

El papel de los monocitos y los macrófagos en la respuesta inmune innata

The role of monocytes and macrophages in the innate immune response

Wendy Guadalupe Vázquez-González^{1*}, Ulises González-González^{1*}, Cecilia Espinosa-Pacheco¹, Adriana Karina Chávez-Rueda¹ & Luis Chávez-Sánchez^{1**}

Fecha de recepción: 25 de noviembre de 2021

Fecha de aceptación: 26 de febrero de 2022

1 Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, C.P. 06720.

*Contribuyeron igualmente en este manuscrito.

**Autor de correspondencia: luischz@yahoo.com

Resumen

Los monocitos y macrófagos que son células que forman parte del sistema inmune innato, provienen de células precursoras de la médula ósea, y los podemos encontrar en la mayoría de los órganos y tejidos del cuerpo humano. Los monocitos y macrófagos nos ayudan en la eliminación de agentes patógenos e infecciones, promueven la respuesta inmune inflamatoria y anti-inflamatoria, además de colaborar para la reparación de tejidos dañados, por estas razones son muy importantes para mantener a nuestro cuerpo saludable y en equilibrio fisiológico. En este apartado, describiremos las generalidades de los monocitos y macrófagos para poder comprender su origen, función, subtipos, su participación en diferentes tipos de enfermedades y algunos de sus mecanismos de regulación para la respuesta inmune dentro del huésped.

Palabras clave: Monocitos, macrófagos, respuesta inmune innata.

Abstract

Monocytes and macrophages are part of the innate immune system. They come from bone marrow precursor cells, and we can find them in almost all the organs and tissues of the human body. Monocytes and macrophages help us to eliminate pathogens and infections, to promote the inflammatory and anti-inflammatory immune response, and repair damaged tissues. For this reason, they are very important to keep our body healthy and in physiological balance. In this section, we will describe the generalities of these cells to understand their origin, function, subtypes, their participation in different types of diseases and their regulation mechanisms within the immune response.

Keywords: Monocytes, macrophages, innate immune response.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA

El cuerpo humano está compuesto por tejidos y órganos que trabajan en conjunto para formar sistemas, tales como el circulatorio, el nervioso y el inmunológico, especializados para cumplir las necesidades que tenemos cotidianamente.

El objetivo principal del sistema inmunológico es defendernos contra bacterias, virus, parásitos, hongos y otros agentes patógenos, así como de mantener una tolerancia inmunológica para evitar que nuestras propias células nos ataquen. Para lograr esta protección, este sistema se compone de dos partes principales: el sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo.

El sistema inmune innato está formado por diversos componentes entre los que destacan los monocitos y los macrófagos; células que se producen a lo largo de nuestra vida y desempeñan diversas funciones, tales como matar y degradar a los patógenos, presentar partes de estos para ayudar a la generación de anticuerpos, a la producción de moléculas que ayudan a coordinar a células del sistema inmune y de otros tejidos como las de la piel o la mucosa intestinal, al desarrollo embrionario, al mantenimiento de las condiciones internas estables de los tejidos (homeostasis), al inicio y resolución de la inflamación, y la reparación de los tejidos dañados (Abbas, Lichtman & Pillai, 2018; Wolf & Ley, 2019).

LOS MONOCITOS

En 1924, los investigadores Sabin, Doan y Cunningham de la Universidad Johns Hopkins, describieron varios tipos de células procedentes de la sangre de pollo, en donde diferenciaron a un tipo particular que denominaron monocito, palabra griega que significa “célula con núcleo solitario”. Un año después, el Dr. Lewis reportó un tipo de célula semejante en la sangre humana; y en 1930, se demostró por primera vez en un organismo vivo (*In vivo*) que los monocitos pueden dar origen a los macrófagos (Cavaillon, 2011).

Los monocitos se pueden distinguir por su gran tamaño, ya que miden entre 15 a 22 micrómetros (μm) de diámetro, esto es tres veces más que un glóbulo rojo, y también por su núcleo en forma de herradura el cual abarca casi todo su citoplasma como se puede observar en la Figura 1 (Goasguen, Bennet, Bain, Vallespi, Brunning, Mufti, 2009).

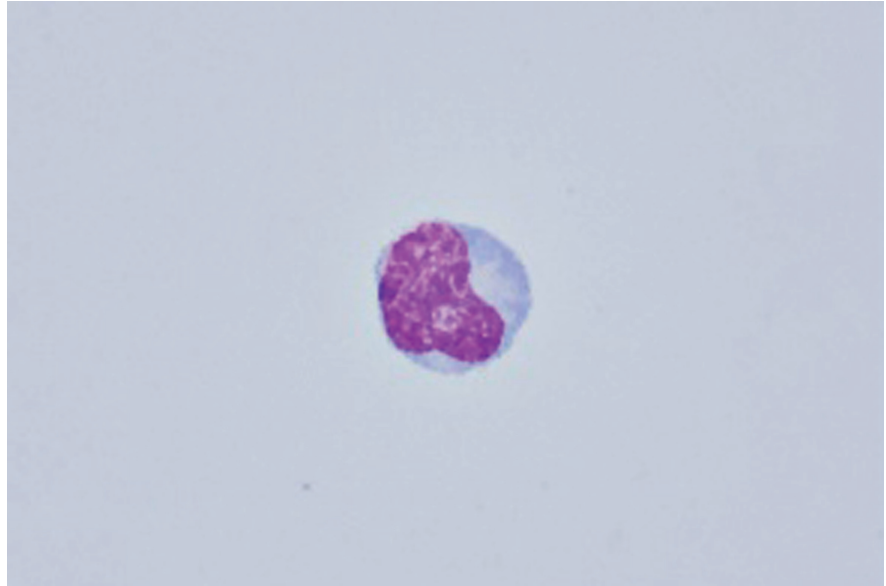


Figura 1. Monocito de sangre periférica. Tinción de Wright. El monocito presenta un núcleo característico en forma de herradura. Fotografía: González-U, 2021, Olympus BX51, 100x.

ORIGEN DE LOS MONOCITOS

Los monocitos son células originadas dentro de la médula ósea a partir de las células madre mielo-monocíticas que dan lugar a los monoblastos y posteriormente a los pro-monocitos de donde derivan los monocitos. En su etapa madura, los monocitos son liberados a la circulación sanguínea, permitiéndoles llegar a muchos órganos en donde se pueden diferenciar a otras células, tales como macrófagos y células dendríticas; mientras que otros monocitos se alojan en el bazo a modo de reserva, listos para actuar en caso de que se requieran (Ziegler- Heitbrock, 2015; Swirski, Nahrendorf, Etzrodt, Cortez, Panizzi, Figueiredo, Kohler, Chudnovskiy, Waterman, Aikawa, Mempel, Libby, Weissleder, Pittet, 2009).

LOS MONOCITOS TIENEN FUNCIONES ESPECIALIZADAS EN SALUD Y ENFERMEDAD

Los monocitos que circulan en nuestra sangre desempeñan una amplia variedad de funciones dentro de nuestro organismo, ya que están equipados con receptores para identificar moléculas de atracción que dan instrucciones para realizar un trabajo específico. Una función es patrullar en la superficie de los vasos sanguíneos para limpiarlos y mantener la integridad de las células que los recubren, es decir, a las células endoteliales (Thomas, Tacke, Hedrick, & Hanna, 2015).

Otra función, es ayudar a coordinar a la respuesta inmune en caso de que algún patógeno logre atravesar las barreras protectoras primarias del cuerpo; tales como la piel, las lágrimas, el ácido del estómago o el moco. El monocito es capaz de identificar al patógeno con unas moléculas de su membrana plasmática especializadas para reconocer al intruso, y posteriormente libera señales de alerta en forma de citocinas y quimiocinas, pequeñas moléculas que llevan mensajes hacia otras células, con la capacidad de llegar a la médula ósea y al bazo rápidamente. En la médula ósea, las citocinas que actúan son el factor estimulante de colonias (CSF), la interleucina 3 (IL-3) y el ligando de quimiocina 2 (CCL2), moléculas que dan instrucciones para producir rápidamente más monocitos y poder combatir la infección de manera eficaz.

En el bazo, la angiotensina II y la CCL2 son las moléculas señal para ayudar a la liberación de los monocitos encontrados como reserva dentro de este órgano y así poder aumentar su número en la sangre periférica en cuestión de minutos. Todos los monocitos liberados del bazo o de la médula ósea son dirigidos hacia el sitio de afección gracias a citocinas quimioatrayentes como la CCL2, que tiene la función de señalar hacia dónde deben llegar los monocitos; pero con la ayuda de otras moléculas como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6), los monocitos pueden pasar a través las células que forman una barrera entre la sangre y el sitio donde se encuentra el patógeno, ya que estas citocinas ayudan a aumentar la permeabilidad vascular.

Una vez que los monocitos se localizan en el sitio de la infección, ejercen su actividad biológica en contra de los patógenos generando el proceso inflamatorio produciendo citocinas que ayudan a la inflamación y fagocitan a las células muertas.

Existen enfermedades donde la respuesta inflamatoria puede ser aguda, con una duración de horas o días como la infección por COVID-19, así como padecimientos donde la respuesta inflamatoria se vuelve crónica, ya que duran meses e incluso años debido a que no se pueden controlar; tal como la aterosclerosis, una enfermedad causante del infarto al corazón o la artritis reumatoide, la cual afecta a las articulaciones de nuestros huesos (Patel & Chatterjee; Medzhitov, 2008).

MONOCITOS EN LA RESPUESTA INMUNE INNATA

Durante la respuesta inflamatoria, muchas células de nuestro propio organismo encontradas en la zona inflamada se dañan y liberan señales de alerta conocidas como patrones moleculares asociados al daño (DAMPs). En cambio, las moléculas provenientes de un agente patógeno se denominan patrones moleculares asociados al patógeno (PAMPs) tal como el lipopolisacárido (LPS), una toxina liberada por las bacterias. Los DAMPs y PAMPs son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) que incluyen a los receptores tipo Toll (TLRs), moléculas localizadas en la membrana plasmática y en algunas vesículas citoplasmáticas de las células del sistema inmune (Medzhitov, 2008).

Después de que los monocitos provenientes de la médula ósea o del bazo se reclutan hacia el sitio de la infección, reconocen al patógeno a través de sus PRRs y actúan contra él fagocitándolo, acción que interioriza al patógeno en el citoplasma de la célula. Posteriormente, el monocito degrada al patógeno con la ayuda de lisozimas, hidrolasas y proteasas, con factores tóxicos como los superóxidos, peróxidos, el óxido nítrico inducible (iNOS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS), los cuales son producidos en unos organelos llamados fagolisosomas, generando la destrucción total del patógeno. Algunas bacterias que pueden provocar este tipo de actividad en los monocitos son la *Listeria monocytogenes*, generadora de la listeriosis, una enfermedad que afecta al sistema nervioso; y la *Mycobacterium tuberculosis*, causante de la tuberculosis y una de las principales causas de muerte a nivel mundial (Rojas-Espinosa & Arce-Paredes, 2004; Jakubzick, Randolph & Henson, 2017; Serbina, Jia, Hohl & Pamer, 2008).

Los monocitos también son capaces de destruir al virus como el de la influenza y presentar sus componentes a otras células para activar la respuesta inmune. Cuando este virus es captado por los monocitos, estos lo procesan hasta degradarlo, y a través de unas moléculas conocidas como el complejo principal de compatibilidad (MHC) I o II, presentan hacia células pertenecientes del sistema inmune adaptativo como los linfocitos T, pequeñas partes del virus que son clave para la supervivencia del mismo. Estos fragmentos se conocen como péptidos antigénicos y junto con el MHC I o II, tienen la capacidad de inducir la activación y proliferación de los linfocitos y otras células del sistema inmune adaptativo para atacar específicamente a este tipo de virus.

Los monocitos también pueden generar una destrucción de patógenos con ayuda de los linfocitos T a través de la activación de una respuesta inmune adaptativa llamada tipo Th1 (linfocitos T cooperadores tipo 1) debido a que pueden producir interferón gamma ($\text{IFN } \gamma$), una molécula que está fuertemente asociada a la inflamación y que activa a diferentes tipos de células del sistema inmune. Por el contrario, los monocitos también contribuyen para la activación de respuesta inmune adaptativa del tipo Th2 (linfocitos T cooperadores tipo 2) con la producción de la interleucina 4 (IL-4) e interleucina 10 (IL-10), citocinas que ayudan al control y disminución de la inflamación. Los monocitos también pueden participar en la respuesta inmune tipo Th17 (linfocitos T cooperadores tipo 17) la cual es generada de manera alternativa si la respuesta inmune adaptativa tipo Th1 o tipo Th2 no ayuda a la eliminación del patógeno (Serbina, *et al.*, 2008). Estas evidencias demuestran que los monocitos no simplemente son precursores de macrófagos y de células dendríticas, sino que también son esenciales para mantener en homeostasis a los tejidos y órganos del huésped, permitiendo su supervivencia en estado de salud y en una infección, como se muestra en la Figura 2.

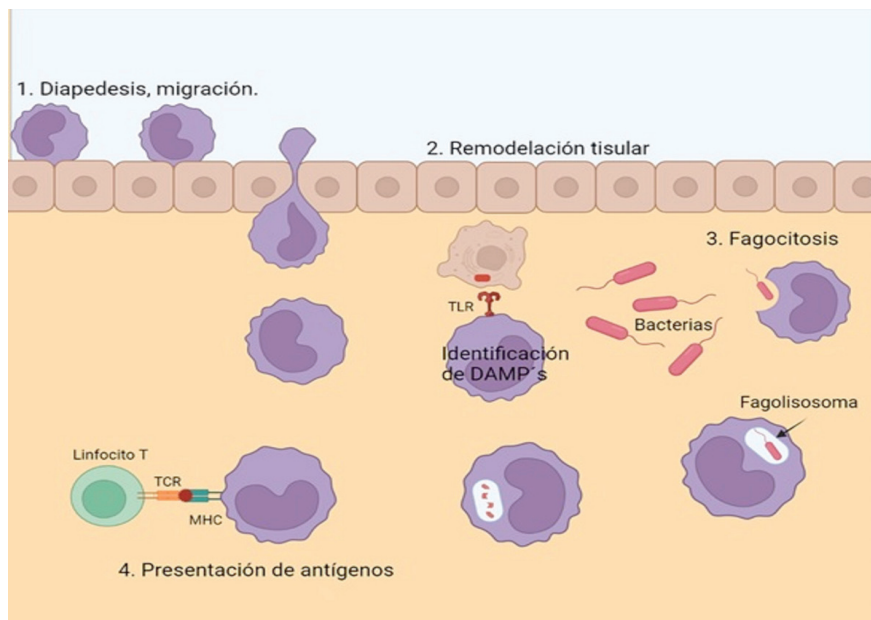


Figura 2. Funciones de los monocitos. Los monocitos son reclutados al sitio de la infección o por el agente patógeno por la quimiocina CCL2. Los monocitos en el tejido reconocen DAMPs o PAMPs por receptores de reconocimiento de patrón como los TLR. Los monocitos fagocitan al agente patógeno, el cual es procesado y presentado a moléculas del MHC de clase II a los linfocitos T. Figura creada con BioRender.com

LOS MACRÓFAGOS

En 1883, el zoólogo Ilya Metchnikoff introdujo una espina a una larva de erizo de mar, horas más tarde, observó que la espina estaba rodeada de unas células -parecidas a las amebas- que podían atacar al material extraño, comiéndosela poco a poco. Desde ese momento, Metchnikoff llamó a estas células *macrófagos*, palabra griega que significa “grandes comedores”, y al proceso de degradación de la espina lo llamó *fagocitosis*, concluyendo que es un mecanismo de defensa esencial mediado por células. Debido a sus hallazgos científicos, le otorgaron el premio Nobel de medicina en 1908 (Pavón, Jiménez & Garcés, 2016; Kaufmann, 2008).

Los macrófagos son células que pertenecen al sistema de fagocitos mononucleares, junto con los monocitos y células dendríticas (van Furth, Cohn, Hirsch, Humphrey, Spector & Langevoort, 1972). Los macrófagos son cruciales en la inmunidad innata y también ayudan a presentar antígenos, es decir, trozos de patógenos y tejido dañado, permitiendo la activación coordinada de la respuesta inmunológica innata y adaptativa. Morfológicamente, los macrófagos se caracterizan por poseer un núcleo grande en el centro, su tamaño es mayor que el de los monocitos y miden entre 25 a 50 micrómetros de diámetro (Murray & Wynn, 2011).

ORIGEN DE LOS MACRÓFAGOS

Los macrófagos son células que se encuentran presentes en todos los tejidos de nuestro cuerpo, que tienen la capacidad de interactuar con otras células locales contribuyendo a la homeostasis del huésped. Los macrófagos se originan principalmente en dos etapas diferentes de la vida: en la etapa embrionaria o pre-natal y después del nacimiento o post-natal.

Los macrófagos embrionarios se caracterizan porque retienen su potencial para auto renovarse, son los responsables de eliminar los desechos asociados con la remodelación del tejido en el desarrollo embrionario, ayudan a moldear a las estructuras corporales y celulares, así como la generación de los vasos sanguíneos. La mayoría de los macrófagos que se encuentran dentro de los tejidos de una persona adulta son de origen embrionario y son independientes de los monocitos. Después que el organismo nace, los macrófagos se desarrollan a partir de los monocitos circulantes derivados de la médula ósea y del bazo.

Estos macrófagos tienen un papel muy importante en la fisiología del organismo y en la patogénesis de muchas enfermedades, ya que nos ayudan a resolver la enfermedad de manera eficaz. Los macrófagos derivados de monocitos no tienen la capacidad de auto renovarse, por lo que dependen de los monocitos circulantes para mantener a sus poblaciones (Varol, Mildner & Jung, 2015; Swirski, *et al.*, 2009), como se muestra en la Figura 3.

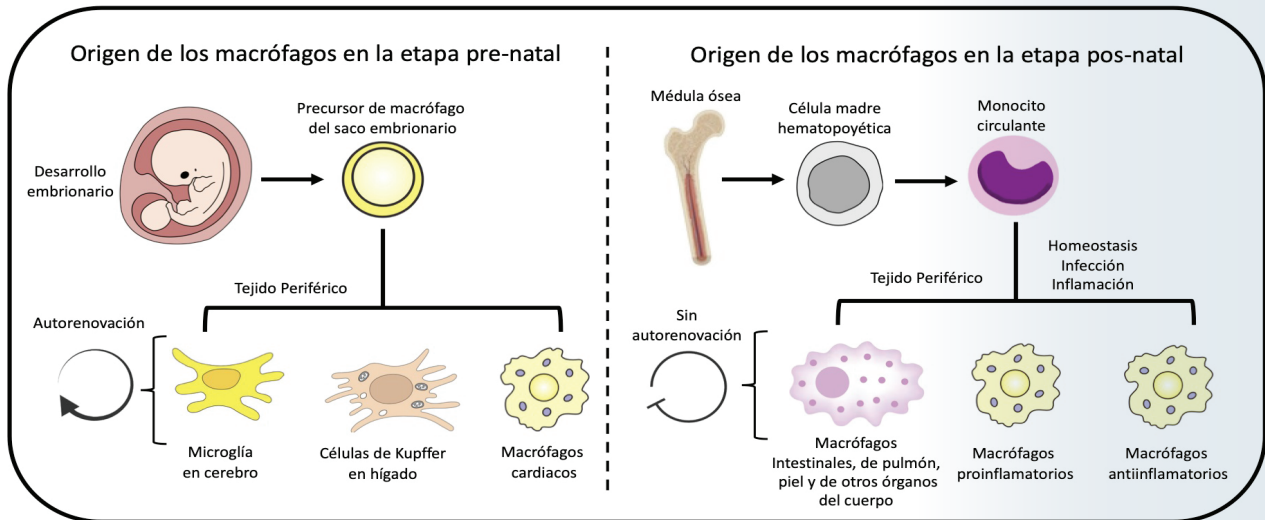


Figura 3. Origen de los macrófagos. Los macrófagos inicialmente se originan en la etapa pre-natal y provienen de precursores de macrófagos derivados del saco vitelino, se distribuyen en todo el cuerpo a través del sistema circulatorio y se localizan en diferentes órganos y tejidos, en donde realizan funciones especializadas para mantener la homeostasis. Estos macrófagos son capaces de auto renovarse para mantenerse a lo largo de toda la vida del organismo. Mientras tanto, en la etapa post-natal, los macrófagos son originados a partir de la célula madre hematopoyética dentro de la médula ósea dando origen a los monocitos. Estos monocitos son liberados al torrente sanguíneo y se distribuyen por todo el organismo. Cuando los monocitos se internalizan en un órgano o tejido se diferencian en macrófagos que contribuyen en la homeostasis, combaten las infecciones y regulan la inflamación causada por diferentes enfermedades; estos macrófagos no son capaces de auto renovarse, por lo cual necesitan un suministro constante de monocitos para mantenerse a lo largo de la vida. Fuente: Elaboración propia.

LOS MACRÓFAGOS TIENEN FUNCIONES ESPECIALIZADAS DEPENDIENDO DE SU LOCALIZACIÓN

Los macrófagos se localizan en distintos tejidos y órganos dentro del organismo, y dependiendo de su localización se les asigna su nombre.

Por ejemplo, los macrófagos encontrados en los pulmones se les denomina macrófagos alveolares, los del sistema nervioso central se llaman microglía y los que se encuentran en el hígado se conocen como células de Kupffer, como se muestra en la Figura 3. La función de los macrófagos también depende del lugar del órgano donde residen, por ejemplo, los macrófagos del corazón ayudan a la producción de vasos sanguíneos y el mantenimiento del ritmo cardiaco, en el hígado, las células de Kupffer participan en la interacción con los hepatocitos para el metabolismo de los lípidos y dentro de la médula ósea los macrófagos son una fuente importante para el soporte de células madre (Locati, Curtale & Mantovani, 2020).

Los macrófagos son células especializadas con múltiples funciones como la fagocitosis, procesan y presentan antígenos, y son una fuente de moléculas pro-inflamatorias como la IL-1, la IL-6 y el TNF- α ; pero también de citocinas anti-inflamatorias como la IL-10 e IL-12. Estas funciones son esenciales para el control y la eliminación eficaz de infecciones, de restos celulares y células muertas. Además, también los macrófagos promueven la reparación de tejidos y la cicatrización de heridas, produciendo moléculas como el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), la cual ayuda a la producción de colágeno. Sin embargo, los macrófagos también pueden contribuir al daño tisular, a la patología durante infecciones y al desarrollo de las enfermedades crónicas inflamatorias como las cardiovasculares y diabetes, e inclusive a la progresión del cáncer (Varol, Mildner & Jung, 2015; Shapouri-Moghaddam, Mohammadian, Vazini, Taghadosi, Esmaili, Mardani, Seifi, 2018).

¿Sabías que?

Si un macrófago es aislado de su organismo, tiene la capacidad de seguir expresando sus características generales, lo cual nos permite estudiarlo en un laboratorio de manera *in vitro*, es decir, en placas de plástico o vidrio en donde podemos agregar a placer lo que queramos para ver de qué manera se comporta (Gordon, 1995).

PLASTICIDAD DE LOS MACRÓFAGOS

Los macrófagos tienen una alta plasticidad celular, ya que tienen la propiedad de adquirir distintas identidades y estas pueden ser reversibles. Dependiendo de las señales del microambiente de donde se encuentren los macrófagos, tales como los PAMPs, los DAMPs, factores de crecimiento

o citocinas, pueden polarizarse a distintos tipos. Los más conocidos son los macrófagos tipo M1, que se asocian con la actividad microbicida y la producción de citocinas pro-inflamatorias (Figura 4-A); mientras que los macrófagos tipo M2, son importantes para la angiogénesis, el mantenimiento de tejidos, la reparación y la secreción de citocinas anti-inflamatorias (Figura 4-B).

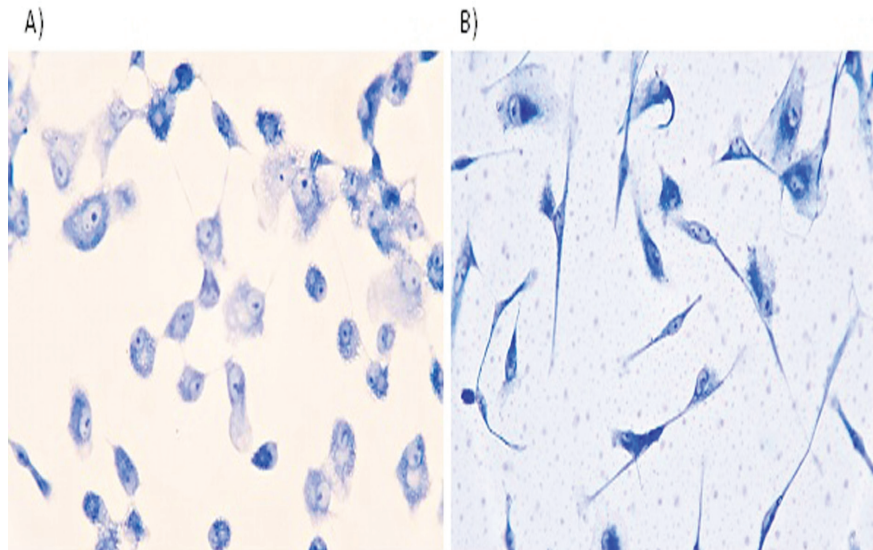


Figura 4. Morfología de los macrófagos M1 y M2. A) Macrófagos M1 cultivados *in vitro*, se caracterizan por tener una forma esférica irregular, un núcleo esférico grande y citoplasma abundante. B) Macrófagos M2 cultivados *in vitro*, se caracterizan por tener una forma alargada y delgada o de bastoncito, un núcleo grande ovalado y su citoplasma no se distingue debido a su forma. Tinción de Wright. Olympus BX51,40x. Microfotografías obtenidas por González-U (2021).

Ambos tipos son importantes durante las infecciones por patógenos, para la tolerancia de la respuesta inmune y también para el control de enfermedades no infecciosas; pero en casos donde los macrófagos no eliminan al patógeno eficazmente, la enfermedad puede volverse crónica e inclusive latente como ocurre con la tuberculosis (Sica, Erreni, Avallena & Porta 2015; Shapouri, *et al.* , 2018).

MACRÓFAGOS EN LA RESPUESTA INMUNE INNATA

Los macrófagos, como parte de la respuesta inmune innata, son la primera línea de defensa en los órganos de nuestro cuerpo que se encuentran en riesgo constante de infecciones por bacterias y virus. Debido a esto, el macrófago debe actuar de manera eficaz para la eliminación de todos estos patógenos y poder evitar la propagación de los mismos. Uno

de los órganos más expuestos a infecciones es el pulmón y es susceptible de la infección por *M. tuberculosis*.

Cuando el pulmón es infectado por esta bacteria, los macrófagos son los responsables de orquestar la fagocitosis del patógeno a través de moléculas receptoras que se localizan en la superficie de su membrana plasmática; tales como los receptores del complemento que es un sistema de moléculas con la capacidad de neutralizar a patógenos, los receptores de tipo lectina compuestos principalmente de carbohidratos y el receptor de macrófago con estructura de colágeno (MARCO).

Una vez que la micobacteria se localiza dentro de la célula, el IFN- γ y la vitamina D son moléculas clave para la contención del patógeno introducido en el fagosoma maduro, y dentro del mismo se genera la producción de péptidos antimicrobianos, en conjunto con la acumulación de óxido nítrico y metales como el cobre y el zinc, para ayudar a la degradación de la bacteria. Otra estrategia generada por el macrófago para evitar la progresión del patógeno, es el bloqueo de la generación de nutrientes como el hierro y el manganeso, ya que son elementos esenciales para la replicación y supervivencia de esta micobacteria (Maphasa, Meyer & Dube, 2021).

Los macrófagos también son capaces de eliminar a virus o células infectadas por estos a través de la fagocitosis, su degradación en el fagosoma y con otras estrategias diferentes, sin embargo, existen algunas especies de virus que pueden evadir estos mecanismos celulares. En el caso de la infección viral en el pulmón causado por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), los macrófagos residentes pueden infectarse por fagocitar a las células epiteliales alveolares que componen al pulmón infectadas con el virus, seguido de un escape viral del lisosoma o de una infección directa.

Los macrófagos infectados por SARS-CoV-2 secretan citocinas antivirales y proinflamatorias, que incluyen al IFN- α/β , al TNF, la IL-1 β , la IL-6 e IL-10, así como otras proteínas encargadas de atraer a monocitos como la CXCL10, y el interferón tipo I (IFN-I) el cual conduce a la muerte de las células infectadas. Interesantemente, se ha observado, que los macrófagos tipo M1 son más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, que los macrófagos tipo M2. Esto se debe a que la replicación de este virus en los macrófagos M1, favorece a que estos

actúen como un “caballo de Troya”, permitiendo dispersar al virus hacia otras regiones pulmonares u órganos, propagando lentamente la infección. Además, los M1 son macrófagos que ayudan a generar una inflamación exacerbada que provoca el daño de los órganos, generando una progresión rápida de la enfermedad dentro del cuerpo humano (Knoll, Schultze, & Schulte, 2021).

Si una persona se encuentra con las defensas bajas o están inmunocomprometidas -como aquellas que reciben quimioterapia para combatir el cáncer o las que padecen de VIH (SIDA)- hongos patógenos tienen la capacidad de invadir fácilmente a su organismo y hacerles daño.

Tal es el caso de *Pneumocystis jirovecii*, un hongo oportunista que genera neumonía encontrado de manera natural en el ambiente. Si este patógeno invade los pulmones de las personas inmunocomprometidas, los macrófagos M2 son las primeras células encargadas de erradicar la infección, porque además de generar una respuesta anti-inflamatoria y ayudar a la reparación del tejido dañado, tienen la especialidad de reconocer y fagocitar a este tipo de microorganismos. Posteriormente, con la ayuda de los macrófagos M1 se induce la respuesta pro-inflamatoria, generando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) que ayudan para facilitar la eliminación de este tipo de hongos en nuestro cuerpo (Shapouri, *et al.*, 2018).

Durante la infección por helmintos, los macrófagos son las células encargadas de generar una respuesta inmune para controlar a este tipo de patógenos, pero al mismo tiempo pueden actuar como una espada de doble filo. Por ejemplo, en el caso de *Plasmodium falciparum*, un parásito intracelular causante de la malaria debido a la destrucción de los glóbulos rojos, generalmente se provoca la polarización de macrófagos hacia el tipo M1 que restringen al parásito y controlan la enfermedad. Posteriormente, existe un cambio parcial de macrófagos M1 al tipo M2, los cuales limitan el daño de los órganos causado por la inflamación; pero este cambio de tipo celular apoya a la infección del plasmodium porque la respuesta inmune ya no se vuelve tan eficaz para poder controlar a este parásito unicelular. Por lo tanto, se debe mantener un equilibrio entre los macrófagos M1 y M2 para poder erradicar este tipo de enfermedades (Shapouri, *et al.*, 2018; Martinez, Helming & Gordon, 2009).

Los macrófagos también participan de manera muy importante en las enfermedades no transmisibles, tales como la obesidad y el síndrome metabólico, un conjunto de trastornos que se presentan al mismo tiempo y aumentan el riesgo de padecer enfermedades cardíacas y diabetes. Los macrófagos del tejido adiposo (ATMs) son actores importantes dentro de la obesidad, ya que la infiltración de estas células se correlaciona con el grado de obesidad. Al existir un síndrome metabólico, las células encontradas en el tejido graso conocidas como adipocitos, liberan citocinas que atraen a los ATMs, las cuales, al mismo tiempo, liberan citocinas pro-inflamatorias, conllevando a la resistencia hacia la insulina y al desarrollo de la diabetes.

Los macrófagos de una persona en estado de obesidad generalmente se encuentran polarizados hacia un tipo M1, produciendo localmente moléculas como el TNF y el óxido nítrico inducible (iNOS), las cuales mantienen a la inflamación activa. En este caso, los macrófagos M2 están asociados con la pérdida de peso y la reducción de la inflamación debido a su capacidad de regular al sistema inmune de manera contraria a los macrófagos M1. (Shapouri, *et al*, 2018; Ruggiero, Key & Kavanagh, 2021).

¿Sabías que?

Cuando nos da mucho frío, los macrófagos M2 liberan noradrenalina para que el tejido adiposo marrón y el tejido adiposo blanco promuevan el metabolismo de ácidos grasos, generando un gasto energético para mantener nuestra temperatura corporal normal (Sica, *et al.*, 2015).

Otros de los padecimientos no transmisibles donde los macrófagos juegan un papel determinante son las enfermedades cardiovasculares (ECV). Las ECV son la causa número uno de muertes a nivel mundial y se generan debido a la obstrucción del flujo sanguíneo dentro de las arterias que alimentan los órganos de nuestro cuerpo, provocando el infarto agudo del miocardio que afecta al corazón, el accidente cerebrovascular que produce daño al cerebro y la enfermedad de las arterias periféricas la cual afecta a músculos, riñones, entre otros órganos vitales. La aterosclerosis es una patología que está estrechamente asociada a estas afecciones y se caracteriza por la acumulación de células del sistema inmune innato, células locales y lípidos dentro de la pared de las arterias, provocando su oclusión conforme pasa el tiempo.

Durante el desarrollo temprano de la lesión aterosclerosa, existe un predominio de los macrófagos M2 que actúan como células protectoras, ayudando a que estas lesiones sean pequeñas o se estabilicen debido a la capacidad de estas células para estimular la producción de colágeno, el cual recubre la lesión. Si no se estabiliza la enfermedad y continúa progresando, en las etapas avanzadas de la aterosclerosis los macrófagos tipo M1 son las células que empiezan a predominar.

Los M1 contribuyen al desarrollo de la placa aterosclerosa por la capacidad que tienen para generar inflamación y de producir proteasas, unas moléculas que degradan el colágeno y otras proteínas que se encuentran dentro de la zona.

Esta degradación genera un adelgazamiento de la pared arterial, volviéndola vulnerable para romperse y liberar el contenido de la lesión aterosclerosa, generando un trombo que interrumpe el paso de la sangre hacia el corazón, provocando el infarto agudo del miocardio que puede ocasionar la muerte del paciente (Wolf & Ley, 2019; Murray & Wynn, 2011; Schultze & Schmidt, 2016; Chávez, Espinosa, Chávez, Legorreta, Montoya & Blanco, 2014).

CONCLUSIONES

Los monocitos y macrófagos son células fundamentales de nuestro sistema inmune innato, debido a que contribuyen a la homeostasis en los tejidos y órganos de nuestro cuerpo. Los monocitos dan origen a los macrófagos después de nuestro nacimiento y estos presentan una alta plasticidad. Ambos tipos de células combaten eficazmente a distintos agentes infecciosos, como bacterias, virus, hongos y parásitos, usando diferentes estrategias de eliminación.

Sin embargo, en condiciones donde el agente patógeno o la enfermedad persiste por un tiempo prolongado, se origina una respuesta inflamatoria crónica. En estas condiciones los macrófagos M1 son perjudiciales debido a que su actividad inflamatoria daña los tejidos y contribuyen a la progresión de la enfermedad. Mientras tanto, la actividad anti-inflamatoria de los macrófagos M2 favorece el desarrollo de enfermedades parasitarias o el cáncer.

Los monocitos y macrófagos son blancos celulares cuyas funciones biológicas podrían direccionarse eficazmente en la inmunidad y en las enfermedades no transmisibles como la aterosclerosis.

AGRADECIMIENTOS

- Wendy Guadalupe Vázquez-González es estudiante de doctorado del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y recibió beca de CONACYT (440851).
- Ulises González-González es estudiante del Posgrado en Biomedicina Experimental de la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca (UABJO) y recibió beca de CONACYT (1043478).

GLOSARIO

Angiotensina: Hormonas peptídicas que causan vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

Bazo: Órgano ubicado en el lado superior izquierdo de la cavidad peritoneal, contiene la pulpa roja que participa en la eliminación de células sanguíneas senescentes y pulpa blanca de células linfoides que responden a antígenos.

Citocina: Proteína sintetizada por una célula que afecta la conducta de otras células.

Citosol: Fase soluble en el citoplasma dentro de las células. Región del contenido líquido del citoplasma fuera de los organelos membranosos de una célula eucariota.

Citoplasma: Región de la célula que rodea al núcleo, contiene a los organelos y se delimita por la membrana plasmática.

DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño. Moléculas liberadas por el daño celular y tisular del propio organismo, y pueden ser reconocidas por células del sistema inmune innato.

Enzima: Proteína catalítica de importancia vital en las reacciones químicas celulares.

Fagolisosoma: Cuerpo intracelular formado por la fusión de un fagosoma con un lisosoma.

Homeostasis: Estado de normalidad fisiológica. En respuesta inmune se refiere a su estado en un individuo no enfermo.

Infección: Enfermedad producida por microorganismos patógenos que invaden tejidos.

Interleucina (IL): Término genérico que se usa para referirse a citocinas producidas por leucocitos.

Lisosoma: Pequeña vesícula citoplasmática que se encuentra en muchos tipos de células y contiene enzimas hidrolíticas que degradan el material ingerido por fagocitosis y endocitosis.

Lisozimas: Enzima presente en las lágrimas, saliva y secreciones mucosas que dirige a los mucopéptidos hacia las paredes celulares bacterianas, funcionando como un agente antimicrobiano inespecífico.

Macrófago: Grandes células fagocíticas mononucleares, importantes en el reconocimiento de agentes patógenos y como fuente de citocinas en la inmunidad innata, como células presentadoras de antígeno y como células fagocíticas efectoras de la inmunidad humoral.

Médula ósea: Sitio donde se generan todos los elementos celulares de la sangre, entre ellos los eritrocitos, monocitos, leucocitos, polimorfonucleares y plaquetas.

Mieloide: Linaje de células sanguíneas que incluye a todos los leucocitos, excepto a los linfocitos.

Monocito: Leucocito con núcleo en forma de frijol; son precursores de los macrófagos y células dendríticas.

PAMPs: Patrones moleculares invariables relacionados con patógenos, describen las moléculas relacionadas con grupos de agentes patógenos y que son reconocidos por células del sistema inmune innato.

Parásito: Organismo que obtiene sustento de un hospedador vivo provocándole una enfermedad. En medicina se refiere a gusanos y protistas, el tema de estudio de parasitología.

Patógeno: Agente biológico capaz de producir enfermedad o daño en el huésped.

Péptido: Molécula que tiene de dos a más aminoácidos unidos por enlaces peptídicos.

Peróxido: Anión en donde el hidrógeno se combina con O₂.

PRRs: Receptores de reconocimiento de patrones. Receptores del sistema inmune innato que reconocen patrones moleculares o motivos presentes en los patógenos, pero ausentes en el hospedador.

Quimiocina: Proteínas quimioattractantes que estimulan la migración y activación de las células, en especial a las células fagocíticas y linfocitos. Tienen un papel fundamental en las respuestas inflamatorias.

Respuesta Inmune: Cualquier respuesta de un organismo para defenderse contra un agente patógeno.

Superóxido: Anión en donde un metal en su forma molecular se combina con O₂.

REFERENCIAS

Abbas, Abul K., Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai (2018). *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier,

Cavaillon, J.-M. (2011). The historical milestones in the understanding of leukocyte biology initiated by Elie Metchnikoff. *J. Leukoc. Biol.* 90, 413-424 <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1189/jlb.0211094>

- Chávez-Sánchez, L., Espinosa-Luna, J. E., Chávez-Rueda, K., Legorreta-Haquet, M. V., Montoya-Díaz, E., & Blanco-Favela, F. (2014). Innate immune system cells in atherosclerosis. *Archives of medical research*, 45(1), 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.11.007>
- Geissmann, F., Manz, M. G., Jung, S., Sieweke, M. H., Merad, M., & Ley, K. (2010). Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science (New York, N.Y.)*, 327(5966), 656-661. <https://doi.org/10.1126/science.1178331>
- Goasguen, J. E., Bennett, J. M., Bain, B. J., Vallespi, T., Brunning, R., Mufti, G. J., & International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (2009). Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Haematologica*, 94(7), 994-997. <https://doi.org/10.3324/haematol.2008.005421>
- Gordon S. (1995). The macrophage. *Bioessays*. Nov;17(11):977-86. <https://doi.org/10.1002/bies.950171111> PMID: 8526892
- Jakubzick, C. V., Randolph, G. J., & Henson, P. M. (2017). Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nature reviews. Immunology*, 17(6), 349-362. DOI: 10.1038/nri.2017.28
- Kaufmann S. H. (2008). Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff. *Nature immunology*, 9(7), 705-712. doi: 10.1038/ni0708-705
- Knoll, R., Schultze, J. L., & Schulte-Schrepping, J. (2021). Monocytes and macrophages in COVID-19. *Frontiers in immunology*, 12, 720109. doi: 10.3389/fimmu.2021.720109
- Locati, M., Curtale, G., & Mantovani, A. (2020). Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annual review of pathology*, 15, 123-147. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718
- Maphasa, R. E., Meyer, M., & Dube, A. (2021). The Macrophage Response to *Mycobacterium tuberculosis* and Opportunities for Autophagy Inducing Nanomedicines for Tuberculosis Therapy. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 618414. doi: 10.3389/fcimb.2020.618414
- Martinez, F. O., Helming, L., & Gordon, S. (2009). Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annual review of immunology*, 27, 451-483. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132532.
- Medzhitov R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-35. doi: 10.1038/nature07201
- Murray, P. J., & Wynn, T. A. (2011). Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature reviews. Immunology*, 11(11), 723-737. doi: 10.1038/nri30731.
- Patel, P. & Chatterjee, S. Chapter (2018) 1-Innate and Adaptive Immunity: Barriers and Receptor-Based Recognition in *Immunity and Inflammation in Health and Disease* (eds. Chatterjee, S., Jungraithmayr, W. & Bagchi, D.) 3-13 (Academic Press). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805417-8.00001-9>
- Pavón Romero, L.; del Carmen Jiménez Martínez, M. & Garcés Alvarez, M. E. (2016). *Inmunología molecular, celular y traslacional*. 2.ª Edición, Editorial Wolters Kluwer, Barcelona

- Rojas-Espinosa O. & Arce-Paredes P. (2004). Fagocitosis: mecanismos y consecuencias Tercera parte. *Bioquímica*, 29(2), 55-67. <https://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2004/bq042d.pdf>
- Ruggiero, A. D., Key, C. C., & Kavanagh, K. (2021). Adipose tissue macrophage polarization in healthy and unhealthy obesity. *Frontiers in nutrition*, 8, 625331. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.625331>
- Schultze, J. L., & Schmidt, S. V. (2015). Molecular features of macrophage activation. *Seminars in immunology*, 27(6), 416-423. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.009
- Serbina, N. V., Jia, T., Hohl, T. M., & Pamer, E. G. (2008). Monocyte-mediated defense against microbial pathogens. *Annual review of immunology*, 26, 421-452. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090326
- Shapouri-Moghaddam, A., Mohammadian, S., Vazini, H., Taghadosi, M., Esmaeili, S. A., Mardani, F., Seifi, B., *et al.*, (2018). Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of cellular physiology*, 233(9), 6425-6440. doi: 10.1002/jcp.26429
- Sica, A., Erreni, M., Allavena, P., & Porta, C. (2015). Macrophage polarization in pathology. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 72(21), 4111-4126. doi: 10.1007/s00018-015-1995-y
- Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P, Figueiredo JL, Kohler RH, Chudnovskiy A, Waterman P, Aikawa E, Mempel TR, Libby P, Weissleder R, Pittet MJ (2009). Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science*, 31;325(5940):612-6. doi: 10.1126/science.1175202. PMID: 19644120; PMCID: PMC2803111
- Thomas G., Tacke R., Hedrick C. C. & Hanna R. N. (2015). Nonclassical patrolling monocyte function in the vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35(6): 306-16. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304650
- van Furth R, Cohn ZA, Hirsch JG, Humphrey JH, Spector WG, Langevoort HL (1972). The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells. *Bull World Health Organ*, 46(6):845-52. PMID: 4538544; PMCID: PMC2480884
- Varol, C., Mildner, A., & Jung, S. (2015). Macrophages: development and tissue specialization. *Annual review of immunology*, 33, 643-675. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112220
- Wolf AA, Yáñez A, Barman PK, Goodridge HS (2019). The Ontogeny of Monocyte Subsets. *Front Immunol*. 2019 Jul 17;10:1642. doi: 10.3389/fimmu.2019.01642. PMID: 31379841; PMCID: PMC6650567
- Wolf, D., & Ley, K. (2019). Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circulation research*, 124(2), 315-327. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
- Ziegler-Heitbrock L. (2015). Blood monocytes and their subsets: established features and open questions. *Frontiers in immunology*, 6(423). doi: 10.3389/fimmu.2015.00423