

Respuesta inmunitaria innata antiviral

Antiviral innate immune response

Saraí Remedios Sánchez-Aparicio¹, Diego Sait Cruz-Hernández^{2*} & Sergio Roberto Aguilar-Ruiz³

Fecha de recepción: 5 de noviembre de 2021

Fecha de aceptación: 26 de febrero de 2022

1 Posgrado en Biomedicina Experimental, Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Avenida a San Felipe del agua s/n, Col. Reforma, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México.

2 Posgrado en Biomedicina Experimental, Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Avenida a San Felipe del agua s/n, Col. Reforma, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México. *Autor de correspondencia: cruzdiegos@hotmail.com

3 Profesor Investigador Titular en la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Avenida a San Felipe del agua s/n, Col. Reforma, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México.

Resumen

Dentro de la inmunidad innata, los dos grandes mecanismos de respuesta ante las infecciones por virus son: la síntesis de interferones de tipo I (IFN-I) y la eliminación de células infectadas por los linfocitos NK. Para producir interferones de tipo I, será necesario que la célula reconozca a los PAMPs virales a través de los receptores PRR que se encuentran en la superficie de las células (TLR 4 y algunos CLRs), en los endosomas (TLR 3, 7, 8 y 9) o en el citosol (RIG-I y MDA5), los cuales podrán discrepar entre diferentes tipos de virus. Tras la producción de IFNs-I, serán éstos los que conducirán a que la célula infectada, así como aquellas cercanas, monten un estado antiviral, que llevará a producir proteínas antivirales para erradicar la infección. Por otro lado, los linfocitos NK destruyen a las células infectadas por los virus después de censar y reconocer que éstas han dejado de expresar en su superficie moléculas de MHC (complejo principal de histocompatibilidad) de clase I a través de la liberación de sus mediadores citotóxicos

Palabras clave: Inmunidad innata antiviral, interferones de tipo I, linfocitos NK.

Abstract

Within innate immunity, the two major mechanisms of response to virus infections are: the synthesis of type I interferons (IFN-I) and the elimination of infected cells by NK lymphocytes. To produce type I interferons, it will be necessary for the cell to recognize the viral PAMPs through the PRR receptors found on the cell surface (TLR 4 and some CLRs), in the endosomes (TLR 3, 7, 8 and 9) or in the cytosol (RIG-I and MDA5), which may differ between different types of viruses. Following the production of IFNs-I, these will lead to the infected cell, as well as those nearby to mount an antiviral state, which will lead to the production of antiviral proteins to eradicate the infection. On the other hand, NK lymphocytes destroy virus-infected cells after sensing and recognizing that they no longer express MHC (major histocompatibility complex) class I molecules on their surface by releasing their cytotoxic mediators.

Keywords: Innate antiviral immunity, type I interferons, NK cells.

PARA COMENZAR

El sistema inmunitario innato representa la primera línea de defensa, caracterizada por ser rápida y eficaz (al menos hasta la aparición o el establecimiento de la inmunidad adaptativa) contra los microbios que intentan o llegan a invadir nuestro organismo. Los componentes que integran a la inmunidad innata son las barreras físicas (epitelios y mucosas), diversos tipos de células como: neutrófilos, macrófagos, células dendríticas (DC), mastocitos, plaquetas, células asesinas naturales (NK del inglés *Natural Killer*) y algunas otras células linfoides innatas (ILC), además de proteínas sanguíneas incluyendo los componentes del **sistema del complemento** (Figura 1) y otros mediadores de la inflamación (Abbas, Lichtman y Pillai, 2018).

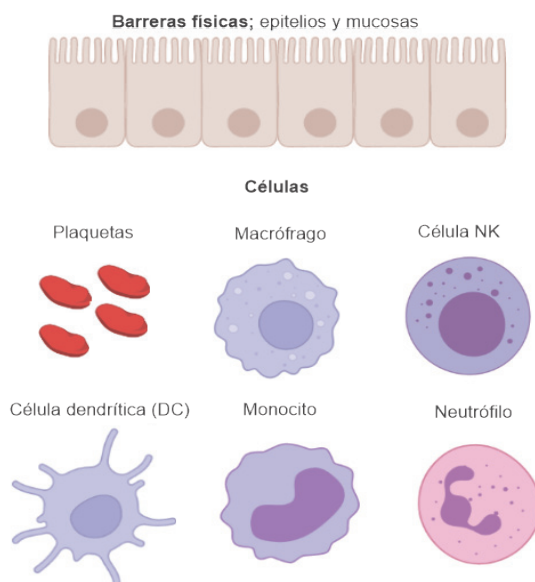


Figura 1. Componentes de la inmunidad innata. Los componentes de la inmunidad innata representan una respuesta rápida frente a diferentes tipos de microbios. Las células que la integran poseen diversas funciones y responden de manera particular ante el tipo de microbio que esté invadiendo al individuo. NK (del inglés *Natural Killer*). Fuente: Elaboración propia con imágenes del software BioRender.

Los mecanismos de la inmunidad innata fueron considerados por mucho tiempo como inespecíficos, pues se pensaba que la respuesta a los diversos patógenos se realizaba de manera indiscriminada. Sin embargo, hoy se sabe que las células de la respuesta innata poseen receptores que les permiten

actuar frente a diferentes moléculas o **patógenos**, y que los mecanismos implicados en la respuesta variarán en función del agente invasor (Doménech, Gibello, Collado y Porras, 2008).

De manera particular, los principales mecanismos de la respuesta inmunitaria innata que se llevan a cabo para enfrentar las infecciones por **virus** son: la inhibición de la infección por los **interferones** (IFN) de tipo I y la muerte de las células infectadas por los **linfocitos NK** (Figura 2) (Hargreaves y Medzhitov, 2005; Abbas *et al.*, 2018).

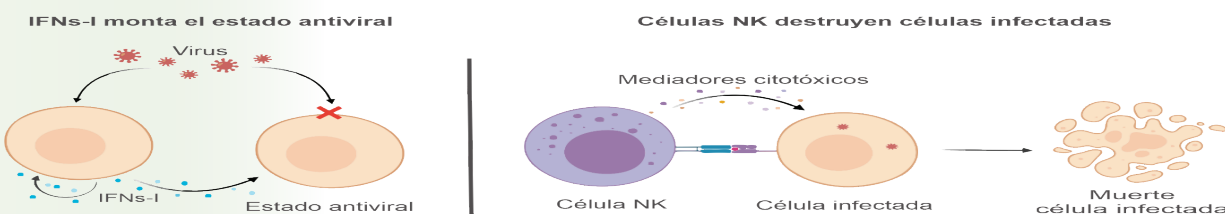


Figura 2. Mecanismos de la inmunidad innata frente a virus. Durante la infección viral podemos apreciar dos principales mecanismos de la inmunidad innata; la activación del estado antiviral en las células debido a la acción de los interferones de tipo I (IFNs-I) y la destrucción de las células infectadas por acción de las células NK. Fuente: Elaboración propia con imágenes del software BioRender.

RECONOCIMIENTO VIRAL POR EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Uno de los aspectos más interesantes dentro de la inmunidad innata es la amplia gama de moléculas reconocidas por los receptores de reconocimiento de patrones (**PRR**, del inglés *Pattern Recognition Receptors*), los cuales interactúan con diversos componentes estructurales, que son esenciales para la supervivencia o infectividad microbiana, conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (**PAMP**, del inglés *Pathogen Associated Molecular Pattern*) y que se encuentran ausentes en las células del **hospedero** (Palm y Medzhitov, 2009). Todos los virus constan de ácidos nucleicos, ya sea **ADN** o **ARN** y una **cápside**, algunos de ellos están encerrados por una envoltura de **fosfolípidos** que contienen **glucoproteínas** virales incrustadas, además durante la replicación viral al interior de la célula se puede encontrar ARN de doble cadena (ARNdc) que también es un PAMP viral. Cada uno de estos componentes estructurales constituyen los PAMPs básicos de un virus invasor que serán reconocidos mediante los PRRs de la célula (Whitehead y Brown, 2017).

Existen varias clases de receptores celulares para el reconocimiento de patrones que difieren en su estructura, ubicación y especificidad frente a los virus (Figura 3). Estas moléculas pueden clasificarse en familias; tipo Toll (TLR del inglés *Toll-like receptors*), tipo RIG (RLR del inglés *RIG-like receptors*), tipo NOD (NLR del inglés *NOD-like receptors*), de lectina tipo C (CLR del inglés *C-type lectin-like receptors*) y los tipos AIM (ALR del inglés *AIM-like receptors*).

Las dos familias de PRR mejor caracterizadas en la respuesta frente a los virus han sido; los tipos Toll y tipo RIG. Cada uno de estos receptores inician una cascada de señalización intracelular que conduce a la producción de interferón tipo I (IFN-I) y **citocinas** proinflamatorias que mediarán la respuesta inmunitaria innata (Thompson y Locarnini, 2007; Whitehead y Brown, 2017).

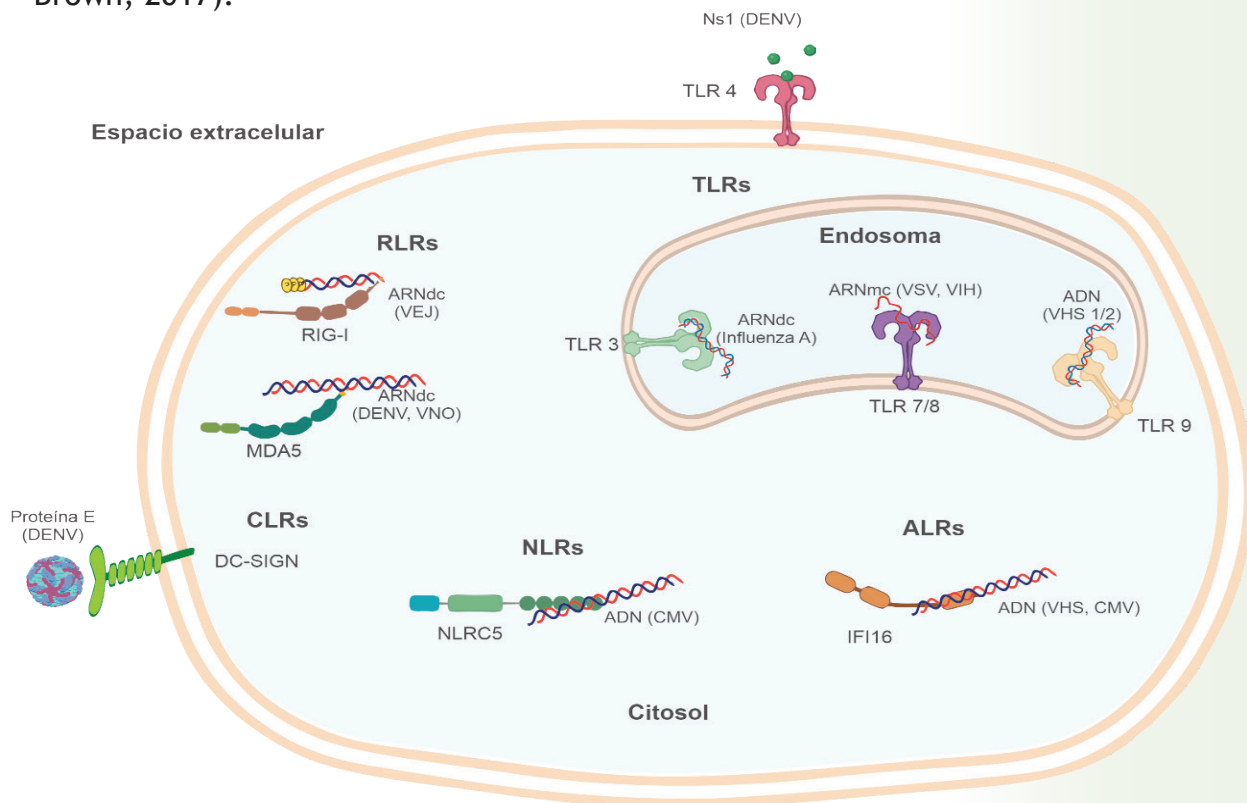


Figura 3. Distribución y familias de PRRs que detectan PAMPs virales. Existen diferentes tipos de PRRs (receptores de reconocimiento de patrones) que se encuentran distribuidos en compartimientos celulares y que pueden reconocer a los diferentes PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) virales que se presentan al momento de la infección.

Abreviaturas: NS1: Proteína no estructural 1; DENV: Virus dengue; ARNdc: ARN doble cadena; ARNmc: ARN

monocatenario; **VEJ**: Virus de la encefalitis japonesa; **VNO**: Virus del Nilo Occidental; **CMV**: Citomegalovirus; **VSV**: Virus de la estomatitis vesicular; **VIH**: Virus de la inmunodeficiencia humana; **VHS**: Virus herpes simple. Fuente: Elaboración propia con imágenes del software BioRender.

LOS RECEPTORES TLR EN LOS ENDOSOMAS PARA EL RECONOCIMIENTO VIRAL

A la fecha, en el ser humano existen 10 TLRs, algunos se expresan en la superficie y en los endosomas de las células (Anthone, Foldi e Hidalgo, 2018).

Todos estos receptores están especializados para reconocer los patrones moleculares de bacterias, hongos, parásitos o virus.

De manera particular, los TLR que detectan PAMPs virales son; 2, 3, 4, 7, 8, 9, mientras que los TLR 2 y 4 se encuentran en la superficie celular, los demás se encuentran en los endosomas y reconocen el material genético (ARN o ADN) que integra a los virus, así como las moléculas de ARN de doble cadena (ARNdc) producidas al interior de la célula en el proceso de replicación de algunos virus (Cumberworth, Clark, Kohl y Donald, 2017).

Se ha descrito que el TLR 4, que se encuentra en la membrana de las células tiene la capacidad de reconocer a proteínas de algunos virus, como es el caso del causante del dengue, que interactúa con su proteína NS1 (proteína no estructural 1) y que desencadena la señalización para la producción de citocinas inflamatorias en la célula (Modhiran, Watterson, Blumenthal, Baxter, Young y Stacey, 2017).

Los TLRs tras reconocer a los PAMPs virales comienzan su señalización al interior de la célula mediante una serie de proteínas que al activarse reclutan o activan a otras para formar e integrar **factores de señalización y transcripcionales** que termina en la inducción de IFN-I, citocinas inflamatorias y **quimiocinas** como se muestra en la Figura 4 (Cedillo-Barrón, García-Cordero, Shrivastava, Carrillo-Halfon, León-Juárez, Bustos, León y Gutiérrez, 2018).

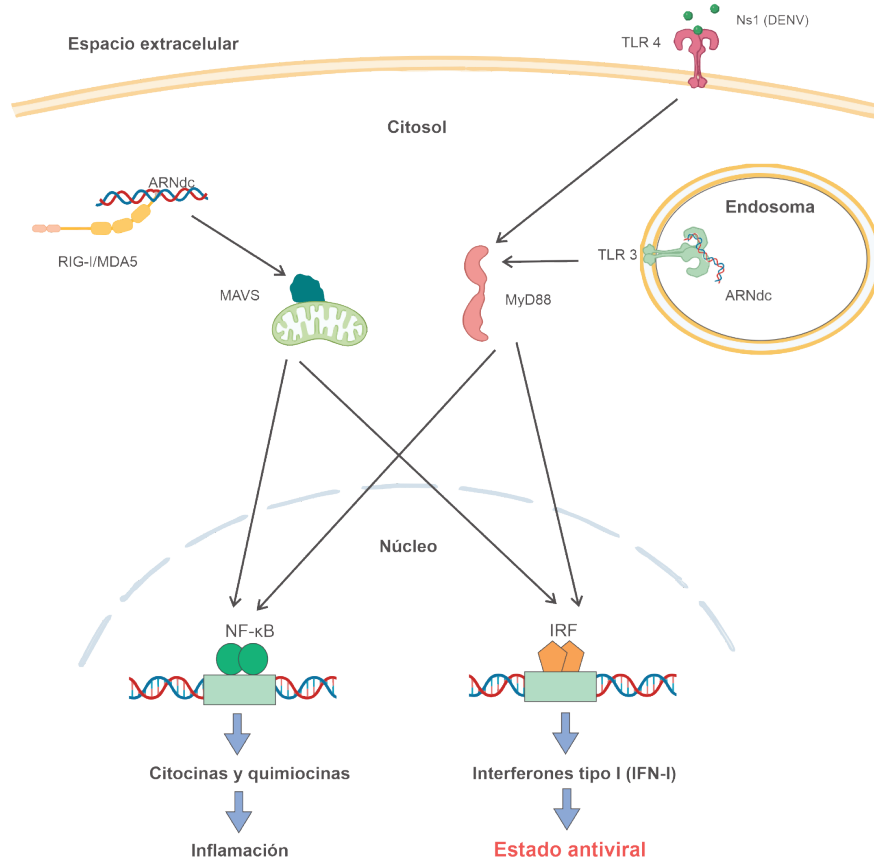


Figura 4. Vías y funciones de la señalización de los PRRs.

Tras el reconocimiento de los PAMPs virales por los diferentes tipos de PRR comienza un proceso de señalización al interior de la célula. Para los TLRs esta señal está mediada por la proteína MyD88, mientras que para los RLRs, la proteína MAVS es quien conduce esta señalización. El resultado es la secreción de moléculas que intervienen en la inflamación, así como la secreción de interferones tipo I que llevará a la célula a montar un estado antiviral, así como a células vecinas. **Abreviaturas:** MAVS: Proteína señalización antiviral mitocondrial; IRF: Factor regulador de interferón. Fuente: Elaboración propia con imágenes del software BioRender.

LOS RECEPTORES RLR: SENSORES CITOPLASMÁTICOS PARA DETECTAR VIRUS

En el 2004 Yoneyama y colaboradores identificaron a RIG-I (gen I inducible por ácido retinoico), una **helicasa** que se encuentra en el **citosol** de la célula, como un sensor que reconoce el ARNdc producido durante la replicación viral y que tras su activación desencadena una respuesta de IFNs-I y citocinas proinflamatorias (Yoneyama, Kikuchi, Natsukawa, Shinobu, Imaizumi, Miyagishi, Taira, Akira y Fujita, 2004).

Dentro de esta familia de receptores podemos encontrar también a MDA-5 (gen 5 asociado a la diferenciación de melanoma) que reconoce moléculas de ARNdc que se encuentran en el citosol.

Se ha demostrado que estos receptores pueden interactuar con diferentes formas de ARNdc y por tanto, diferentes tipos de virus de ARN. RIG-I es capaz de inducir una respuesta de IFN-I al identificar ARNdc de diferentes longitudes (generalmente ARNs cortos <300 pb¹) además se ha demostrado que el extremo ARN 5'-trifosfato (ARNdc 5'-ppp), es el ligando específico para este receptor, lo que facilita la discriminación entre ARNdc del hospedero y los virus (Kato, Takeuchi, Sato, Yoneyama, Yamamoto, Matsui, Uematsu, Jung, Kawai, Ishii, Yamaguchi, Otsu, Tsujimura, Koh, Reis, Sousa y Matsu, 2006; Hornung, Ellegast, Kim, Brzózka, Jung, Kato, Poeck, Akira, Conzelmann, Schlee, Endres, Hartmann, 2006). Además, RIG-I responde de manera más potente a los virus de ARN de cadena negativa, como los de la influenza, bunyavirus, filovirus y rabdovirus, mientras que MDA5 se activa durante la inducción por picornavirus de cadena positiva y arterivirus (Brisse y Ly, 2019).

Estos receptores, como se ha mencionado, se encuentran en el citosol de la célula y están de manera inactiva, cuando existe la presencia de PAMPs virales tanto RIG-I como MDA5 sufren un **cambio conformacional** para pasar a su forma activa y comenzar la señalización en la célula que se conducirá hacia el núcleo a través de diferentes factores de señalización para inducir respuestas inflamatorias potentes y respuestas antivirales mediante la inducción de IFNs-I (Reikine, Nguyen y Modis, 2014).

EL PROTAGONISTA ANTIVIRAL: LOS INTERFERONES DE TIPO I

Como se ha mencionado, la señalización que ocurre a través de los sistemas TLR o RLR da como resultado la producción de interferones de tipo I que son esenciales para la amplificación de la respuesta antiviral, además de aumentar la **citotoxicidad** de los linfocitos NK que participan en la eliminación de células infectadas por virus en donde se ha inhibido la expresión de moléculas de MHC de clase 1 (**complejo principal de histocompatibilidad**) (véase sección 6) (Braciale y Hahn, 2013).

¹ **Par de bases:** Moléculas llamadas nucleótidos que están en cadenas (hebras) opuestas de la doble hélice del ADN y que forman enlaces químicos entre sí. En el ADN hay cuatro nucleótidos o bases: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). Estas bases forman pares específicos (A con T y G con C).

Los interferones de tipo I, forman una familia de **polipéptidos** que incluyen 14 tipos de interferones α (IFN- α), un interferón β (IFN- β), un interferón κ (IFN- κ), un interferón ω (IFN- ω), un interferón ϵ (IFN- ϵ), un interferón τ (IFN- τ), un interferón δ (IFN- δ) y un interferón ζ (IFN- ζ) (Capobianchi, Uleri, Caglioti y Dolei, 2015). Cuando los IFNs-I son sintetizados y secretados al exterior de la célula, presentan una acción tanto **paracrina** como **autocrina** ya que se unen a su receptor IFNAR (un receptor transmembrana que consta de dos subunidades, IFNAR1 e IFNAR 2) (Cumberworth *et al.*, 2017). Cuando este receptor interactúa con algún miembro de la familia de IFNs-I, se inicia una cascada de señalización al interior de la célula que involucra complejos enzimáticos y la integración de factores de transcripción que inducirán la **transcripción** de genes estimulados por interferón (**ISGs**) de los cuales, muchos poseen actividad antiviral (Cedillo-Barrón *et al.*, 2018).

Estos genes producto de la estimulación por interferones, juegan un papel importante durante la infección por virus, ya que serán traducidos en proteínas con actividad antiviral y ayudarán a controlar la infección mediante diferentes mecanismos del ciclo de replicación de los virus en los diferentes pasos²; impidiendo la unión del virus con su receptor de la célula, degradando el material genético en el citosol, evitando la **traducción** de proteínas virales así como el ensamble y liberación de las nuevas partículas virales (Figura 5).

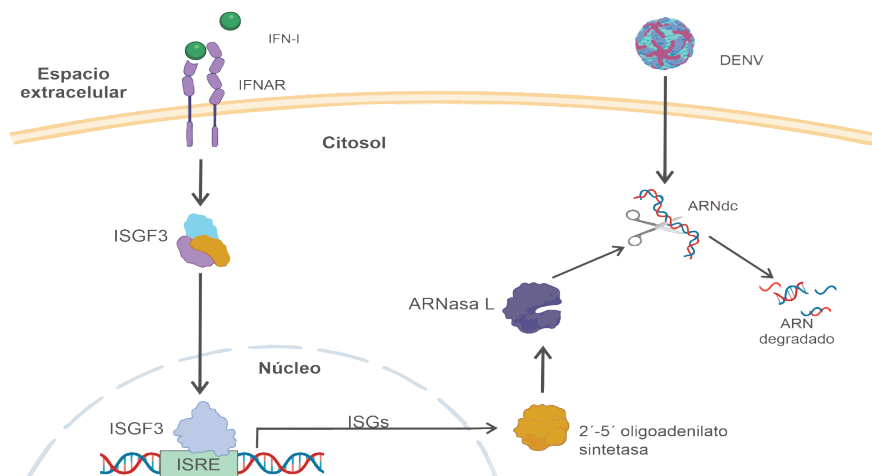


Figura 5. El interferón de tipo I desencadena el estado antiviral en la célula. El interferón de tipo I al interactuar con su receptor IFNAR desencadena una señalización al interior de la célula que provoca la estimulación de genes

² Para conocer a profundidad sobre los virus y su ciclo de replicación visitar **virology blog** [clase 1 y 2] en: <http://www.virology.ws/virologia/>

que se traducirán en proteínas con actividad antiviral, como la 2'5'-oligoadenilato sintetasa, que, a su vez, promueve la activación de la ribonucleasa ARNasa L, que degrada el ARNdc que se encuentre en la célula, incluyendo el de los intermediarios de replicación de algunos virus. **Abreviaturas:** **IFNAR:** Receptor de IFNs-I; **ISGF3:** Factor 3 del gen estimulado por interferón; **ISRE:** Elementos de respuesta estimulados por interferón; **ISGs:** Genes estimulados por interferón. Fuente: Elaboración propia con imágenes del software BioRender.

Algunas proteínas traducidas por los ISGs se conocen bien su efecto antiviral contra determinados virus, por ejemplo, algunas **enzimas** de la familia OAS (2'-5' oligoadenilato sintetasa) degrada el ARN del virus del dengue, esto lo realiza tras activar **ribonucleasas** celulares, como la ARNasa L (Schoggins, 2014).

LAS CÉLULAS NATURALES ASESINAS (NK) ELIMINANDO CÉLULAS INFECTADAS

Las células NK son linfocitos que pertenecen al sistema inmunitario innato y forman parte de la primera línea de defensa frente a patógenos intracelulares y a células tumorales. Como bien lo indica su nombre, estas células tienen la habilidad para destruir células, esto lo hacen debido a que en su interior cuentan con factores citotóxicos que están almacenados en compartimientos internos denominados **gránulos**, y al momento en el que se lleva a cabo el contacto con la célula infectada liberan estos mediadores (Abbas *et al.*, 2018).

Uno de los mediadores es la perforina, que puede crear poros en la membrana celular, lo que permite la entrada de otros factores que modulan la muerte celular, como las granzimas (Bryceson, Björkström, Mjösberg y Ljunggren, 2014), además secretan IFN- γ (interferón gamma) fundamental para la activación de los macrófagos (Papamichail, Perez, Gritzapis y Baxevanis, 2004).

Los linfocitos NK se encuentran circulando e interactuando constantemente con otras células, lo que permite que puedan “verificar” si hay algún problema con cierta célula y, de haberlo, tener que matarla. Para lograr esto, los linfocitos NK han desarrollado un mecanismo por el cual censan a las demás células, lo que se denomina *reconocimiento de lo propio*, este mecanismo consiste de manera general en interactuar con moléculas de MHC de clase I que se expresan de manera constitutiva en la mayoría de las células sanas

(Figura 6), pero cuando las células son infectadas por virus estas moléculas de MHC-I se reducen en su superficie, esto es entonces una señal para que los linfocitos NK actúen y las destruyan (Vivier, Tomasello, Baratin, Walzer y Ugolini, 2008).

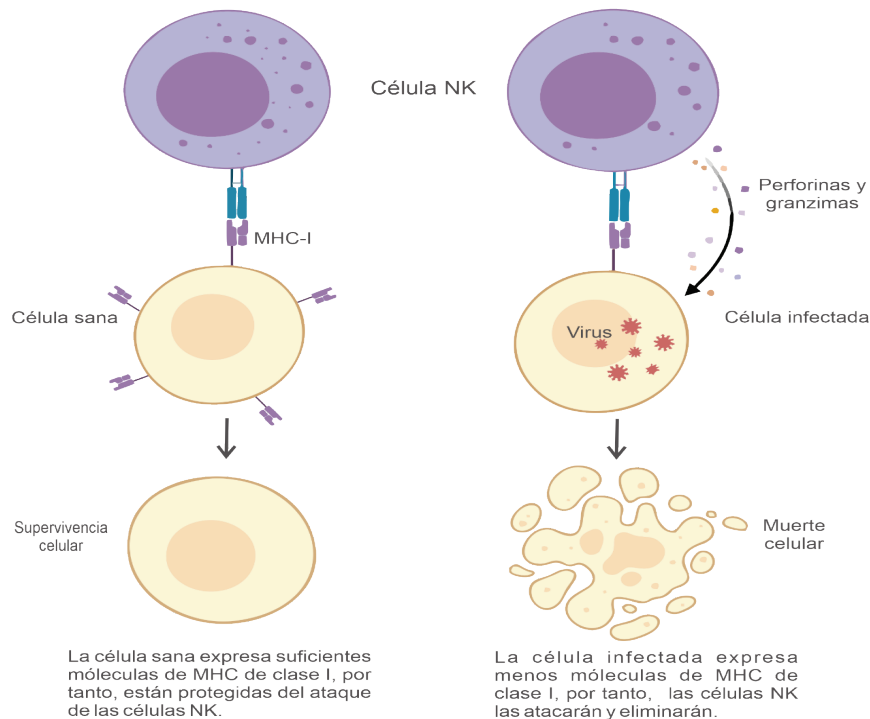


Figura 6. Mecanismo de acción de las células NK. El mecanismo por el cual las células NK pueden discrepar entre las células sanas e infectadas es la interacción con las moléculas de MHC de clase I (Complejo principal de histocompatibilidad de clase I). Durante su *patrullaje* interactúan con las células a su paso y, cuando existe un desequilibrio entre estas señales, las células NK atacan a la célula infectada liberando sus mediadores citotóxicos para poder eliminarla. Fuente: Elaboración propia con imágenes del software BioRender.

CONCLUSIÓN

La respuesta del sistema inmunitario innato ante las infecciones por virus es rápida y diferenciada, gracias a la participación de los diferentes receptores de reconocimiento de patrones. Si bien esta respuesta en muchas de las veces no puede llegar a ser suficiente para contener la infección viral, nos permite desencadenar respuestas más sofisticadas y específicas como las del sistema inmunitario adaptativo.

GLOSARIO

ADN: Ácido Desoxirribonucleico es el nombre químico de la molécula que contiene la información genética en todos los seres vivos. La molécula de ADN consiste en dos cadenas que se enrollan entre ellas para formar una estructura de doble hélice (National Human Genome Research Institute, 2021).

ARN: Ácido ribonucleico es una molécula similar a la de ADN. A diferencia del ADN, el ARN es de cadena sencilla (National Human Genome Research Institute, 2021).

Autocrina: Producción y secreción de un mediador extracelular por una célula seguida de la unión de ese mediador a receptores en la misma célula para iniciar la transducción de señales (King, 2007).

Cambio conformacional: En bioquímica es un cambio en la forma de una macromolécula (proteínas, enzimas, etc.), a menudo inducido por cambios en su entorno u otros factores como la interacción con ligandos o sustratos.

Cápside: Capa protectora de naturaleza proteica, que rodea al ácido nucleico de la partícula viral, cuya simetría puede ser icosaédrica, helicoidal o compleja (Clínica Universidad de Navarra, 2020).

Citocina: Familia de proteínas producidas por las células, particularmente por las células del sistema inmunitario. Las citocinas obran como mensajeros químicos intercelulares para regular las respuestas inmunitarias (Abbas *et al.*, 2018).

Citosol: Sustancia acuosa semifluida que rodea a los orgánulos y núcleo, pudiendo representar más de la mitad del volumen celular en las células animales (Megías, Molist y Pombal, 2019).

Citotoxicidad: Daño celular provocado por la acción de anticuerpos específicos y complemento o por células citotóxicas. Constituye una de las más importantes respuestas efectoras inmunitarias para la defensa contra los agentes infecciosos (Clínica Universidad de Navarra, 2020).

Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC): Moléculas también llamadas antígenos leucocitarios humanos (HLA), son el producto de un conjunto de genes responsables de que los linfocitos rechacen tejidos trasplantados y detecten elementos extraños, están agrupados en las clases I y II (Vega, 2009, p.1).

Enzima: Es un catalizador biológico. Generalmente es una proteína que acelera la velocidad de una reacción química específica en la célula. La enzima no se destruye durante la reacción y se utiliza una y otra vez (National Human Genome Research Institute, 2021).

Factores de señalización: Moléculas que en su mayoría son proteínas que, tras la activación de receptores en la superficie celular, llevan a cabo diferentes reacciones químicas que dan como resultado la activación de proteínas específicas para regular funciones celulares o la transcripción de genes específicos.

Factores de transcripción: Proteínas que activan o detienen la expresión de algunos genes al unirse a su secuencia específica en el ADN.

Fosfolípidos: Lípidos anfipáticos, que se encuentran en todas las membranas celulares, disponiéndose como bicapas lipídicas. Pertenecen al grupo de lípidos derivados del glicerol, presentando una estructura similar a la de los triglicéridos (Torres y Durán, 2015, p.1).

Glucoproteína: Molécula que se compone de una parte proteica unida a uno o varios azúcares simples o compuestos.

Gránulos: Estructura pequeña que se encuentra en algunas células o tejidos y en su interior poseen una variedad de moléculas.

Helicasa: Enzima que participa en el proceso de replicación de la molécula de ADN desenrollando la doble hélice cerca del punto de bifurcación de la horquilla replicadora (Fundación Instituto Roche, 2021).

Hospedero: Organismo que puede hospedar a otro en su interior, presentando una relación simbiótica de mutualismo, comensalismo o parasitismo.

Interferón (IFN): Proteína de bajo peso molecular producida por células de los animales vertebrados, que, al entrar en contacto con un virus, actúa impidiendo la entrada y la proliferación de cualquier otro virus (Abbas *et al.*, 2018).

ISGs: Genes estimulados por IFN. Subconjunto de genes implicados en la respuesta del sistema inmunológico innato. Los ISG se expresan comúnmente en respuesta a una infección viral, pero también durante una infección bacteriana y en presencia de parásitos.

Lectina: Proteína en la superficie de las células que se une a azúcares con una especificidad determinada según el tipo.

Linfocitos: Célula inmunitaria que se encuentra en sangre y tejido linfático. Podemos encontrar 2 grandes tipos de linfocitos, los B y T. Mientras que los linfocitos B elaboran anticuerpos, los linfocitos T ayudan a controlar las respuestas inmunitarias y erradicar las células tumorales (Abbas *et al.*, 2018).

PAMP: Patrón molecular asociado a patógenos. Pequeñas secuencias de moléculas que se repiten en grupos de patógenos (como por ejemplo el ARNdc de algunos virus). Estos patrones moleculares son esenciales para el reconocimiento de los microorganismos por parte de las células de la inmunidad innata las cuales

responden de manera distinta según el microorganismo identificado.

Paracrina: Forma de señalización celular en la que una célula secreta una molécula al exterior y actúa sobre las células cercanas.

Patógeno: Cualquier microorganismo, como una bacteria o un virus, causante de enfermedad.

Polipéptido: Molécula que se constituye por unidades de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos.

PRR: Receptores de reconocimiento de patrones. Moléculas encargadas de identificar e interactuar con patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), lo que lleva a la expresión de citocinas proinflamatorias e interferón, constituyendo así la primera línea de defensa contra patógenos.

Quimiocina: Proteínas producidas por determinadas células inmunitarias y otras células del cuerpo. Las quimiocinas cumplen una función importante en la respuesta inmunitaria, estimulan el movimiento de ciertos tipos de glóbulos blancos y los atraen a las áreas de inflamación para ayudar al cuerpo a combatir infecciones, afecciones inflamatorias y otras enfermedades (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

Ribonucleasa: Enzima que actúa hidrolizando el ARN dentro de la célula en componentes más pequeños, es común que se abrevie como RNasa.

Sistema del complemento: Conjunto de proteínas en el suero que interactúan entre sí y con otras moléculas de la inmunidad innata y adaptativa. Existen tres vías de activación del complemento; la vía clásica (activada por el complejo antígeno-anticuerpo), la alternativa (activada por la superficie microbiana) y de la lectina (activada por lectinas plasmáticas que se unen a los microbios). El sistema del complemento consiste en una cascada de enzimas proteolíticas que genera mediadores inflamatorios y opsoninas.

Traducción: Proceso de traducir la secuencia de una molécula de ARN mensajero (ARNm) a una secuencia de aminoácidos durante síntesis de proteínas. El código genético se describe la relación entre la secuencia de pares de bases en un gen y la secuencia correspondiente de aminoácidos que codifica. En el citoplasma de la célula, el ribosoma lee la secuencia del mRNA en grupos de tres bases para ensamblar la proteína (National Human Genome Research Institute, 2021).

Trascripción: Proceso por el cual se genera una copia de RNA a partir la secuencia de un gen. Esta copia, llamada una molécula de ARN mensajero (ARNm), deja el núcleo de la célula y entra en el citoplasma, donde dirige la síntesis de la proteína, que codifica (National Human Genome Research Institute, 2021).

Virus: Partícula de código genético, ADN o ARN, encapsulada en una vesícula de proteínas. Los virus no se pueden replicar por sí solos. Necesitan infectar células y usar los componentes de la célula huésped para hacer copias de sí mismos (National Human Genome Research Institute, 2021).

REFERENCIAS

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018). *Cellular and Molecular Immunology* (9a Ed. ed.). Philadelphia: ELSEVIER.

Anthony, N., Foldi, I., & Hidalgo, A. (2018). Toll and Toll-like receptor signalling in development. *Development*, 145 (9), dev156018. doi:10.1242/dev.156018

Braciale, T. J., & Hahn, Y. S. (2013). Immunity to viruses. *Immunological reviews*, 255(1), 5-12. doi:10.1111/imr.12109

Brisse, M., & Ly, H. (2019). Comparative Structure and Function Analysis of the RIG-I-Like Receptors: RIG-I and MDA5. *Frontiers in Immunology*, 10:1586. doi:10.3389/fimmu.2019.01586

Bryceson, Y., Björkström, N., Mjösberg, J., & Ljunggren, H. (2014). Chapter 13 - Natural Killer Cells. En N. R. Rose, & I. R. Mackay, *The Autoimmune Diseases* (Fifth ed., págs. 187-199). Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-384929-8.00013-7

Capobianchi, M. R., Uleri, E., Caglioti, C., & Dolei, A. (2015). Type I IFN family members: similarity, differences and interaction. *Cytokine & growth factor reviews*, 26(2), 103-111. doi:10.1016/j.cytogfr.2014.10.011

Cedillo-Barrón, L., García-Cordero, J., Shrivastava, G., Carrillo-Halfon, S., León-Juárez, M., Bustos, J. A., Gutiérrez, C. B. (2018), L., & et al. (2018). The Role of Flaviviral Proteins in the Induction of Innate Immunity. En J. R. Harris, & D. Bhella, *Virus Protein and Nucleoprotein Complexes* (págs. 407-442). Singapore: Springer. doi:https://doi.org/10.1007/978-981-10-8456-0_17

Clínica Universidad de Navarra (2020). Cápside, Diccionario Médico. Recuperado de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/capside>

Clínica Universidad de Navarra (2020). Citotoxicidad, Diccionario Médico. Recuperado de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/citotoxicidad>

Cumberworth, S. L., Clark, J. J., Kohl, A., & Donald, C. L. (2017). Inhibition of type I interferon induction and signalling by mosquito-borne flaviviruses. *Cellular Microbiology*(19:e12737). doi:https://doi.org/10.1111/cmi.12737

Doménech, A., Gibello, A., Collado, V., & Porras, R. (2008). El sistema inmune innato II: La primera respuesta frente a la infección. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 2(1), 17-30. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2731219>

Fundación Instituto Roche (2021). *Helicasa*. Recuperado de <https://www.institutoroche.es/recursos/glosario/helicasa>

Hargreaves, D. C., & Medzhitov, R. (2005). Innate Sensors of Microbial

Infection. *Journal of Clinical Immunology*, 25(6), 503-510. doi:10.1007/s10875-005-8065-4

Hornung, V., Ellegast, J., Kim, S., Brzózka, K., Jung, A., Kato, H., . . . Hartmann, G. (2006). 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science*, 314(5801), 994-997. doi:10.1126/science.1132505

Instituto Nacional del Cáncer (2021). *Quimiocina*. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/quimiocina>

Kato, H., Takeuchi, O., Sato, S., Yoneyama, M., Yamamoto, M., Matsui, K. Matsu, Y. (2006). Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*, 441, 101-105. doi: 10.1038/nature04734

King, T. C. (2007). Elsevier's Integrated Pathology (1st Edition). Mosby Elsevier.

Megías M, Molist P, Pombal MA. (2019). Atlas de histología vegetal y animal. La célula. Recuperado de <http://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/1-introduccion.php>

Modhiran, N., Watterson, D., Blumenthal, A., Baxter, A., Young, P., & Stacey, K. (2017). Dengue virus NS1 protein activates immune cells via TLR4 but not TLR2 or TLR6. *Immunology and Cell Biology*, 95, 491-495. doi:10.1038/icb.2017.5

National Human Genome Research Institute (2021). *ADN (Ácido Desoxirribonucleico)*. Recuperado de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ADN-acido-Desoxirribonucleico>

National Human Genome Research Institute (2021). *ARN (Ácido Desoxirribonucleico)*. Recuperado de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ARN>

National Human Genome Research Institute (2021). *Enzima*. Recuperado de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Enzima>

National Human Genome Research Institute (2021). *Traducción*. Recuperado de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Traduccion>

National Human Genome Research Institute (2021). *Transcripción*. Recuperado de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Transcripcion>

National Human Genome Research Institute (2021). *Virus*. Recuperado de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Virus>

Palm, N., & Medzhitov, R. (2009). Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunological reviews*, 227(1), 221-233. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00731.x.

Papamichail, M., Perez, S., Gritzapis, A., & Baxevanis, C. (2004). Natural killer lymphocytes: biology, development, and function. *Cancer Immunol Immunother*, 53, 176-186. doi:10.1007/s00262-003-0478-4

Reikine, S., Nguyen, J. B., & Modis, Y. (2014). Pattern recognition and signaling mechanisms of RIG-I and MDA5. *Frontiers in Immunology*, 5. doi:10.3389/fimmu.2014.00342

Schoggins, J. W. (2014). Interferon-stimulated genes: roles in viral

pathogenesis. *Current opinion in virology*, 6, 40-46. doi:<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.03.006>

Thompson, V., & Locarnini, S. (2007). Toll-like receptors, RIG-I-like RNA helicases and the antiviral innate immune response. *Immunology and Cell Biology*, 85, 435-445. doi:10.1038/sj.icb.7100100

Torres, G.J y S.D.A (2015). Revisión. Fosfolípidos: propiedades y efectos sobre la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 31 (1), 76-83. Recuperado de <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v31n1/07revision07.pdf>

Vega R, G.B (2009). Inmunología para el médico general. Complejo mayor de histocompatibilidad. *Mediagraphic Artemisa. Rev. Fac. Med. UNAM Vol. 52* (2), marzo-abril. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un092j.pdf>

Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T., & Ugolini, S. (2008). Functions of natural killer cells. *Nature Immunology volume*, 9, 503-510. doi:10.1038/ni1582

Whitehead, L., & Brown, G. (2017). Pattern Recognition Receptors. En J. Cavaillon, & M. Singer, *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic* (First Edition ed.). Wiley-VCH. doi:10.1002/9783527692156.ch8

Yoneyama, M., Kikuchi, M., Natsukawa, T., Shinobu, N., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Fujita, T. (2004). The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nature Immunology*(5), 730-737. doi:10.1038/ni1087