



## **Elementos fisiopatológicos de algunas enfermedades desde la perspectiva inmunológica**

### **Autores:**

Lianne, Dunán Cala<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de 2do año Medicina. Alumna ayudante de Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad I, Santiago de Cuba-

liannedunancala@gmail.com

### **Resumen**

**Introducción:** Se considera que las enfermedades humanas se desarrollan a la luz de eventos inmunes innatos inducidos por lesiones. **Objetivo:** describir los aspectos esenciales relacionados con los patrones moleculares asociados a patógenos y al daño y los elementos que determinan su relación con la fisiopatología de algunas enfermedades crónicas no transmisibles. **Materiales y Método:** se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos: SciELO, PubMed, Scopus, Google Scholar; se seleccionaron 28 publicados en los últimos 5 años en idioma inglés y español. **Resultados y discusión:** Las enfermedades que son desencadenadas por desequilibrios en la respuesta inflamatoria o bien por patrones que alteran la función arroja una perspectiva de la complejidad del sistema y de las regulaciones por parte de las moléculas y células involucradas. El estudio de la respuesta aguda o crónica y su intensidad nos lleva a entender los fenómenos y patologías respecto al proceso pro-inflamatorio, desde el reconocimiento hasta la resolución y el porqué de la no resolución. **Conclusiones:** En las enfermedades crónicas se conocen las manifestaciones clínicas y el daño molecular, y al integrar los efectos que ocasionan los elementos de la respuesta pro-inflamatoria y del sistema inmune, permitirá comprender los procesos de regulación o adaptaciones que se desarrollan ante el insulto de daño directo o indirecto.

### **INTRODUCCIÓN**

Sistemas de defensa en contra de agentes dañinos han sido necesarios en todos los organismos vivientes. Las bacterias, por ejemplo, están dotadas de enzimas que son capaces de destruir el DNA de virus invasores, inactivándolos ya sea de manera

generalizada (es decir, con rupturas sobre casi cualquier DNA foráneo), o bien mediante un sistema de "memoria molecular", el cual reconoce específicamente el DNA de virus que han tenido contacto previo con la bacteria para luego fragmentarlo.<sup>1</sup> En organismos vertebrados, incluyendo el humano, ocurren también mecanismos de defensa de dos tipos: uno de ellos actúa de manera contra un agente en particular. La respuesta inmune adquirida a pesar de ser sumamente compleja, fue la primera en ser puesta en evidencia.<sup>2</sup> inmediata, específicamente a través de actores moleculares que se encuentran dispuestos de manera innata, y un segundo tipo de respuesta, la respuesta inmune adquirida, corresponde a eventos en donde el individuo es capaz de prepararse para infecciones

La principal respuesta a las agresiones incitadoras es la inflamación, con el objetivo de brindar protección al huésped. Esto incluye matar patógenos invasores, eliminar células dañadas/muertas, reparar el tejido destruido mediante la curación de heridas, equilibrar las irregularidades metabólicas o psicológicas e inducir un sistema inmunológico adaptativo de apoyo. Respuesta cuando están involucrados antígenos extraños (por ejemplo, antígenos propios, tumorales o microbianos alterados).<sup>1,3</sup>

Cuando el proceso inflamatorio no es regulado adecuadamente pueden generarse diferentes patrones de respuesta, una inflamación excesiva resultando en daño colateral excesivo, o bien, una función inmune que puede resistir o tolerar la infección resulta en una respuesta disminuida. La última fase de la inflamación es su resolución, que es crítica para limitar el daño colateral al hospedero.<sup>4</sup> Los macrófagos cuando son reclutados hacia el tejido dañado producen también prostaglandinas y leucotrienos, pero rápidamente cambian hacia la producción de lipoxinas, las cuales señalizan para bloquear el reclutamiento de neutrófilos e inhibir la quimiotaxis, además promueven el reclutamiento de monocitos de la circulación para remover las células dañadas e iniciar la remodelación del tejido. La secreción del ligando Fas, las resolvinas y las protectinas es crucial porque promueven la apoptosis de los neutrófilos y el comienzo de la reparación del tejido.<sup>5,6</sup>

Es importante señalar que las respuestas inflamatorias a la infección y a las lesiones del tejido estéril tienen propósitos diferentes. El primero tiene como objetivo proteger al huésped de la infección y puede combinarse con la inducción de inmunidad adaptativa, mientras que el segundo sirve principalmente para promover la reparación de tejidos. Los procesos protectores de reparación inflamatoria mediados por la inmunidad innata pueden volverse patógenos, aunque inicialmente son beneficiosos. Esto puede ocurrir cuando hay una respuesta inmune de bajo grado que no es lo suficientemente eficiente para eliminar el desencadenante inflamatorio, lo que resulta en una resolución inapropiada del insulto asociado con la inflamación crónica. El efecto neto de estas interacciones desde el contacto con el agente patógeno o el daño hasta el proceso de la fagocitosis culmina en los típicos signos cardinales de la inflamación: calor, hinchazón, enrojecimiento, dolor y pérdida de la función.<sup>7,8</sup>

En ausencia de infección, la inflamación incrementada es claramente mal adaptada y puede conducir a patologías inapropiadas, como enfermedades inflamatorias y de autoinmunidad. En estas enfermedades con procesos pro-inflamatorios se considera la magnitud de la respuesta inflamatoria puesto que una baja respuesta podría resultar en una respuesta inmune poco reactiva o deficiente, mientras que una respuesta excesiva conduciría a un daño colateral que causa serias patologías.<sup>7</sup> El presente trabajo tuvo como objetivo describir los aspectos esenciales relacionados con los patrones moleculares asociados a patógenos y al daño y los elementos que determinan su relación con la fisiopatología de algunas enfermedades crónicas no transmisibles.

## **MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura disponible a través de la búsqueda automatizada en las bases de datos: SciELO, PubMed, Scopus, Google Scholar, Hinari, Elsevier, Medline y SciELO. Los términos utilizados de forma individual o combinada mediante el empleo de los operadores booleanos "and", "or", "not" para dicha búsqueda fueron los siguientes: patrones moleculares asociados a patógenos; patrones moleculares asociados a daño; respuesta inmune en la sepsis. Se evaluaron 73 artículos, pero el estudio se circunscribió a los 28 enfocados de manera íntegra en la temática. Se seleccionaron los publicados en los últimos 5 años y hasta marzo de 2024. Se incluyeron artículos originales y de revisión en los idiomas inglés y español.

## **DESARROLLO**

El principio del funcionamiento del sistema inmune es el reconocimiento de agentes extraños, ajenos al organismo que deben ser neutralizados y eliminados antes que causen daño. Se presentan 2 tipos de respuestas; la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa. La respuesta inmune innata fue la primera en desarrollarse a lo largo de la evolución, es la primera 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 por las siglas en inglés, natural killer) y las células T asesinas naturales (células NKT). La respuesta adaptativa 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<sup>9</sup>

El Sistema Inmune es complejo y está integrado por diferentes órganos, tejidos, células capaces de diferenciarse a otros fenotipos y moléculas que tienen relaciones interdependientes muy estrechas para poder responder a agentes extraños. De manera comprensible y esquemática se puede clasificar la inmunidad en innata y adquirida. Sus

componentes más importantes son: la piel y mucosas, los órganos linfoides como las amígdalas, las adenoides, el bazo, el timo, los ganglios linfáticos existentes en el tejido pulmonar e intestinal; proteínas que están presentes en la sangre, como las inmunoglobulinas, que son los anticuerpos, y numerosas células leucocitarias, dentro de las cuales tienen una participación muy especial los linfocitos, además de numerosas sustancias producidas por estos órganos y células; por último, la estructura génica del sistema principal de histocompatibilidad (SMH).<sup>10,11</sup>

Precisamente, como cada organismo tiene una forma particular de reaccionar ante estímulos externos e internos que se imponen día a día, en parte esto es posible gracias al grado de diferenciación y especialización de algunas células de este sistema como las células dendríticas, el linfocito T y los macrófagos, lo que se conoce como plasticidad. Esta última se posiciona como una de las capacidades más sobresalientes de la dinámica inmune celular que permite expandir enormemente el marco de respuestas adaptativas, pues dichas células son capaces de responder con rapidez a múltiples patógenos que invaden mediante cambios en su morfología, manteniendo así la homeostasis.<sup>10,11</sup>

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

La primera etapa de la cascada de la inflamación involucra el reconocimiento de la presencia de una infección o del daño, lo cual es logrado por la detección de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), que son moléculas o secuencias de moléculas de los patógenos y que son esenciales para su supervivencia. Por otro lado, las alarminas o patrones moleculares asociados al daño (DAMP), son moléculas endógenas liberadas o expuestas por las células del hospedero que señalan daño o necrosis y son reconocidas también por el sistema inmune innato.<sup>7</sup> El reconocimiento de los patógenos o del daño se lleva a cabo por receptores transmembrana tipo Toll (TLRs, Toll-like receptors) y por los receptores que contienen secuencias repetidas de aminoácidos ricos en leucina y dominios de unión a nucleótidos intracelulares (Receptores NLRs, NOD-like receptors). El reconocimiento y la unión de los ligandos a los TLRs activa la vía de señalización donde se activa el factor de transcripción NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), este factor es encontrado en todos los tipos celulares y permanece inactivo cuando está unido a su proteína inhibitoria, I $\kappa$ B. Sobre la transducción de señales, NF- $\kappa$ B es translocado al núcleo una vez que es liberado de I $\kappa$ B, y actúa regulando la transcripción cuando se une a sus genes blanco.<sup>7</sup>

Al activarse NF- $\kappa$ B se lleva a cabo la transcripción y la traducción de genes, induciendo la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF. Las citocinas en conjunto con las quimiocinas y moléculas coestimuladoras (histamina, prostaglandinas, leucotrienos) son responsables de los

cambios vasculares y además facilitan el reclutamiento de células efectoras de la sangre (monocitos y neutrófilos) hacia el sitio de lesión.<sup>7,10</sup>

### **Vasodilatación, incremento de permeabilidad vascular, quimiotaxis y migración de los fagocitos**

Los cambios vasculares, o hemodinámicos, se manifiestan como constricción momentánea de los vasos sanguíneos de pequeño calibre presentes en el área de lesión. Esta vasoconstricción es seguida con rapidez por la vasodilatación de las arteriolas y las vénulas que irrigan la zona. Como resultado, el área se congestiona y se favorece el aumento de la permeabilidad capilar, donde las proteínas del plasma y el suero pasan a los tejidos (exudado) con la finalidad de diluir al agente agresor y favorecer la migración de leucocitos al sitio dañado.<sup>12</sup>

Una vez que se incrementa la permeabilidad capilar continua la etapa celular; para que la movilización de leucocitos (extravasación de monocitos y neutrófilos) sea rápida se requiere la liberación de mediadores químicos y citocinas por parte de los mastocitos y macrófagos que se encuentran en los tejidos, a este proceso se denomina quimiotaxis. Los mediadores químicos activan a las células endoteliales de los capilares aumentando la expresión de moléculas de adherencia (integrinas, adhesinas) para favorecer la migración de los leucocitos entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos.<sup>7</sup>

Los leucocitos emiten pseudópodos y atraviesan las paredes capilares mediante un movimiento ameboide y al salir de los capilares viajan a través del tejido guiados por el gradiente de concentración de las citocinas secretadas, los detritos bacterianos y celulares y las fracciones del complemento (C3a y C5a). Los neutrófilos son los primeros fagocitos que llegan al sitio de lesión y crean un ambiente citotóxico en el proceso llamado degranulación, en este proceso las ROS, especies reactivas de nitrógeno (RNS) y proteasas son liberadas de los gránulos por exocitosis, destruyen a los patógenos e inducen necrosis del tejido circundante para evitar una diseminación del patógeno, este mecanismo contribuye al daño en el tejido, generando mayor señalización y la migración de leucocitos.<sup>6,7</sup>

### **Los patrones moleculares asociados al daño como responsables de la inflamación y apoptosis**

Las células inmunitarias innatas constituyen la primera línea de defensa y participan en el reconocimiento de una amenaza inicial, contienen agresiones infecciosas/estériles y promueven el reclutamiento de células inmunitarias adicionales mediante la liberación de citocinas y quimiocinas. Por tanto, la inflamación sirve como mecanismo protector de los tejidos en los mamíferos. Por otro lado, la apoptosis (una forma de muerte celular programada) puede considerarse como un mecanismo de protección celular conservado evolutivamente en toda la especie. Ambos mecanismos protectores son promovidos por DAMP a través de vías inmunes innatas independientes y dependientes del inflammasoma. Es de destacar que la familia de citocinas IL-1 (IL-1 $\alpha$  y IL-1 $\beta$ ) desempeña un papel clave en las enfermedades inflamatorias infecciosas/estériles.

Tanto la IL-1 $\alpha$  como la IL-1 $\beta$  provocan potentes eventos proinflamatorios al activar la IL-1. Después del daño tisular y la necrosis, se puede liberar IL-1 $\alpha$  biológicamente activa, que actúa como señal inicial primaria para coordinar la movilización de células inmunes al área dañada. La señalización de IL-1 $\alpha$  da como resultado una producción espectacular de citocinas y quimiocinas que funcionan para Orquestar la expansión y el reclutamiento de fagocitos en el sitio del daño. La IL-1 $\beta$  también desempeña un papel patogénico crucial en múltiples enfermedades inflamatorias y autoinmunes importantes. Sin embargo, mientras que la IL-1 $\alpha$  se expresa constitutivamente tanto en células inmunes como parenquimatosas, por lo que no requiere procesamiento biológico, la IL-1 $\beta$  no se expresa en cantidades apreciables. niveles por las células circulantes y, por lo tanto, debe ser procesado.<sup>13,14</sup>

El mecanismo mejor caracterizado para procesar la IL-1 $\beta$  es a través de la caspasa-1 activada en el complejo inflamásómico canónico. Ciertamente, los inflamomas activados por DAMPS desempeñan un papel fundamental en la promoción vías inmunes innatas para provocar inflamación y dar forma a respuestas inmunes adaptativas. En particular, el inflamoma del dominio de pirina 3 (NLRP3) que contiene NLR, el inflamoma más estudiado hasta la fecha, opera como una plataforma de señalización clave que contribuye de manera no exclusiva a las respuestas de células T inmunes inflamatorias/adaptativas estériles inducidas por DAMP. Esto ocurre mediante la producción de citocinas clave IL-1 $\beta$  y -18, pero también puede instigar vías proapoptóticas/piroptóticas. La piroptosis es una forma inflamatoria rápida de muerte celular que comparte características tanto con la apoptosis (como la fragmentación del ADN) como con la necrosis. (como inflamación y ruptura celular). Además de los PAMP extracelulares derivados de patógenos, muchos DAMP provocados por diversos tipos de estrés celular/lesión tisular desencadenan la activación del inflamoma NLRP3.<sup>13,14</sup>

Además, la producción de ROS tiene un papel fundamental en la activación de NLRP3. De hecho, ROS puede ejercer su efecto activador directa o indirectamente al provocar la disociación de TXNIP de la tiorredoxina, liberando la proteína para interactuar y activar NLRP3. Aunque los mecanismos exactos aún no están claros, la activación de NLRP3 permite la formación de complejos inflamomas y la maduración de pro-IL-1 $\beta$  y 18 a través de la escisión de caspasas 1 para la secreción de IL-1 $\beta$  y -18 bioactivas después de la proteólisis dependiente de caspasa-1 de su pro- formas.<sup>15</sup>

Un nuevo actor también ha entrado recientemente en el campo de la inmunidad innata: la respuesta de la proteína desplegada (UPR). La evidencia emergente indica que la UPR puede desempeñar un papel importante en las enfermedades humanas como una herramienta esencial del sistema inmunológico innato al permitir la comunicación cruzada. con otras maquinarias moleculares del sistema de defensa, como el inflamoma NLRP3. La UPR regula cualquier estrés del ER asociado con, por ejemplo, la acumulación de proteínas desplegadas o mal plegadas. El ER es un orgánulo subcelular de la célula eucariota que es responsable del almacenamiento de iones Ca<sup>2+</sup> y de la biosíntesis de lípidos, así como de la síntesis correcta plegamiento,

procesamiento, maduración y tráfico de proteínas a través del aparato de Golgi destinadas a ser secretadas o insertadas en la membrana plasmática. Las perturbaciones del ER reflejan la generación de señales de peligro homeostáticas (DAMP de clase V) detectadas por tres moléculas sensoras de la UPR: el factor de iniciación eucariótico similar a la proteína quinasa 2 $\alpha$  quinasa (PERK), la quinasa transmembrana/endoribonucleasa 1 $\alpha$  que requiere inositol (IRE1 $\alpha$ ) y la activación factor de transcripción 6 (ATF6).<sup>16</sup>

### **Los patrones moleculares asociados a daños e inmunidad adaptativa**

El importante papel de los DAMP en las enfermedades humanas se refleja en su capacidad para iniciar vías inmunes innatas que no solo conducen a la inflamación de los tejidos sino que también, mediante la activación de células presentadoras de antígenos (APC, por sus siglas en inglés) especializadas, dan forma a las respuestas inmunes adaptativas involucradas en la autoinmunidad y la lucha contra la enfermedad. -inmunidad tumoral y antimicrobiana. Sin duda, el evento clave de la inmunidad innata que inicia e induce vías, que en última instancia resulta en el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa, se observa en la maduración inducida por DAMP de CD inmaduras en estado estacionario (iDC) en CD inmunoestimuladoras. En resumen, las APC profesionales traducen la inmunidad innata en inmunidad adaptativa, dictando el tipo y el curso de las respuestas inmunes adaptativas.<sup>10,14</sup>

### **Importancia del conocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos y al daño, y su relación con el desarrollo de enfermedades.**

Hace más de 20 años, se formuló el modelo de peligro/daño, afirmando que el estrés celular/daño tisular induce inmunidad. Después del redescubrimiento de la inmunidad innata, se ha propuesto que las moléculas endógenas liberadas por células estresadas o moribundas, denominadas patrones moleculares asociados a daño o peligro (DAMP), en analogía con el término patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), son reconocidas por receptores de reconocimiento de patrones (PRR) expresados en células del sistema inmunológico innato para promover vías inflamatorias. Además, se destacó que la detección de DAMP por parte de las células dendríticas (DC) portadoras de PRR promueve su maduración y activación, lo que se asocia con la adquisición de capacidades inmunoestimuladoras para provocar una respuesta inmune adaptativa. Hoy en día, los DAMP han ganado aceptación mundial y estas moléculas están involucradas en la patogénesis de muchas enfermedades humanas. De hecho, la interpretación moderna del modelo de peligro/lesión sugiere que la mayoría de los trastornos humanos se derivan de una homeostasis fisiológica alterada/perturbada, reflejada por una lesión tisular, estrés celular o incluso una ligera alteración metabólica del microambiente extra/intracelular.<sup>14,16</sup>

### **Patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) y enfermedades autoinmunes**

Los patrones moleculares asociados al daño promueven la inflamación y la inmunidad adaptativa. De manera general se ha enfatizado en los mecanismos y respuestas

inmunes innatos inducidos por DAMP. La AR es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica de las articulaciones sinoviales y el tejido conectivo circundante. Si no se trata, la enfermedad puede provocar destrucción del cartílago, erosión ósea y fractura de tendones, lo que provoca deformación y disfunción de las articulaciones. Además de la discapacidad y una disminución de la calidad de vida, la AR se asocia con una esperanza de vida reducida debido a comorbilidades y complicaciones, más comúnmente por aterosclerosis acelerada. Muchas poblaciones celulares diferentes en la articulación AR secretan citocinas y otros mediadores inflamatorios que contribuyen a la patogénesis. Los macrófagos se consideran un efector importante de la sinovitis y secretan citocinas, incluido el factor de necrosis tumoral IL-1 y -6. 15,16

En esta enfermedad, la genética, las modificaciones epigenéticas y los factores ambientales como las infecciones y el tabaquismo interactúan y culminan en la producción de autoanticuerpos policlonales específicos, incluido el factor reumático (dirigido contra la región Fc de las moléculas de inmunoglobulina G), anticuerpos contra la proteína citrulina y anticuerpos contra los carbohidratos. Actualmente existe amplia evidencia que sugiere que, en pacientes con AR, eventos complejos inducidos por DAMP mediados por células inmunes innatas portadoras de PRR están involucrados en la inflamación articular y la formación de estos autoanticuerpos. Varios TLR expresados en monocitos sanguíneos, fibroblastos sinoviales o Los macrófagos del líquido sinovial de pacientes con AR han sido implicados como posibles contribuyentes en la patogénesis de la AR, incluidos los TLR2 y 4, así como los TLR3, 7 y 9 endosómicos. Además, un estudio reciente encontró evidencia de modulación del inflamasoma NLRP3 en pacientes con AR, lo que apunta al amplio espectro de maquinarias inmunes innatas que operan en la patogénesis de las enfermedades reumatoideas. 18,23

Es de destacar que se ha demostrado que los DAMP implicados en el LES (como el ADN citosólico en términos de complejos inmunes de ADN, pero también el ARN y HMGB1), en cooperación con las vías de señalización que conducen a la activación de NF-κB, generan potentes CD humanas inmunoestimuladoras que provocan fuertes respuestas inmunes adaptativas. De hecho, los eventos inmunes innatos en el LES inducidos por los DAMP antes mencionados son traducidos por las CD que contienen PRR en la respuesta autoinmune adaptativa que es típica de esta enfermedad. Por un lado, las células dendríticas convencionales (cDC) autoactivadas por ácido nucleico DAMP no solo producen citocinas y quimiocinas proinflamatorias, sino que también poseen una potente capacidad para presentar antígenos a las células T autorreactivas, lo que conduce, por ejemplo, a la producción de autoanticuerpos. por las células B. Por otro lado, otra categoría de CD, las CD plasmocitoides, después de detectar DAMP de ácido nucleico propio mediante TLR7 y 9, promueven la producción de autoanticuerpos antinucleares e IFN tipo I, ambos correlacionados con la gravedad del LES. 24

### **Patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) y enfermedades crónicas no transmisibles**

Los DAMP están íntimamente involucrados en la etiopatogenia de enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes, las enfermedades hepáticas, cardíacas y las enfermedades neurodegenerativas.<sup>15</sup> En la interrelación entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso intervienen los neuropéptidos, que son pequeñas moléculas de aminoácidos capaces de afectar las respuestas inflamatorias y la sensibilidad al dolor al modular la actividad de las células gliales.<sup>16,17</sup> Se ha observado que los eventos fisiopatológicos en la gravedad de la COVID-19 estarían relacionados con altos niveles de expresión del TRPV1 en el sistema neuronal, el cual interviene en el incremento de moléculas proinflamatorias como la sustancia P y la interleucina 6 (IL-6).<sup>18</sup>

Actualmente, el patrón bacteriano de un órgano o tejido se tiene en cuenta para analizar la etiología de las enfermedades, gracias al esclarecimiento del papel de las bacterias en las alteraciones moleculares en el sistema inmune y su aporte como probióticos en el reestablecimiento de los géneros bacterianos y levaduras, beneficiosos en el tracto gastrointestinal. Las bases genéticas de las enfermedades de tipo inflamatorio pulmonar y entérico se relacionan con la capacidad del organismo humano a tolerar y/o protegerse de determinados desbalances de la microbiota a través de los mecanismos de homeostasis. Tomando como eje fundamental a la homeostasis-microbiota, podrían explicarse las causas por las que determinadas enfermedades como la Diabetes mellitus tipo II.<sup>20</sup>

El Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) ha sido propuesto como un elemento involucrado en el metabolismo de la insulina, debido a que se han encontrado concentraciones elevadas en pacientes con obesidad e intolerancia a los carbohidratos.<sup>21</sup> La IL-6 es una de las citocinas proinflamatorias con un papel primordial en la inflamación aguda y crónica.<sup>22</sup> Es una molécula pleiotrópica que puede ser generada por varios tejidos como fibroblastos, monocitos, neutrófilos, macrófagos, células endoteliales, linfocitos, células de la granulosa en ovario, células estromales en el endometrio y células tumorales.<sup>21</sup> Algunos estudios muestran que el incremento de la glucosa y la insulina puede aumentar o estimular la producción de IL-1 $\beta$  por los macrófagos.<sup>23</sup>

Desde el siglo pasado se propusieron mecanismos para producción de la HTA, mostrando al riñón como causante, debido a un defecto en la excreción renal de sodio. Posteriormente, se descubrió la importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la regulación de la presión arterial (PA) y del equilibrio hidroelectrolítico. Últimamente junto al estrés oxidativo, aparecen nuevos mecanismos que implican células inmunológicas y sus mediadores en el desarrollo de HTA. Maniobras y/o fármacos inmunosupresores que disminuyen el recuento y actividad linfocitaria protegen del desarrollo de HTA experimental, aminorando la infiltración celular mononuclear, el daño tisular, el desarrollo de hipertrofia y fibrosis cardíaca.<sup>24</sup>

La ausencia genética de linfocitos protege parcialmente de HTA en animales sal-sensibles, en respuesta a Angiotensina II (AngII) o mineralocorticoides+dieta rica en sal (MNa). Diversas familias linfocitarias participan en el daño vascular hipertensivo. La

activación de LTCD8+, que son citotóxicos y median respuesta inmune al activarse con el complejo mayor de histocompatibilidad I (MHCI), Linfocitos T CD4+ del tipo helper proinflamatorios LTh1 y LTh17, que coordinan la respuesta inmune adaptativa, también contribuyen al aumento de la RPT a través de la secreción de diversas citoquinas.<sup>24</sup> Estudios experimentales han demostrado que la expresión de citoquinas características de LTh1 y LTh17 como interferon gama (INF- $\gamma$ ), Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), Interleuquina 6 (IL-6) e Interleuquina 17A (IL17) es necesaria para que se produzca disfunción endotelial, infiltración de la adventicia vascular con células mononucleares, fibrosis y e hipertrofia de la túnica media arterial en HTA. La producción de IgG por Linfocitos B (LB) también tendría acciones deletéreas sobre la pared arterial, que contribuyen al aumento de PA. El desarrollo de HTA se asocia con aumento de los niveles plasmáticos y el depósito de IgG en la pared arterial. La eliminación de LB disminuye el aumento de PA, la fibrosis y el aumento de rigidez de la pared arterial frente a la infusión de Ang II.<sup>25,26</sup>

### **Patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) y cáncer**

El papel biológico de los DAMPs es trascendental con la participación que tienen algunos de ellos en la activación de la respuesta inmunológica antitumoral, en particular en las células fagocíticas. El sistema inmunológico innato discrimina entre la muerte celular inocua (apoptosis), que se lleva a cabo durante la homeostasis, de la muerte celular potencialmente dañina (necrosis). Recientemente se ha propuesto un nuevo tipo de muerte celular por apoptosis definida como apoptosis inmunogénica que a diferencia de la apoptosis, expone de manera extracelular ciertas moléculas intracitoplasmáticas y nucleares. Este tipo de muerte ha adquirido relevancia en el tratamiento convencional del cáncer en etapas avanzadas.

Los DAMPs más significativamente involucrados en la percepción de la muerte celular como inmunogénica incluyen: la calreticulina expuesta en la superficie celular, el ATP extracelular, la proteína extracelular de alta movilidad del grupo caja 1 (HMGB1), los IFN de tipo I, los ácidos nucleicos extracelulares derivados de células moribundas y la anexina A1 extracelular (ANX A1). Estas señales de peligro asociadas a la ICD actúan sobre receptores expresados por las células del sistema inmune innato y como resultado ocurre la estimulación de la presentación de los antígenos tumorales a las células T. Esto genera una respuesta inmune adaptativa específica contra el tumor que puede controlar el crecimiento tumoral, e incluso, erradicar las células tumorales residuales. La ICD depende de la inducción concomitante de especies reactivas de oxígeno (ROS) y del estrés del retículo endoplasmático (ER). Las evidencias más recientes sitúan a la activación de la Respuesta a Proteínas No plegadas (UPR) y particularmente a la rama mediada por la proteína quinasa R similar a la quinasa del retículo endoplásmico (PERK) en el centro de muchos de los escenarios en los que se produce la ICD. El conocimiento de los DAMPs puede ser clave en un futuro para proponer adecuaciones en los esquemas de tratamiento convencional actuales a fin de

estimular la actividad antineoplásica del sistema inmunológico y soslayar los mecanismos de evasión de las células tumorales.<sup>1,3</sup>

### **Patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) y otros efectos fisiopatológicos**

Los DAMP se ven implicados en los trastornos de la retina, incluida la endoftalmitis, la uveítis, el glaucoma, el cáncer ocular, las retinopatías isquémicas, la retinopatía diabética, la degeneración macular relacionada con la edad, el desprendimiento de retina regmatógeno, la vitreorretinopatía proliferativa y los trastornos hereditarios de la retina. Los DAMP son reconocidos por receptores inmunes innatos especializados, como los receptores para productos finales de glicación avanzada (RAGE), los receptores tipo peaje (TLR) y la familia de receptores tipo NOD (NLR) y el receptor de purina 7 (P2X7), en enfermedades sistémicas. Sin embargo, los estudios que describen el papel de los DAMP en los trastornos de la retina son escasos.<sup>17</sup>

La inflamación es una respuesta defensiva que detecta, contiene y erradica amenazas. Defectos en la regulación de su magnitud y duración contribuyen al desarrollo de patologías. Las células centinela y endoteliales vasculares se activan, producen mediadores y promueven la extravasación de leucocitos, moléculas defensivas y fluidos que tras recorrer el tejido inflamado son transportados por la linfa. Los mediadores y antígenos llegan a los ganglios secundarios, donde se generan clones de células que reconocen específicamente al patógeno. Los mediadores, anticuerpos y linfocitos específicos del patógeno retornan a la sangre desde donde localizarán al patógeno en los tejidos inflamados y lo atacarán. Tras la eliminación del patógeno, la inflamación se resuelve y se repara el tejido dañado. El fracaso en su eliminación impide la resolución del proceso, y la inflamación puede propagarse, cronificarse e intensificarse por medio de la formación de estructuras linfoides ectópicas en los tejidos inflamados. La exacerbación de los procesos inflamatorios puede producir daño endotelial y requiere la activación de mecanismos inmunosupresores como las células supresoras mieloides. Finalmente, se discute la participación de los procesos inflamatorios en la formación y resolución del trombo.<sup>27</sup>

La respuesta contra diversos patógenos comprende la activación de inflammasoma y, en la mayoría de las ocasiones, esto ayuda a frenar la infección y a proteger al organismo. Pero en algunos pacientes con COVID-19, parece producirse una sobreactivación del sistema de defensa.<sup>28</sup> Evidencia emergente sugiere que los efectos metabólicos a largo plazo y las complicaciones cardiovasculares en el síndrome de ovario poliquístico pueden estar relacionados con la presencia de un estado inflamatorio crónico leve. Es poco claro si el exceso de andrógenos promueve un estado inflamatorio o si las moléculas inflamatorias estimulan la producción de andrógenos e hiperandrogenemia, lo cual se ha relacionado con que los andrógenos causan hipertrofia del adipocito. Datos relevantes indican que algunos polimorfismos en genes relacionados con la inflamación que codifican para TNF- $\alpha$ , el receptor 2 del factor de necrosis tumoral (TNFR2) e interleucina (IL) 6, están asociados con hiperandrogenismo y síndrome de

ovario poliquístico. En la misma línea, algunos factores inflamatorios, entre los que se incluyen proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR), IL-1 $\beta$ , IL-18, así como el conteo de glóbulos blancos, se han encontrado incrementados en los pacientes con síndrome de ovario poliquístico.<sup>2,22</sup>

## **CONCLUSIONES**

Los elementos celulares y moleculares tanto inmunológicos y fisiológicos presentes en el proceso de la respuesta inflamatoria son mecanismos fundamentales del organismo para la defensa ante agentes patógenos, daño o disfunción celular y tisular. Se encuentran bien establecidas las vías de la inmunidad y los mecanismos a través de los cuales se produce la respuesta inmune.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. 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)
2. López Marín LM, Valdemar Aguilar CM. Patrones moleculares asociados a patógenos: ¿héroes o villanos en nanomedicina?. Mundo nano [revista en la Internet]. 2018 Jun [citado 2024 Mar 16]; 11( 20 ): 53-63. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.20.62595>.
3. 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>
4. 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](https://seciss.facmed.unam.mx/wpcontent/uploads/2021/01/1_4936247548705767702.pdf)
5. Miller LS, Fowler VG, Jr, Shukla SK, Rose WE, Proctor RA. Development of a vaccine against Staphylococcus aureus invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. FEMS Microbiol Rev. 2020[citado 2024 Mar 16];44(1):123-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz030>
6. Stephens-Camacho N. Aurora, Rodríguez Jesús A. Rosas, Islas-Zamorano Anna P., Magaña-Gómez Javier A., Flores-Mendoza Lilian K.. La sucralosa promueve la polarización a macrófagos proinflamatorios M1. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2022 Oct [citado 2024 Mar 15]; 49( 5 ): 578-587. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182022000600578>.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10 ed. Madrid: Elsevier; 2022.

8. 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-bitized/receptors-molecules/receptores-que-reconocen-patrones-prrs>
9. Zenteno-Savín T, Reyes-Ramos CA, Symon TE, Ramirez-Jirano LJ, Bitzer-Quintero OK, Gaxiola-Robles R. Bases del Funcionamiento del Sistema Inmune. Recursos Naturales y Sociedad. 2020[citado 2024 Mar 16]; 6 (1): 55-66. Disponible en: [https://www.cibnor.gob.mx/revistas/rns/pdfs/vol6num1/5\\_BASES\\_FUNCIONAMIENTO.pdf](https://www.cibnor.gob.mx/revistas/rns/pdfs/vol6num1/5_BASES_FUNCIONAMIENTO.pdf)
10. 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>
11. 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]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social.2023 [citado 2024 Mar 16]; 61(2): 189–195. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10395887/>
12. 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>
13. 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>
14. Salazar P, Muñoz N, Tene D, Pedrañez 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>
15. Oliveira EA, de Araujo Barboza RL, Mantovani Bittencourt WJ, Jardim Porto LC, Pereira LJ, Seles Dorneles EM, Peconick AP. In silico selection of damage-associated molecular patterns (DAMPs) and their receptors in humans. Research, Society and Development, 2022[citado 2024 Mar 16]; 11(10): e452111032838, Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i10.328381>
16. Hernández-Moreno V, Herrera-Martínez M, Sáez-Escandón K. Respuesta inmune y susceptibilidad genética en las infecciones por Staphylococcus aureus. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2023 [citado 15

- Mar 2024]; 39 (1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1879>
17. 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. <https://doi.org/10.3390/ijms23052591>
  18. Aguirre-Siancas EE, Colona-Vallejos E, Ruiz-Ramirez E, Becerra-Bravo M, Alzamora-Gonzales L. Substance P, proinflammatory cytokines, transient receptor potential vanilloid subtype 1 and COVID-19: A working hypothesis. Sustancia P, citocinas proinflamatorias, receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1 y COVID-19: una hipótesis de trabajo. *Neurología*. 2021 [citado 2024 Mar 16]; 36(2): 184–185. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.004>
  19. Dos Santos MF, Devalle S, Aran V, Capra D, Roque NR, Coelho-Aguiar JM, et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Frontiers in neuroanatomy*. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 14: 37. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00037>
  20. Martínez-Cabrera Ileana, Sierra-González Victoriano Gustavo, Fajardo-Díaz Esther María. Microbiota intestinal y su relación con agentes oportunistas vinculados a las epidemias. *Acta bioquím. clín. latinoam*. [Internet]. 2021 Jul [citado 2024 Mar 15]; 55(3): 319-345. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572021000300319&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572021000300319&lng=es).
  21. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, Smolarczyk R, Meczekalski B. 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>
  22. García-Sáenz MR, Ferreira-Hermosillo A, Lobaton-Ginsberg M. Citocinas proinflamatorias en el síndrome de ovario poliquístico [Proinflammatory cytokines in polycystic ovarian syndrome]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2022 [citado 2024 Mar 16]; 60(5): 569–576.
  23. Rostamtabar M, Esmaeilzadeh S, Karkhah A, Amiri M, Rahmani A, Bakouei F, Nouri HR. Elevated expression of IL-18 but not IL-1 $\beta$  gene is associated with NALP3 and AIM2 inflammasome in Polycystic Ovary Syndrome. *Gene*. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 731: 144352. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144352>
  24. Prat H, Araos P, Michea L. La inflamación en la hipertensión arterial, mecanismos de producción e implicancias terapéuticas. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2021 Feb [citado 2024 Mar 15]; 149(2): 255-262. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000200255>.

25. Lulita MF, Duchemin S, Vallerand D, Barhoumi T, Alvarez F, Istomine R, et al. CD4+ Regulatory T Lymphocytes Prevent Impaired Cerebral Blood Flow in Angiotensin II-Induced Hypertension. *Journal of the American Heart Association*, 2019;8(1): e009372. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009372>
26. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker?. *International journal of hypertension*, 2019[citado 2024 Mar 16]; 3159283. <https://doi.org/10.1155/2019/3159283>
27. Prieto Martín A, Pérez Gómez A, Gómez Lahoz AM, Barbarroja Escudero J. Inflamación, activación del endotelio vascular y trombosis Inflammation, activation of the vascular endothelium, and thrombosis *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2021 [citado 2024 Mar 16];13(33): 1906-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.004>
28. Rodrigues TS, de Sá KS, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med*. 2021[citado 2024 Mar 16];218 (3): e20201707. Disponible en: <https://doi.org/10.1084/jem.20201707>