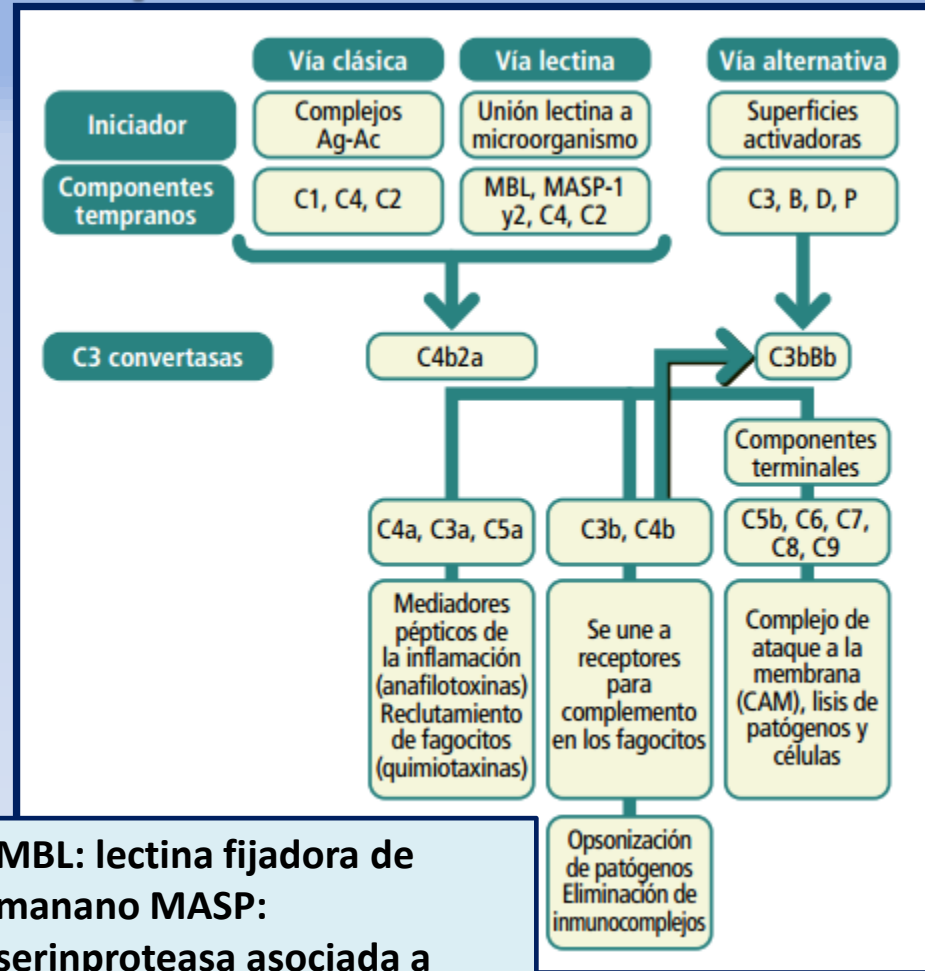
| | G | A | M | D | E |
|-----------------------------|--|---|--|---|--|
| % EN SANGRE (MG/DL) | 75 % (800-1500) | 15 % (100-400) | 10 % (15-250) | <1 % (1-5) | <1 % (1-5) |
| VIDA MEDIA | 21 días | 6 días | 5 días | <5 días | <5 días |
| ESTRUCTURA | Monomérica | Dimérica (20 %, en secreciones) | Pentamérica | Monomérica | Monomérica |
| OTRAS LOCALIZACIONES | Secreciones internas | Secreciones externas y mucosas (leche materna) | No atraviesa activamente las membranas biológicas (intravascular) | | |
| SUBCLASES | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| FUNCIONES ESPECIALES | <ul style="list-style-type: none"> - Único que atraviesa la placenta. - Opcionización y CCDA (Mo-MO, Neu, Bas, NK, B). - Respuesta secundaria. - Fija complemento. | <ul style="list-style-type: none"> - Antivírica. - Bloqueo de alérgenos en mucosas. | <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta primaria. - Fija complemento (máxima eficacia). - BCR. | <ul style="list-style-type: none"> - BCR. - Única en la que predomina lambda sobre kappa. | <ul style="list-style-type: none"> - Defensa contra helmintos. - Reacciones alérgicas (RHS 1). |

El sistema del complemento

Se encuadra dentro de la inmunidad innata (su respuesta siempre es la misma, no se incrementa con la inmunización o exposiciones previas)

Funciones:

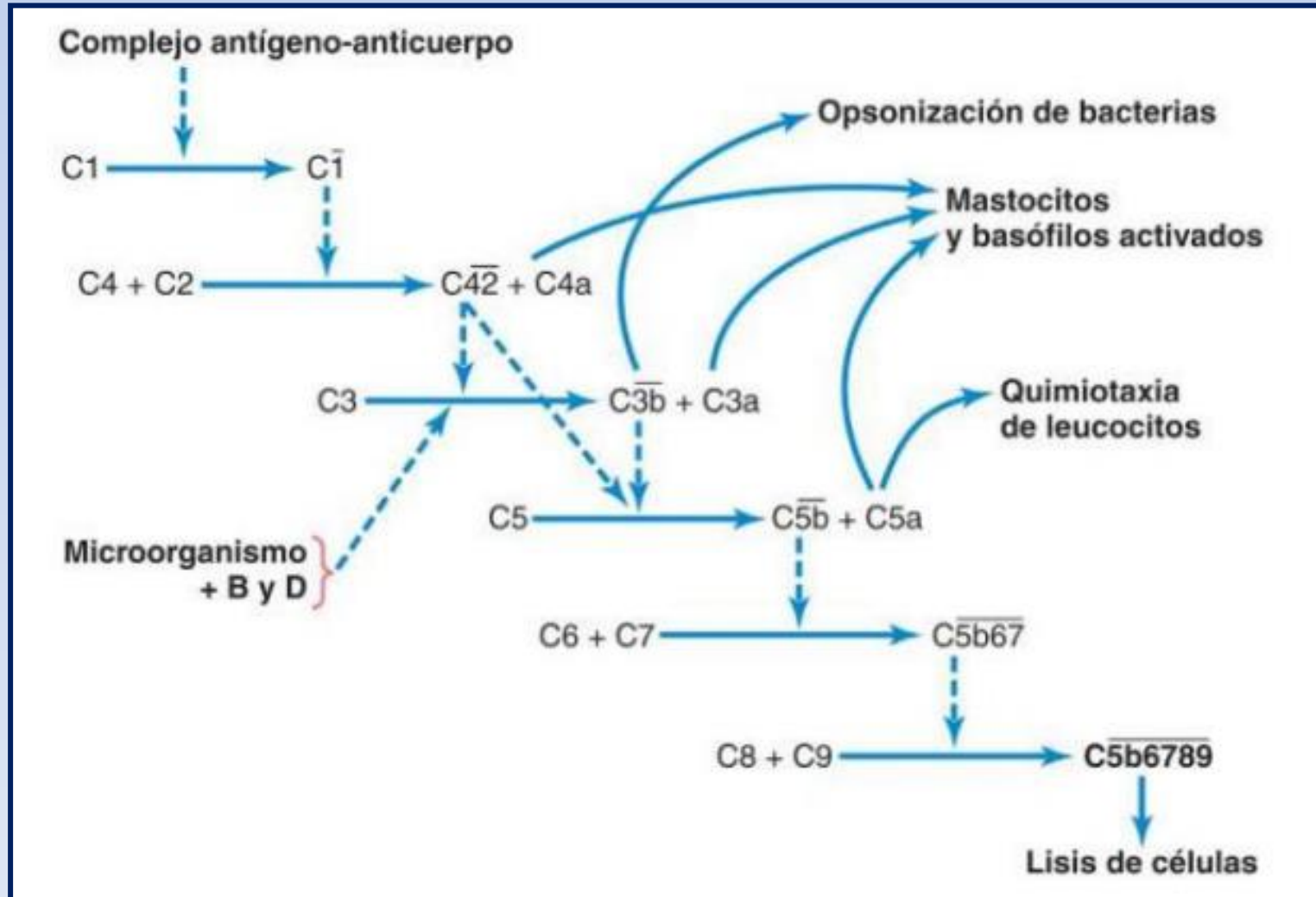
- Defensa frente a microorganismos. Histólisis por rotura de membranas celulares (CAM).
- Opsonización-fagocitosis (C3b/C4b y sus Rc en macrófagos).
- Anafilotoxinas (C5a>C3a, C4a con Rc en Mas/bas).
- Quimiotaxinas (C5a que atrae Neu).
- Eliminación de IC (gracias a vía clásica y a C3B). **Su alteración puede condicionar patologías importantes como Síndrome Hemolítico Urémico.**



MBL: lectina fijadora de manano MASP: serinproteasa asociada a MBL. Los isotipos capaces de activar la vía clásica del complemento son IgG e IgM.

El “marcaje” de un microorganismo por moléculas para las cuales las células citotóxicas o fagocíticas tiene receptores, y servirá de señal para atacarlo o fagocitarlo.

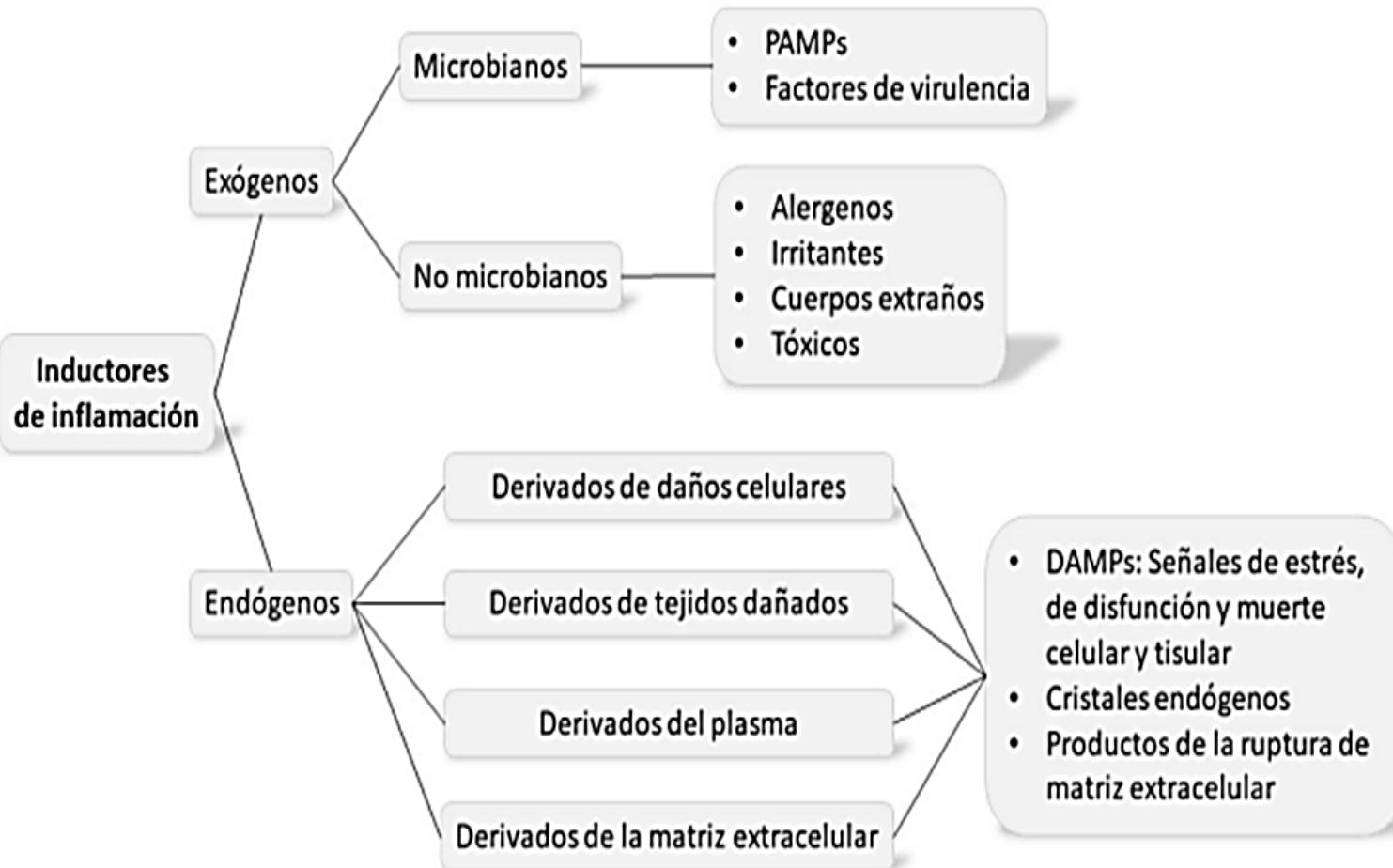
Cascada de reacciones durante la activación de la vía clásica del complemento.





Etapas de la respuesta inflamatoria y mediadores que participan. Su relación con procesos fisiopatológicos.

Inductores de la inflamación



Principales receptores de reconocimiento de patrones (RRP) del sistema inmune innato.

RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATRONES DE SOLUBLES

| | EJEMPLOS | LIGANDO PAMP | FUNCIÓN |
|--------------------|--|--|---|
| PENTRAXINAS | PCR, Amiloide P | Fosfatidiletanolamina | Activa complemento (unión a C1q) y fagocitosis (unión a RfC1gG). Componente del amiloide |
| COLECTINAS | Lecitina unida a manosa y proteínas SP-A y SP-D del surfactante pulmonar | Carbohidratos con manosa y fructosa terminal. Estructuras microbianas. | Microbicida y activador del complemento |
| FICOLINAS | Ficolina | Componente de la pared celular de las bacterias gram positivas y N-Acetilglucosamina | Complemento (vía de las lectinas) |

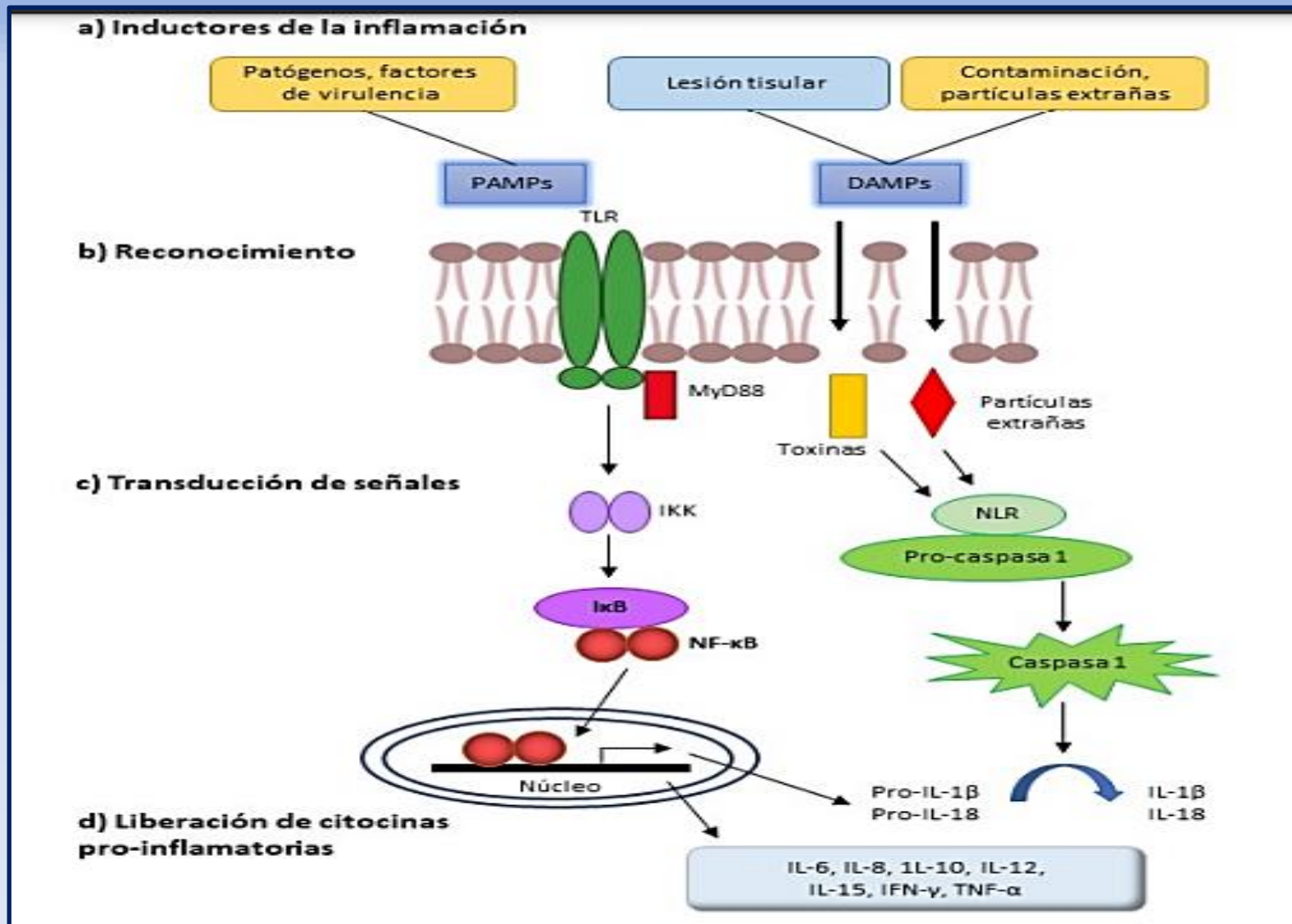
RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATRONES DE MEMBRANA

| | EJEMPLOS | LIGANDO PAMP | LOCALIZACIÓN |
|------------------------------|---|--|--|
| RECEPTORES TIPO TOLL | TLR del 1 al 9 | Lipolisacaridos | En la membrana de células dendríticas, linfocitos B y Células Endoteliales |
| RECEPTORES SCAVENGERS | CD36 | Diacilgliceridos microbianos | Membrana Plasmáticas de los fagocitos |
| OTROS | Receptores NOD, N-formyl, de Manosa, tipo-RIG | RNA viral, superficie microbiana, glucanos de los hongos | Membrana Plasmáticas de los fagocitos |

Principales citocinas

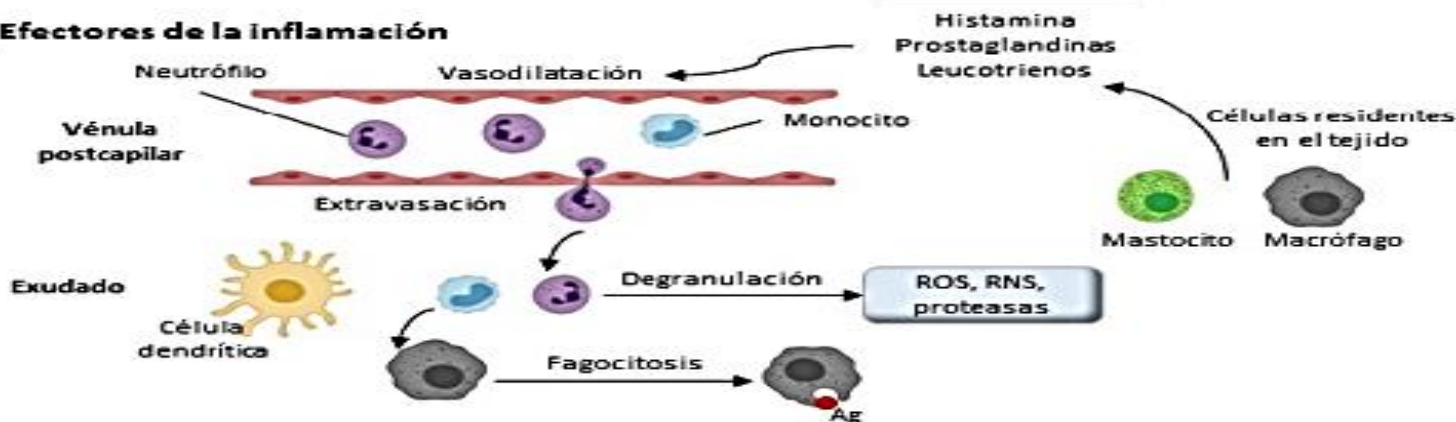
| PRINCIPALES INTER-LEUKINAS | ORIGEN | ACCIONES |
|---|--|---|
| IL-1 | Macrófagos, muchos otros tipos celulares | Múltiples acciones. Fiebre. Inflamación. Síntesis proteínas fase aguda. |
| TNF- α (Factor de necrosis tumoral-alfa) | Macrófagos, células NK, células T | Citotoxicidad células tumorales, fiebre , inflamación, síntesis proteínas fase aguda, patogenia del shock séptico y caquexia |
| IL-2 | Células T (Th0, Th1) | Activación, proliferación y diferenciación de células T |
| IF-γ (interferón-gamma) | Células T (Th1, CD8), células NK | Activación de macrófagos, induce diferenciación célula T CD4 a Th1 |
| IL-3 | Células T, células epiteliales del timo | Hematopoyesis |
| G-CSF, GM-CSF | Células T, macrófagos | Hematopoyesis, granulocitos y monocitosis |
| IL-4 | Células T (Th2), mastocitos | Proliferación células B, síntesis de IgE |
| IL-5 | Células T (Th2), mastocitos | Proliferación y diferenciación de células B, proliferación eosinófilos |
| IL-4 | Células T (Th2), mastocitos | Proliferación células B, síntesis de IgE |
| IL-5 | Células T (Th2), mastocitos | Proliferación y diferenciación de células B, proliferación eosinófilos |
| IL-6 | Macrófagos | Fiebre . Inflamación. Síntesis proteínas fase aguda |
| IL-7 | Estroma médula ósea | Hematopoyesis, precursores linfoides |
| IL-8 | Macrófagos, otras | Quimiotaxis neutrófilos y células T |
| IL-9 | Células T | Potencia actividad de mastocitos |
| IL-10 | Células T (Th2 y Th3) y macrófagos | Supresor de función macrofágica |
| IL-11 | Fibroblastos estroma médula ósea | Acción sinérgica con IL-3 y IL-4 en hematopoyesis |
| IL-12 | Células B, macrófagos | Activación células NK, induce diferenciación célula T CD4 a Th1 |
| IL-13 | Células T | Crecimiento y diferenciación de células B, inhibe producción macrofágica de citocinas |

Elementos inmunológicos y fisiológicos que participan en la cascada de la inflamación

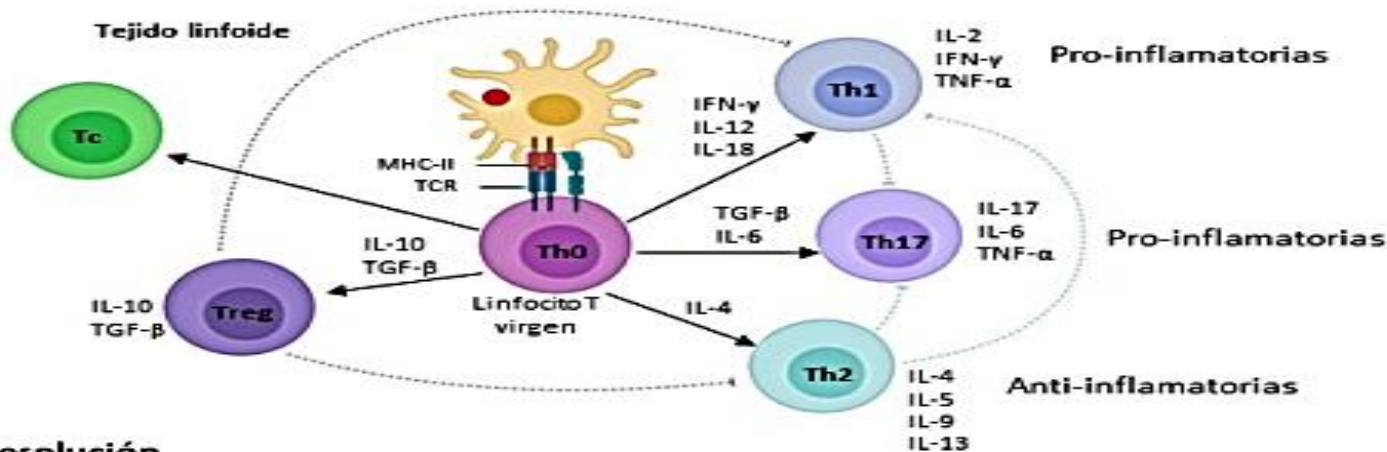


Elementos inmunológicos y fisiológicos que participan en la cascada de la inflamación

e) Efectores de la inflamación



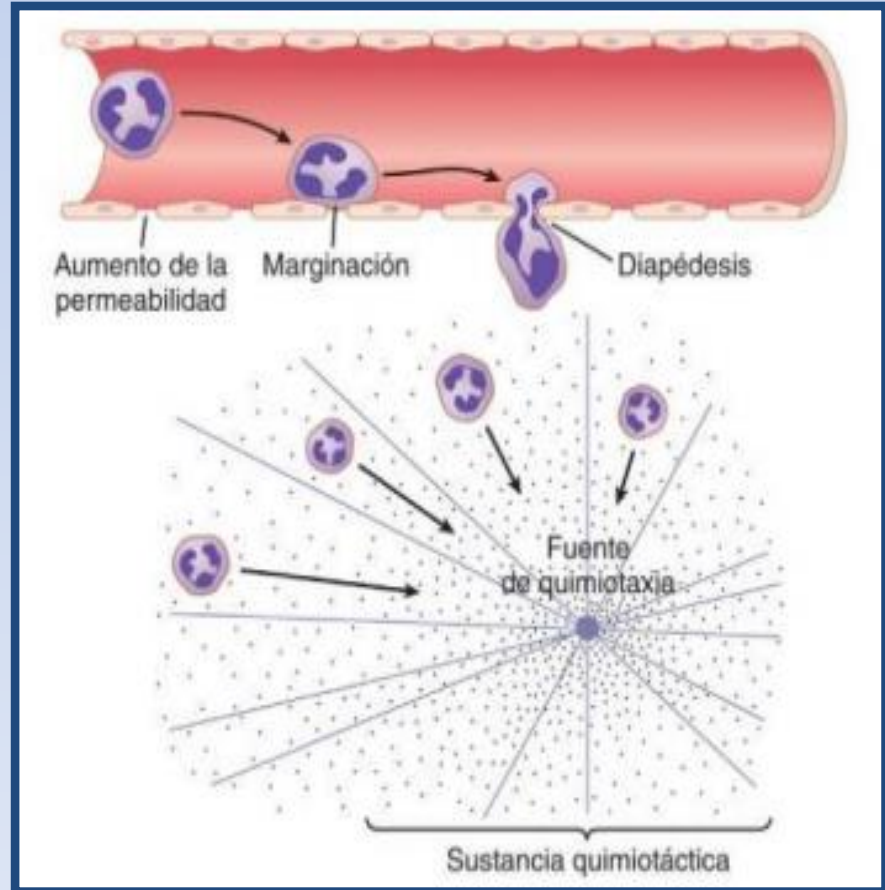
f) Polarización de la inflamación



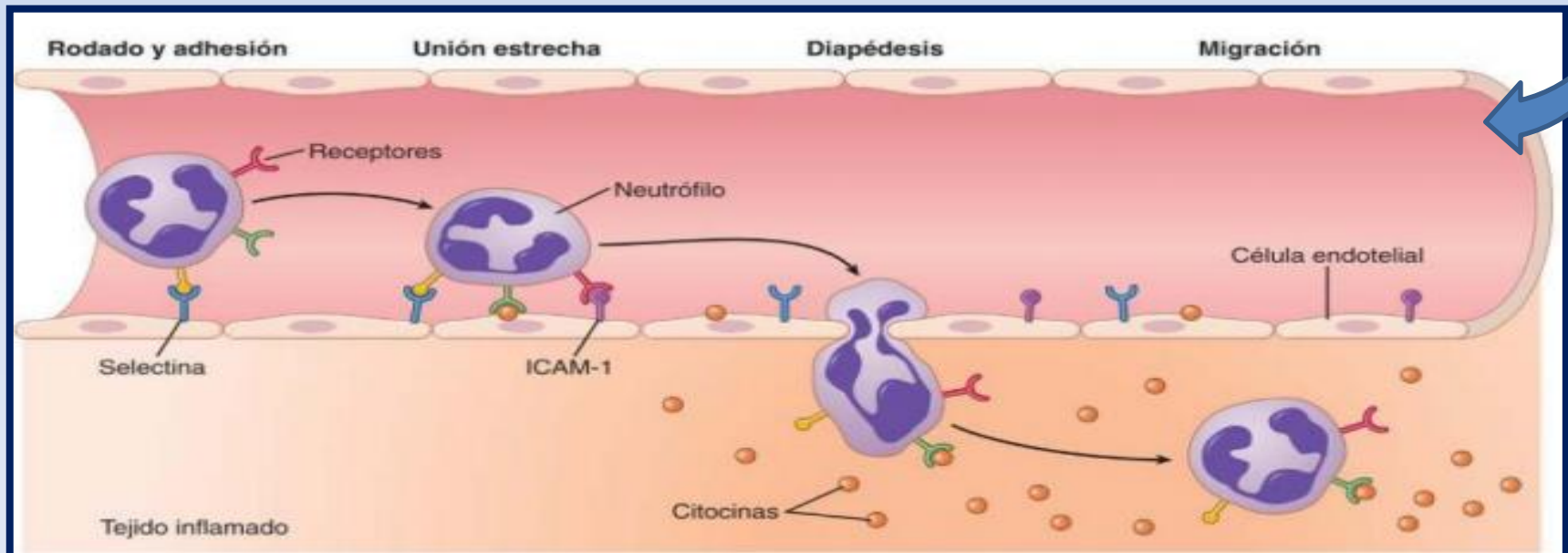
g) Resolución



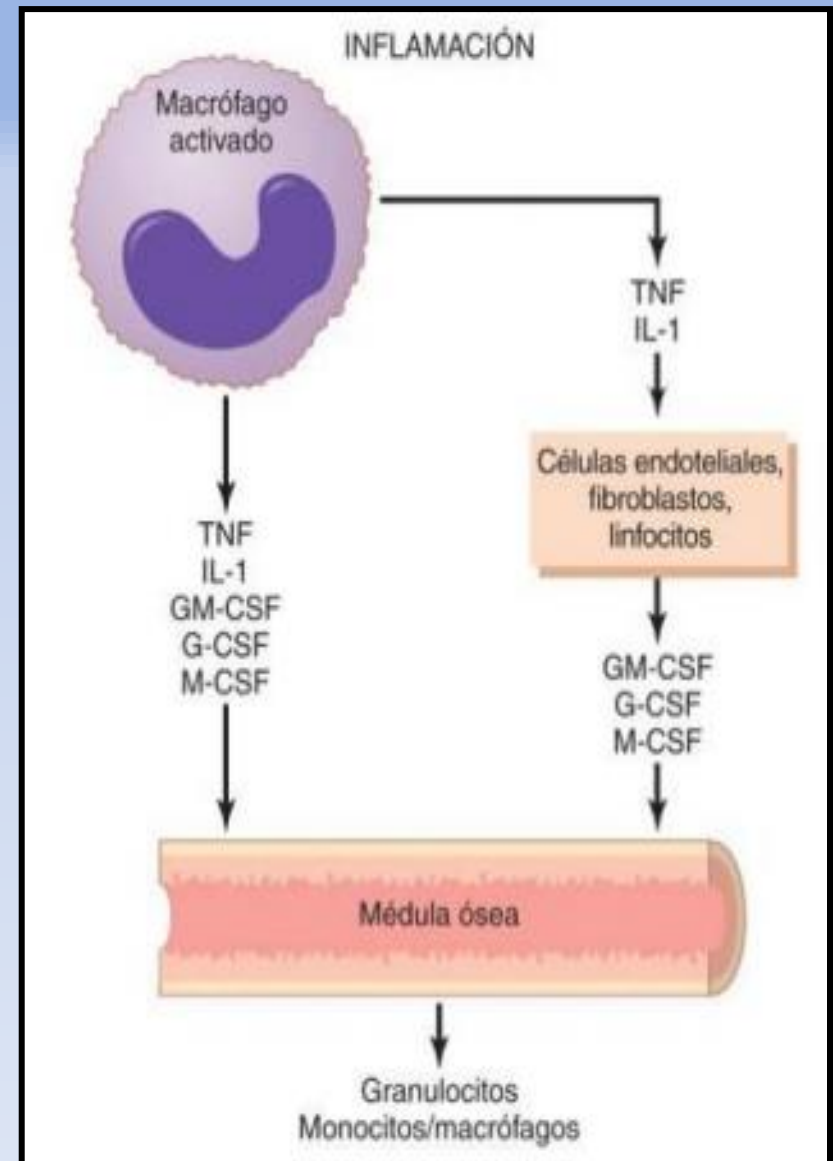
Movimiento de los neutrófilos por diapédesis o extravasación a través de los poros capilares y por quimiotaxis hacia la zona de lesión tisular

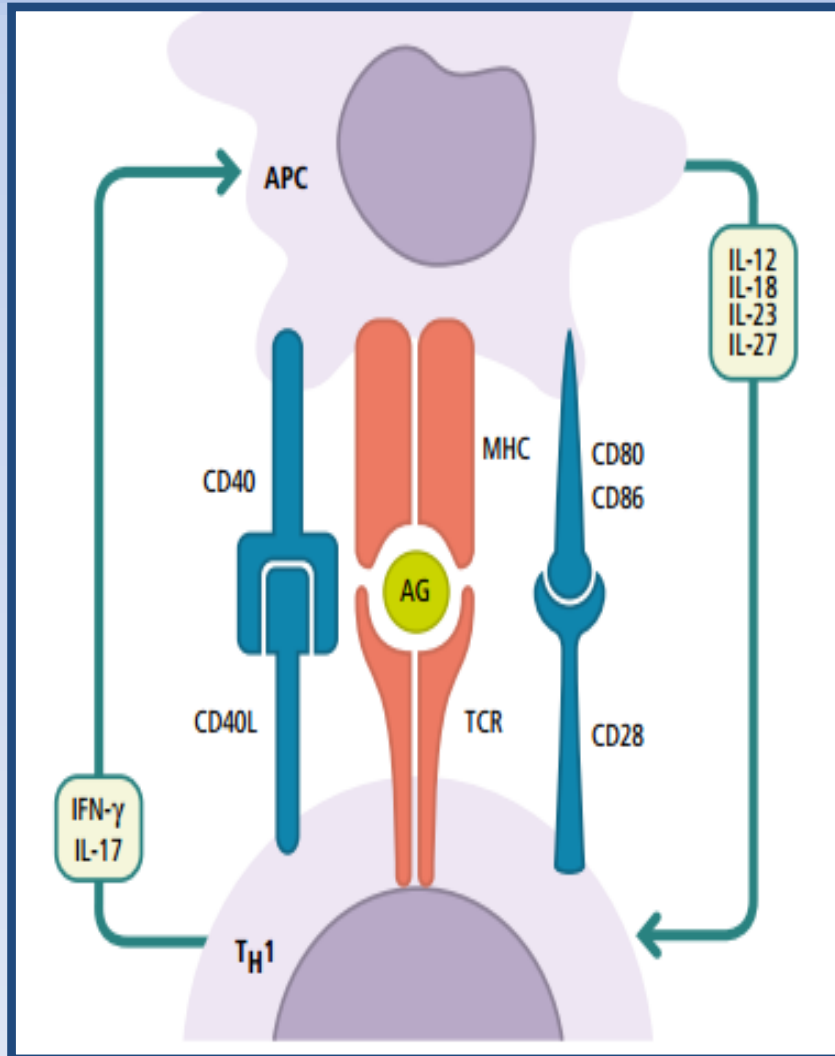


Migración de neutrófilos de la sangre al tejido inflamado. Las citocinas y otros productos bioquímicos del tejido inflamado provocan un aumento de la expresión de selectinas y molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en la superficie de las células endoteliales. El neutrófilo migra a través de la pared del vaso por diapédesis o extravasación hacia el lugar de la lesión tisular



Control de la producción de granulocitos y monocitos-macrófagos en la médula ósea en respuesta a múltiples factores de crecimiento liberados por los macrófagos activados en un tejido inflamado. G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; IL-1, interleucina 1; M-CSF, factor estimulador de colonias de monocitos; TNF, factor de necrosis tumoral.





Sinapsis Inmunitaria.

Primera, Segunda y Tercera señal. Señales coestimuladoras. En primer paso de esta sinapsis es el reconocimiento por el TCR/CD3 del MHC-I o -II con el péptido antigénico.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vanin-Cedeño CV, Suárez-Guerra J. Plasticidad inmunológica de células dendríticas, macrófagos y linfocitos T: implicación clínica. [Ponencia en evento Cibamanz2021.Granma, Cuba]. 2021 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/754/494>
2. de León-Esperón LM, Llorente-Alvarez F, Díaz-Navarro O, Soto-Febles C, Lanio ME, Álvarez C. Molecular mechanisms underlying Immunogenic Cell Death: Overview on damage-associated molecular patterns and the stress of the endoplasmic reticulum. *Biotecnol Apl.* 2021[citado 2024 Mar 16];38(3):3101-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/biotecapl/ba-2021/ba213a.pdf>
4. Inmunidad adaptativa: celular y humoral. *Mi sistema inmune.*2021. [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://www.misistemainmune.es/inmunologia/componentes/inmunidad-adaptativa-celular-y-humoral>
5. Dartiguelongue JB. Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la tormenta. *Arch Argent Pediatr,* 2020[citado 2024 Mar 16]; 118(6):e527-e535. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e527>
6. Salazar P, Muñoz N, Tene D, Pedreáñez A. Mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria asociada al consumo de productos finales de glicación avanzada de origen dietético. *Avances en Biomedicina.* 2023 [citado 2024 Mar 16];12(1): 21-36. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9061203.pdf>
7. López Vanegas NC, Calderón Salinas JV. La respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo. *Revista de Educación Bioquímica (REB).* 2020[citado 2024 Mar 16];39(3):71-82. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2020/reb203b.pdf>
8. Sarkis AS, Stéphan F. Sistema inmunitario cutáneo. *EMC- Dermatología.* 2022[citado 2024 Mar 16]; 56(3): 1-10. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(22\)46752-5](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(22)46752-5)
9. Megha KB, Joseph X, Akhil V, Mohanan PV. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology.* 2021[citado 2024 Mar 16]; 91:153712. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712>



10. Luzardo LM, Acosta Castro Y, Serrano Jaime L. Estrategias basadas en el receptor de antígeno quimérico de las células NK para el tratamiento del cáncer. Arch Hosp Univ "Gen Calixto García". 2023[citado 2024 Mar 16];11(3):562-73. Acceso: 00/mes/2023. Disponible en:<https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/1182>
11. Arango Prado MC, Villegas Valverde CA, Soto Ardeiro P, Torres López, G, Morejón Morales A, Faxas García ME. Characterization of peripheral blood lymphocytes immunophenotype in cancer patients. Rev Cub Hematol, Inmunol Hemot. 2020[citado 2024 Mar 16];36(2): 11-49. Disponible en:
<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/rt/printerFriendly/1187/1024>
14. Torres A. Identificación proteómica de patrones moleculares asociados a daño durante la progresión clínica de la periodontitis [Tesis. Santiago, Chile: Universidad de Chile - Facultad de Odontología]. 2021 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en:
<https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/189309>
16. Mahaling B, Low SW, Beck M, Kumar D, Ahmed S, Connor TB, et al. Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Retinal Disorders. International journal of molecular sciences. 2022[citado 2024 Mar 16];23(5): 2591. Disponible en:
<https://doi.org/10.3390/ijms23052591>
17. Zaru R. Receptores que reconocen patrones (PRRs). British Society for Immunology. 2024 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/receptors-molecules/receptores-que-reconocen-patrones-prrs>
18. Hernández-Moreno V, Herrera-Martínez M, Sáez-Escandón K. Respuesta inmune y susceptibilidad genética en las infecciones por Staphylococcus aureus. Rev Cub Hematol, Inmunol Hemot. 2023 [citado 15 Mar 2024]; 39 (1). Disponible en:
<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1879>
19. Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, et al. Respuesta inmunoinflamatoria en la Covid-19. Barcelona: Médica Panamericana; 2021 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en:
https://seciss.facmed.unam.mx/wpcontent/uploads/2021/01/1_4936247548705767702.pdf



20. Shah K, Al-Haidari A, Sun J, Kazi JU. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021[citado 2024 Mar 16]; 6:412. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00823-w>
21. López-Vanegas NC, Hernández G, Maldonado-Vega M, Calderón-Salinas JV. Leukocyte apoptosis, TNF- α concentration and oxidative damage in lead exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 391:114901. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004562/>
22. Bektas A, Schurman SH, Gonzalez-Freire M, Dunn CA, Singh AK, Macian F, et al. Age-associated changes in human CD4+ T cells point to mitochondrial dysfunction consequent to impaired autophagy. *Aging*. 2019 [citado 2024 Mar 16]; 11(21):9234–9263. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.102438>
23. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas [Narrative review of the immune response against coronavirus: An overview, applicability for SARS-COV-2, and therapeutic implications]. *Anales de pediatría*, 2020[citado 2024 Mar 16];93(1):60.e1–60.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>
24. Chiunti-Andrade P, Gallardo-Hernández CA, González-Herrera SL. Desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias [Development of autoimmunity in patients with primary immunodeficiencies]. *Rev med Inst Mex Seg Soc*. 2023 [citado 2024 Mar 16];61(2): 189–195. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10395887/>
25. Bachanova V, Perales MA, Abramson JS. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: A perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. *Bloodreviews*. 2020 [citado 2024 Mar 16];40: 100640. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100640>
26. Patricio P, Paiva JA, Borrego LM. Immune Response in Bacterial and Candida Sepsis. *European journal of microbiology & immunology*. 2019 [citado 2024 Mar 16]; 9(4): 105–113. Disponible en: <https://doi.org/10.1556/1886.2019.00011>
27. Gross-Ochoa V, Monet-Álvarez D, Álvarez-Cortés J. Regulación de la respuesta inflamatoria dependiente de citocinas. *MEDISAN*. 2023 [citado 15 Mar 2024]; 27 (5). Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/4317>
28. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 10 ed. Madrid: Elsevier; 2022.
29. Stephens-Camacho NA, Rodríguez JA, Islas-Zamorano AP, Magaña-Gómez J A, Flores-Mendoza LK. La sucralosa promueve la polarización a macrófagos proinflamatorios M1. *Rev chil nutr*. 2022 Oct [citado 2024 Mar 15]; 49(5): 578-587. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182022000600578>



30. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis.*2020 [citado 2024 Mar 16]; 12(Suppl 1):S5-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148921/>
31. Hernández G, Villanueva- Ibarra CA, Maldonado-Vega M, López-Vanegas NC, Ruiz-Cascante CE, Calderón-Salinas JV . Participation of phospholipase-A2 and sphingomyelinase in the molecular pathways to eryptosis induced by oxidative stress in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2019 [citado 2024 Mar 16]; 371:12–19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928402/>
33. Velly L, Freund Y. Biomarcadores de la sepsis: ¿historia pasada o futuro apasionante?. *Emergencias.* 2022 [citado 2024 Mar 16];34:474-5 https://revistaemergencias.org/wp-content/uploads/2023/08/Emergencias-2022_34_6_474-475.pdf
34. Torres-Carpio DA, Vélez-Páez PA, Torres-Cabeza PR, Jara González FE, Montalvo-Villagómez MP, Aguayo-MoscOSO SX, et al. Importancia de la Ruta de Señalización JAK/STAT en la Sepsis. *Acta Med Peru.* 2022[citado 2024 Mar 16]; 39(2):151-65. Disponible en: <https://doi.org/10.35663/amp.2022.392.2240>
35. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *International journal of molecular sciences.* 2021[citado 2024 Mar 16];22(7):3789. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>
36. Rodrigues MC, Morais JA, Ganassin R, Oliveira GR, Costa FC, Morais A, et al. An Overview on Immunogenic Cell Death in Cancer Biology and Therapy. *Pharmaceutics.* 2022 [citado 2024 Mar 16]; 14(8): 1564. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081564>
37. Deng H, Zhou Z, Yang W, Lin L, Wang S, Niu G et al. Endoplasmic reticulum targeting to amplify immunogenic cell death for cancer immunotherapy. *Nano Lett.* 2020 [citado 2024 Mar 16]; 20:1928-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073871/>
39. Liu X, Lieberman J. Knocking 'em Dead: Pore-forming proteins in immune defense. *Annu Rev Immunol.* 2020 [citado 2024 Mar 16]; 38:455-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004099/>
40. Yamazaki T, Buqué A, Rybstein M, Chen J, Sato A, Galluzzi L. Methods to Detect Immunogenic Cell Death In Vivo. In: Thurin M, Cesano A, Marincola F (eds). *Biomarkers for Immunotherapy of Cancer. Methods in Molecular Biology*, vol 2055. Humana, New York, NY; 2020.