

Los receptores del sistema inmunitario innato

Receptors of the innate immune system

Alba Soledad Aquino-Domínguez¹, María de los Ángeles Romero-Tlalolini² & Sergio Roberto Aguilar-Ruiz^{3*}

Fecha de recepción: 24 de noviembre de 2021

Fecha de aceptación: 27 de febrero de 2022

1 Estudiante de Doctorado en Biomedicina Experimental. Facultad de Medicina Cirugía de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Av. a San Felipe sin número, Colonia Reforma, C.P 68050, Oaxaca de Juárez, Oaxaca. México. albasoledadaquinod@outlook.es; ORCID: 0000-0002-5116-7463.

2 Catedrática CONACyT. Posgrado en Biomedicina Experimental. Facultad de Medicina Cirugía de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Av. a San Felipe sin número, Colonia Reforma, C.P 68050, Oaxaca de Juárez, Oaxaca. México. romerotlalolini@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9867-8765

3 Posgrado en Biomedicina Experimental. Facultad de Medicina Cirugía de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Av. a San Felipe sin número, Colonia Reforma, C.P 68050, Oaxaca de Juárez, Oaxaca. México. ORCID: 0000-0002-2412-0360.*Autor de correspondencia sar_cinvestav@hotmail.com, sarbiomedicina@gmail.com

Resumen

El sistema inmunitario innato (SII) es la primera línea de defensa frente a los agentes infecciosos y también en la detección de daño tisular. El SII reconoce un grupo de moléculas esenciales para la supervivencia de los microorganismos, que reciben el nombre de Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs). Además, el SII reconoce a moléculas que son producidas y liberadas por las células dañadas o estresadas, llamadas Patrones Moleculares Asociados a Daño (DAMPs). Tanto los PAMPs como los DAMPs son reconocidos por un grupo de receptores evolutivamente conservados, y presentes en las células del SII, llamados Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs). El reconocimiento de los PAMPs y DAMPs por parte de los PRRs presentes en las células del SII conduce a diferentes efectos en la respuesta inmunitaria, entre los que se encuentran la fagocitosis, la producción de Especies Reactivas de Oxígeno (EROs), la expresión de genes relacionados a la producción de mediadores inflamatorios y antivirales. Por esta razón, los PRRs son elementos centrales en el SII para responder a los patógenos y el daño tisular.

Palabras clave: Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs), Patrones moleculares Asociados a Daño (DAMPs), Receptores de reconocimiento de Patrones (PRR).

Abstract

The innate immune system (IIS) is the first line of defense against infectious agents and the detection of tissue damage. The IIS recognizes a group of molecules essential for the survival of microorganisms, which are called pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). In addition, IIS recognizes molecules produced and released by damaged or stressed cells, called damage-associated molecular patterns (DAMPs). Both PAMPs and DAMPs are recognized by a group of evolutionarily conserved receptors on IIS cells called pattern recognition receptors (PRRs). The recognition of PAMPs and DAMPs by PRRs present in IIS cells leads to different effects on the immune response, including phagocytosis, production of reactive oxygen species (ROS), and expression of genes related to the production of inflammatory and antiviral mediators. For this reason, PRRs are central elements in IIS to respond to pathogens and tissue damage.

Keywords: Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), Damage-associated molecular patterns (DAMPs), Pattern recognition receptors (PRRs).

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario está formado por moléculas, células y tejidos, que tienen como función primordial responder contra los microorganismos infecciosos, el daño tisular y, en general, contra aquello que no sea propio. El sistema inmunitario puede dividirse en innato y adaptativo.

El sistema inmunitario innato (SII) es la primera línea de defensa, actuando en los primeros momentos de la infección o lesión tisular, y está formado por los epitelios, los cuales actúan como barreras físicas que impiden el ingreso de los microorganismos, además de producir constantemente moléculas antimicrobianas. En sangre tenemos diferentes células blancas (leucocitos) del SII, entre los que se encuentran los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos y las células asesinas naturales (NK, del inglés; Natural Killer), además de las células, diferentes moléculas que circulan en la sangre forman parte de la respuesta inmunitaria innata, como lo son el sistema del complemento y péptidos con actividad antimicrobiana.

Por otra parte, el sistema inmunitario adaptativo (SIA) actúa a tiempos más tardíos (días después del inicio de la infección o lesión), y las células que lo conforman son los linfocitos B (LB), que son las células productoras de los anticuerpos, y los linfocitos T (LT), que a su vez se dividen en LT citotóxicos, los cuales eliminan a células infectadas por virus o bacterias intracelulares, y los LT cooperadores, los cuales regulan el funcionamiento de diferentes células del SII y el SIA.

El SIA es altamente específico y tiene una enorme diversidad de receptores (1×10^6 - 1×10^9), que le permite distinguir todo aquello que no sea propio (antígenos), además el SIA es responsable de la memoria inmunológica, es decir, responder más rápido y más potente frente a los antígenos a los cuales ya se tuvo una previa respuesta (Abbas *et al.*, 2018, pp 1-10).

La activación de las células del sistema inmunitario innato depende del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, del inglés *Pathogen Associated Molecular Pattern*), los cuales corresponden a componentes esenciales para la supervivencia de los microorganismos, y los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs, del inglés *Damage Associated Molecular Pattern*), quienes son productos endógenos producidos cuando las células se encuentran bajo condiciones de estrés o daño.

Tanto los PAMPs como los DAMPs, son reconocidos por un grupo de proteínas, que funcionan como receptores, y están presentes en las células de SII, llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, del inglés *Pattern Recognition Receptors*) (Takeuchi y Akira, 2010).

En la tabla 1 se muestran las características del SII y del SIA.

El reconocimiento de los PAMPs y los DAMPs conduce a una transducción de señales al interior de las células del SII, que culmina en la expresión de genes relacionados a la inflamación, la actividad microbicida y antiviral, entre otros efectos (Figura 1).

Tabla 1. Características del sistema inmunitario.

EL SISTEMA INMUNITARIO		
Características	El sistema inmunitario innato (SII)	El sistema inmunitario adaptativo (SIA)
Células	Epitelios, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células NK, células dendríticas, basófilos	Linfocitos T y Linfocitos B
Proteínas circulantes	Péptidos antimicrobianos, proteínas del complemento	Anticuerpos
Señales activadoras	Moléculas no propias (antígenos)	PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y DAMPs (patrones moleculares asociados a daño)
Memoria inmunológica	Limitada	Incrementa tras la exposición al mismo antígeno
Tiempo de respuesta	Horas	Días

Abbas *et al.*, 2018, pp 1-10.

En este artículo se expone la relevancia de la interacción entre los PAMPs y DAMPs, con los PRR presentes en las células de sistema inmunitario innato, y el papel central que esto tiene en la respuesta inmunitaria.

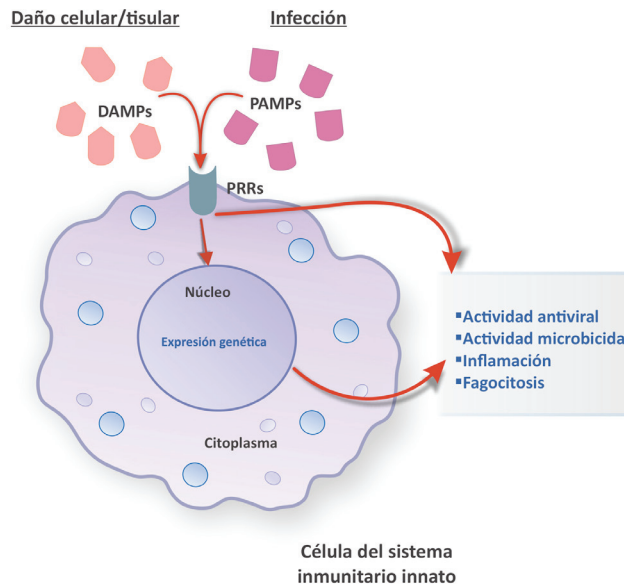


Figura 1. Reconocimiento del sistema inmunitario innato. El sistema inmunitario innato reconoce dos tipos de señales, las cuales corresponden a los DAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Daño) y los PAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos), a través de proteínas receptoras llamadas PRR (Receptores de reconocimiento de Patrones). El reconocimiento de los PAMPs como de los DAMPs por los PRR culmina en diferentes efectos celulares, como son la expresión genética, inflamación y actividad microbicida por mencionar algunos (Kumar *et al.*, 2011) (Gong *et al.* 2020).

1. PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A PATÓGENOS Y DAÑO

1.1 Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)

Los PAMPs son componentes microbianos esenciales para la supervivencia de los microorganismos, por lo tanto, imposibilita a los microorganismos a eliminarlos o mutarlos fácilmente, lo que ha permitido evolutivamente al SII usarlo como blanco de su reconocimiento.

Algunos de estos PAMPs corresponden al lipopolisacárido y el peptidoglicano presentes en las paredes celulares de las bacterias gram negativas y positivas respectivamente; la flagelina, una proteína esencial del flagelo de las bacterias móviles y los azúcares, como la manosa y glucanos presentes en las paredes celulares de los hongos, también son reconocidos (Barreto y Figueiredo, 2014) (Kumar *et al.*, 2011).

Finalmente, los genomas de virus y bacterias son detectados como PAMPs; en este sentido, algunos genomas virales son de

ARN (ácido ribonucleico) de cadena sencilla (ARNcs), o doble cadena (ARNdc), o muestran diferencias en su estructura con los genomas de ADN (Ácido desoxirribonucleico) de doble cadena presentes en nuestras células eucariotas (Carty *et al.*, 2021). En la tabla 2, se muestra una lista más completa de PAMPs.

Tabla 2. Características de los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs).

PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A PATÓGENOS		
Tipo de macromolécula	PAMPs	Microorganismos
Ácidos nucleicos	RNA de una sola cadena	Virus
	RNA de doble cadena	Virus
	Secuencias de DNA CpG no metiladas	Bacterias y Virus
Proteínas	Pilina	Bacterias
	Flagelina	Bacterias
	Proteínas de envoltura	Virus
Lípidos de la pared celular	Lipopolisacárido	Bacterias gram negativas
	Peptidoglicano	Bacterias gram positivas y negativas
	Ácido lipoteicoico	Bacterias gram positivas
Carbohidratos	Zimosán	Hongos
	B-glucanos	Hongos y bacterias
	Manosa	Bacterias
	Mananos	Bacterias y levaduras

(Kumar *et al.*, 2011) (Takeuchi y Akira, 2010).

1.2 Patrones moleculares asociados a daño (DAMPs)

Una de las propiedades fundamentales de la respuesta inmunitaria innata, es la respuesta contra los PAMPs, al poder distinguir las moléculas microbianas de lo propio.

Sin embargo, esto no pudo explicar durante mucho tiempo la activación de la respuesta inmunitaria en ausencia de infección, lo cual llevo a la formulación de la teoría del daño, propuesta por Polly Matzinger en 1994.

Esta teoría considera que las señales de daño liberadas por las células estresadas o dañadas activan la respuesta inmunitaria, conduciendo al descubrimiento de diferentes moléculas endógenas que son liberadas cuando hay daño tisular, que posteriormente fueron llamadas patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) por Water Land en el año 2003.

Actualmente, es totalmente aceptado que tanto las PAMPs como los DAMPs pueden ser reconocidos por los PRR presentes en las células de la respuesta inmunitaria innata y activarlas.

Debido a que los DAMPs son capaces de generar inflamación en ausencia de señales microbianas, a esto también se le conoce como *inflamación estéril*, y algunas de las enfermedades en las que se producen incluyen desordenes metabólicos, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes y cáncer (Gong *et al.*, 2020).

Algunos de los DAMPs descritos corresponden a la *Proteína de Alta Movilidad del Grupo 1* (HMGB1) (Wu *et al.*, 2010), el ARN y el ADN (Roers *et al.*, 2016) presentes en el núcleo de las células, proteínas de choque térmico (HSP, del inglés *Heat Shock Protein*), las cuales desempeñan funciones importantes para supervivencia de las células eucariontes (Roelofs *et al.*, 2006), el ATP (adenosina trifosfato), los cristales de urato monosódico (UMS), cristales de colesterol y β -amiloide (Mangan *et al.*, 2018).

En la tabla 3 se muestra una lista más completa de DAMPs.

Tabla 3. Patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) y enfermedades inflamatorias asociadas.

[Ver en siguiente página]

PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A DAÑO

Tipo de molécula	DAMPs	Enfermedad asociada
Ácidos nucleicos	mRNA Complejos anticuerpos ribonucleoproteínas DNA citoplasmático	Lesión por isquemia-reperfusión (LIR) Eventos inflamatorios agudos Lupus eritematoso sistémico (LES) El síndrome de Aicardi-Goutières, cáncer
Proteínas y péptidos	HMGB1 (Proteína de alta movilidad del grupo 1), HSP (Proteína de choque térmico), defensina-β2	Lesión por isquemia reperfusion, artritis reumatoide, infarto al miocardio y cáncer
Lípidos	Ácido fosfatídico, fosfatidilcolina, sfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatilinositol	Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Nasu Hakola, y otras enfermedades neurodegenerativas
Carbohidratos	β-glucosilceramida N-glucanos	La enfermedad de Gaucher y cáncer
Metabolitos	Urato monosódico, glucosa, cristales de colesterol, adenosina trifosfato	Diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica, gota, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer

(Gong *et al.*, 2020) (Wu *et al.*, 2010) (Roelofs *et al.*, 2006)

2. LOS RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATRONES (PRR), Y EL RESULTADO DE SU ACTIVACIÓN

Hay cinco principales clases de PRR que han sido descritos, los cuales corresponden a los receptores tipo *Toll* (TLR), receptores tipo lectina C (CLR), receptores tipo NOD (NLRs), receptores tipo RIG (LRLs) y varios sensores de daño del DNA. Estos receptores se encuentran ubicados en la superficie de la membrana citoplasmática, citoplasma y dentro de endosomas, lo cual favorece que los PAMPs y DAMPs sean reconocidos por las células (Abbas *et al.*, 2018, pp 57-93).

2.1 Receptores tipo *Toll* (TLRs)

En 1989, el estudio de los mecanismos usados por insectos para reconocer y pelear contra las infecciones logró la identificación de los receptores *Toll*, como factores que dirigen la respuesta antimicrobiana en la mosca *Drosophila*, más adelante se identificaron proteínas homólogas a los receptores *Toll* en los mamíferos, y se les dio el nombre de receptores tipo *Toll* (TLRs), siendo los primeros PRR en ser identificados en los mamíferos (Fitzgerald y Kagan, 2020). Hasta la fecha 10 y 12 TLRs funcionales han sido identificados en humanos y ratón respectivamente, cada TLR detecta diferentes clases de PAMPs derivados de virus, bacterias, hongos y parásitos. Estos incluyen al ácido lipoteicoico (reconocidas por el TLR1, TLR2, y TLR6), ARN de doble cadena (ARNdc) (reconocido por el TLR3), Lipopolisacárido (LPS) (reconocido por el TLR4), flagelina (reconocida por el TLR5) y ADN bacteriano o viral (reconocido por el TLR9) (Kawai y Akira, 2011). Además, los TLRs pueden reconocer a diferentes DAMPs, por ejemplo, el TLR4 reconoce a la proteína nuclear HMGB1 y las proteínas de choque térmico (HSP), el TLR3, TLR7, TLR8 y el TLR9 pueden reconocer ARN y ADN propio respectivamente, los cuales se liberan en condiciones patológicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES) (Gong *et al.*, 2020).

La activación de los TLRs conduce a la transcripción y traducción de genes (expresión genética) asociados a la respuesta inmunitaria, como son las citocinas inflamatorias; interleucina (IL)-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , así como la movilización del citoesqueleto celular para la secreción de estas moléculas, la producción de EROs (Especies reactivas del oxígeno), en neutrófilos permite la liberación de sus gránulos, lo cuales a su vez contienen moléculas antimicrobianas, y en los linfocitos B favorece la proliferación celular.

La activación de los TLRs 3, 7, 8 y 9 inducen la producción de mediadores solubles con actividad antiviral, como lo son los interferones (IFNs) del tipo I, también conocidos como IFN- α/β (Figura 2). Finalmente, la activación de los TLRs, en los macrófagos y las células dendríticas, permiten la expresión de proteínas en superficie y también de forma secretada, que van a permitir la activación de los linfocitos T (Takeuchi y Akira, 2010) (Kumar *et al.* 2011).

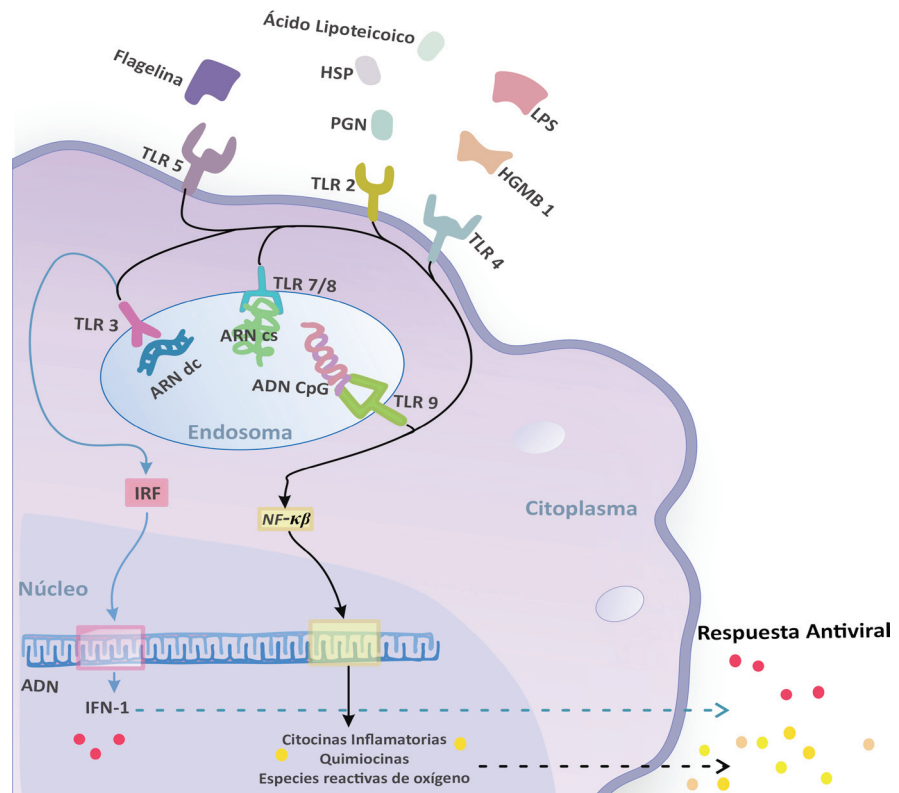


Figura 2. Los receptores tipo Toll (TLRs). Los TLRs se encuentran distribuidos en diferentes ubicaciones celulares con base a su capacidad de reconocimiento de los PAMPs y DAMPs. El TLR-2, -4 y -9 se encuentran en la superficie de las células y están especializados en el reconocimiento de PAMPs de origen bacteriano y de hongos (por ejemplo; LPS, flagelina y PGN), así como de DAMPs liberados medio externo tras el daño celular (por ejemplo; HMGB1 y HSP). Los TLR-3, -7, -8 y -9 están especializados en el reconocimiento de material genético de virus y bacterias (ARNcd, ARNcs y ADN CpG). La activación de los TLRs dispara vías de transducción de señales al interior de las células que culminan en la activación del factor de transcripción NF κ B, el cual a su vez conduce a la expresión de genes, cuyos productos corresponden a mediadores inflamatorios (citocinas y quimiocinas), y la producción de EROs. Por otra parte, los TLRs presentes en endosomas disparan vías de señalización que culminan en la activación del factor de transcripción IRF, lo cual lleva

a la producción de IFNs-1, importantes inhibidores de la replicación viral.

Abreviaturas: **PAMPs:** *Patrones moleculares asociados a patógenos*; **DAMPs:** *Patrones moleculares asociados a daño*; **LPS:** *Lipopolisacárido*; **PGN:** *Peptidoglucano*; **HMGB1:** *Proteína de Alta Movilidad del Grupo 1*; **HSP:** *Proteína de choque térmico*; **ARNdc:** *ARN de doble cadena*; **ARNcs:** *ARN de cadena sencilla*; **ADN CpG:** *ADN con secuencias de citosina y guanina no metiladas*; **NFκβ:** *Factor nuclear κβ*; **EROs:** *Especies reactivas de oxígeno*; **IRF:** *Factor regulador de interferón*; **IFN:** *Interferon* (Kawai y Akira, 2011) (Fitzgerald y Kagan, 2020).

2.2 Receptores tipo lectina C (CLRs)

Los CLRs son proteínas receptoras especializadas en el reconocimiento de residuos de azúcar (glucanos) presentes en los PAMPs o en los DAMPs. El reconocimiento de glucanos ocurre a través de uno o más dominios de reconocimiento de carbohidratos (CRDs, del inglés carbohydrate recognition domains), los cuales dependen de la presencia del ion calcio (Ca^{2+}). Los CLRs son un grupo extenso de aproximadamente 100 diferentes proteínas unidas a la superficie de las células o se encuentran de manera soluble en la sangre.

Los CLRs reconocen de manera específica diferentes azúcares que forman parte de las paredes bacterianas, por ejemplo; langerina en las células de Langerhans reconoce manosa, fucosa y GlcNAc (N-acetilglucosamina) que, a su vez, se ubica en las bacterias *S. aureus*, *S. pyogenes* y *Y. pestis*. DC-SING en las células dendríticas de la piel, mucosas, dermis y órganos linfoides, así como en macrófagos, reconoce manosa, $\alpha 1-3$ y $\alpha 1-4$ glucanos fucosilados y GlcNAc presente en *H. pylori*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis*, *E. coli* K12, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (Mnich *et al.*, 2020).

Los CLRs como el receptor de manosa (MR) y dectin 1 y 2, permiten el reconocimiento de una gran cantidad de hongos (Goyal *et al.*, 2018). Finalmente, los CLRs también reconocen azúcares que actúan como DAMPs, y que son liberados en diferentes condiciones patológicas como el cáncer, aterosclerosis y la lesión cerebral traumática (Gong *et al.*, 2020).

Por otra parte, la activación de los CLRs, como son el receptor de manosa, dectina 1, y DC-SING, parecen participar en la fagocitosis de microorganismos y células en estado de muerte celular (apoptosis) (Figura 3) (Kerrigan y Brown, 2009).

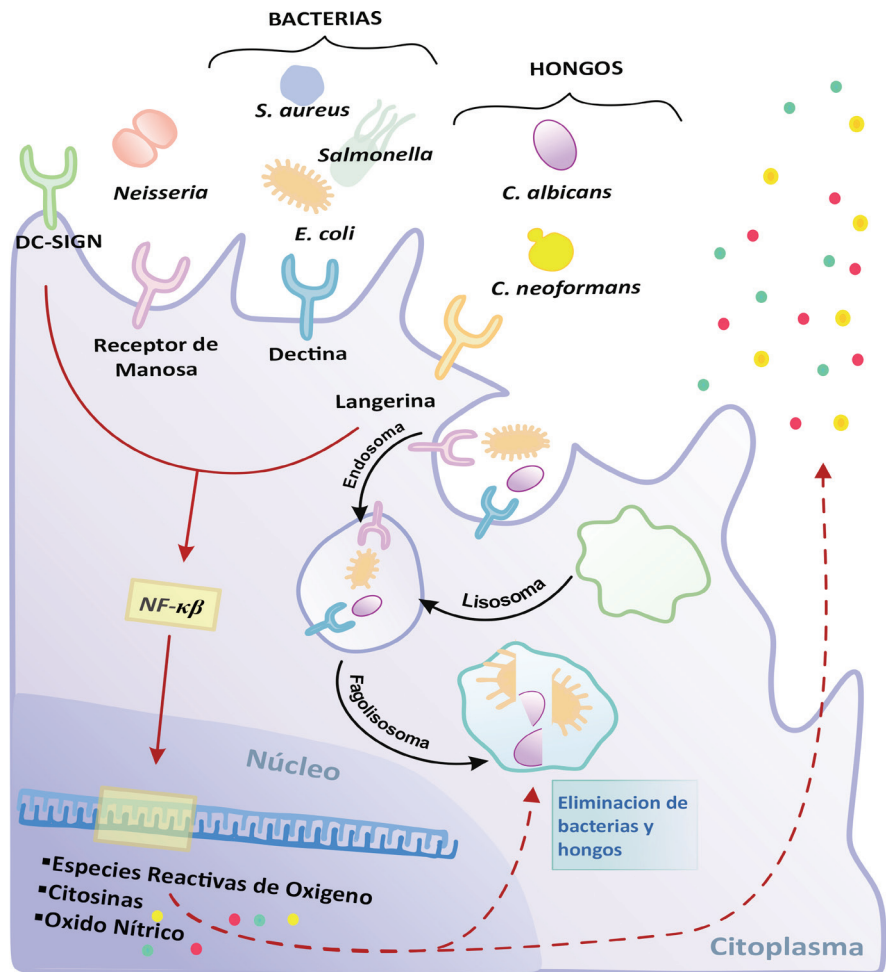


Figura 3. Los receptores tipo lectina C (CLR). Los CLR presentes en las células de la respuesta inmunitaria innata, están especializados en el reconocimiento de azúcares específicos en la superficie de bacterias y hongos, así como de células propias alteradas. Una de las funciones más relevantes de los CLR es en la participación en la fagocitosis de los microorganismos, a partir de la formación de fagosomas que posteriormente se fusionan con lisosomas, para poder degradar a los microorganismos. Por otra parte, los CLR disparan la transducción de señales al interior de las células que culminan en la activación del factor de transcripción $\text{NF-}\kappa\text{B}$, el cual pasa del citoplasma al núcleo de la célula e induce la expresión de genes relacionados con la respuesta inmunitaria, como son las enzimas que permiten la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y el óxido nítrico (NO), las cuales son utilizadas en las fagolisosomas, el sitio donde los microorganismos fagocitados son degradados. Finalmente, ROS, NO y citocinas inflamatorias pueden ser liberadas de las células y tener un efecto directo contra los microorganismos o promover la inflamación (el infiltrado de más células a un sitio de infección o lesión tisular) (Kerrigan y Brown 2009) (Goyal *et al.*, 2018) (Barreto y Figueiredo, 2014).

2.3 Receptores tipo NOD (NLRs)

Los receptores tipo NOD (NLRs, del inglés NOD like receptors), son receptores citoplasmáticos que responden a PAMPs y DAMPs. Los NLRs se pueden dividir con base a su estructura en subfamilias que corresponden a NLRA, NLRB, NLRC y NLRP, al igual que otros PRRs mencionados, los NLRs reconocen específicamente diferentes señales, por ejemplo, NOD1 y NOD2 (miembros de la familia NLRB), reconocen específicamente al peptidoglicano de bacterias Gram negativas, y Gram positivas, respectivamente.

Dentro de la familia de los NLRP, el NLRP3 es el más estudiado, y se ha demostrado que es capaz de responder a asbestos, ATP (adenosina trifosfato), ERO (especies reactivas de oxígeno), cristales de colesterol y urato monosódico, por mencionar algunos (Motta *et al.*, 2015) (Gong *et al.*, 2020).

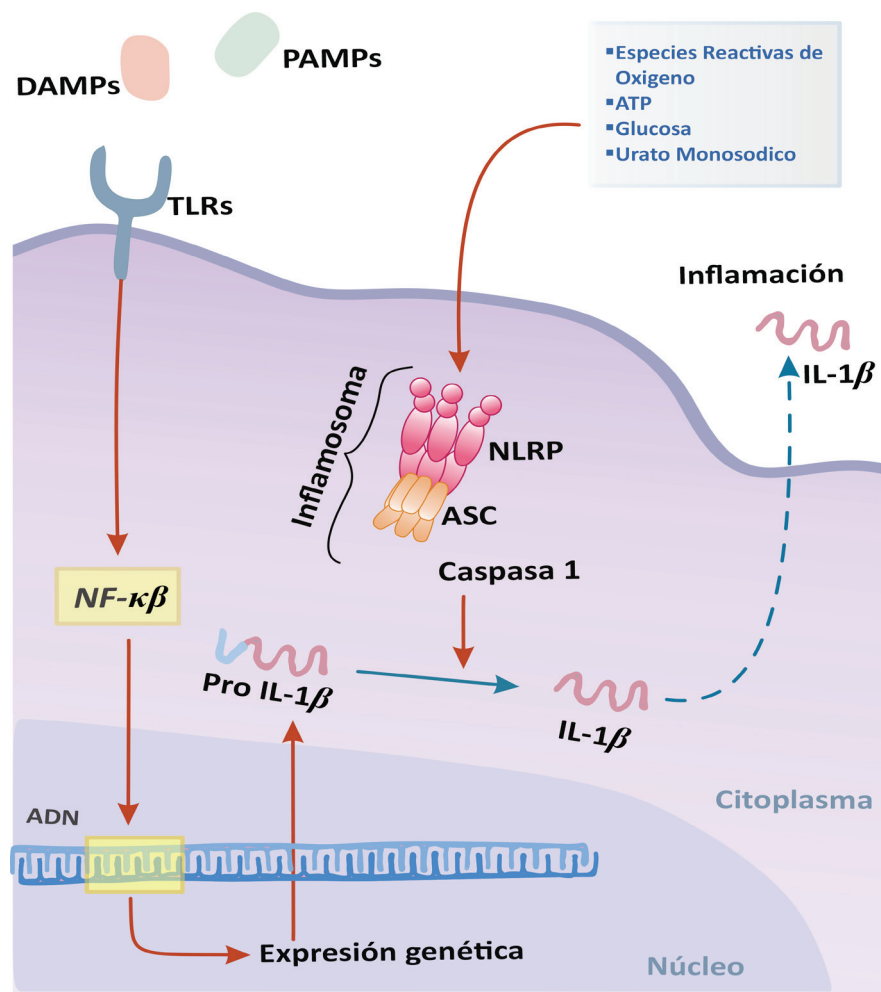


Figura 4. Los receptores tipo NOD (NLRs). Los NLRs son proteínas receptoras que se dividen en diferentes familias,

una de las más estudiadas corresponde a los NLRP, los cuales son sensores citoplasmáticos que detectan una amplia cantidad de DAMPs (Patrones moleculares asociados a daño), entre los que se encuentran; especies reactivas de oxígeno (EROs), ATP (adenosina trifosfato), glucosa y urato monosódico. Lo cual permite que NLRP se polimerice y se una a ASC (proteína tipo punto que contienen un dominio CARD), para formar un complejo proteico llamado el inflamosoma, el cual activa a la caspasa 1, y esta a su vez corta a la interleucina (IL)-1 β inmadura (pro-IL-1), para producir la IL-1 β madura, que es una importante citocina inductora de inflamación (infiltración de células al sitio de infección o lesión tisular). Cabe señalar que la expresión de la pro IL-1 puede ser inducida por el reconocimiento de los PAMPs y DAMPs por los TLRs (Receptores tipo *Toll*) u otros PRRs (Receptores de reconocimiento de patrones) (Mangan *et al.* 2018) (Motta *et al.* 2015).

Recientemente, se ha descrito que la activación de los receptores tipo NOD conduce a la formación de un complejo proteico conocido como inflamosoma.

Los inflamosomas pueden ser activados por NLRP1, NLRP3 o NLRC, los cuales se polimerizan y se unen a una molécula llamada ASC (proteína tipo punto que contienen un dominio CARD), este complejo a su vez es capaz de unirse y activar a la proteína caspasa 1, la cual a su vez puede activar a IL-1 β e IL-18, dos proteínas clave en la inducción de inflamación (Figura 4) (Mangan *et al.*, 2018b) (Motta *et al.*, 2015).

2.4 Receptores tipo RIG (RLRs)

Los RLRs corresponden a RIG-1 (gen inducible por el ácido retinoico 1) y MDA5 (proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma) los cuales son proteínas receptoras que reconocen el ARN como ADN viral, tanto de doble cadena como de cadena sencilla.

Entre los virus que pueden ser reconocidos por los RLR se encuentra el virus de Epstein Barr, rotavirus, el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Rehwinkel y Gack, 2020).

La activación de los receptores tipo RIG, conduce a la transducción de señales al interior de la célula, la activación de factores de transcripción, lo cual culmina en la expresión genética de citocinas inflamatorias e IFN del tipo 1, el cual como ya se ha mencionado es importante en inhibir la replicación de los virus (Rehwinkel y Gack, 2020) (Figura 5).

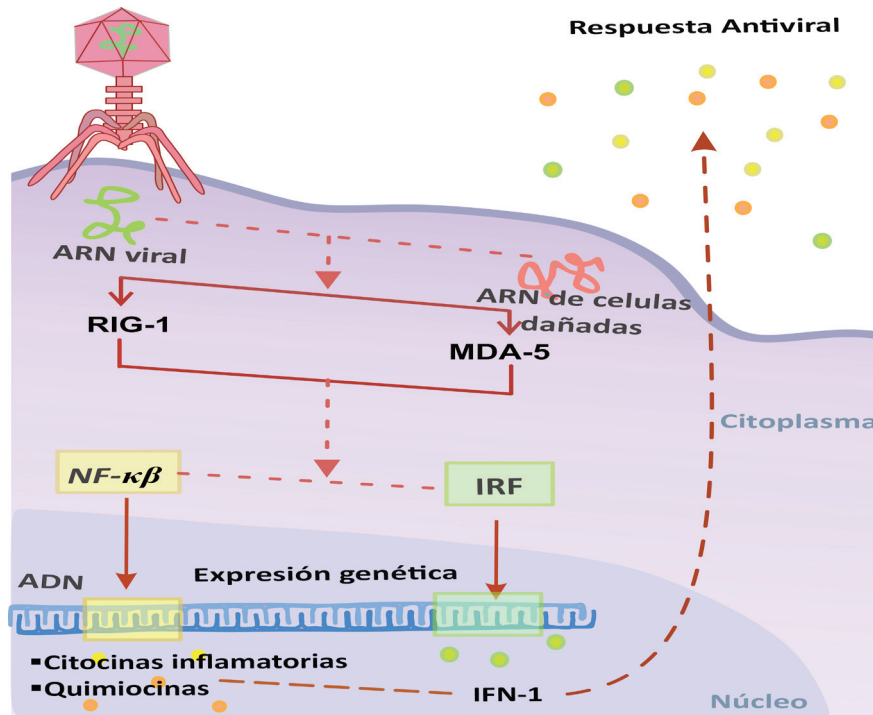


Figura 5. Los receptores tipo NOD (NLRs). Los NLRs son proteínas receptoras citoplasmáticas especializadas en el reconocimiento de ARN viral o ARN propio alterado. Los NLRs están formados por RIG-1 (gen inducible por el ácido retinoico 1) y MDA-5 (proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma) que al activarse encienden vías de señalización al interior de las células culminando en la activación de los factores de transcripción NF (Factor nuclear)- κ B e IRF (Factor regulador por interferón), los cuales ingresan al núcleo e inducen la expresión de genes relacionados a la respuesta antiviral como lo es el IFN (Interferon)-1 y citocinas inflamatorias. El IFN-1 juega un papel central, inhibiendo la replicación viral (Carty *et al.*, 2021) (Rehwinkel y Gack, 2020).

CONCLUSIONES

La respuesta inmunitaria innata es la primera línea de defensa contra los patógenos y el daño tisular, a partir del reconocimiento de los PAMPs y DAMPs respectivamente, a través de los PRRs. Los PRRs se pueden agrupar en 5 familias que incluyen a los TLRs, CLR, NLRs, RLRs y sensores de daño al DNA, los cuales se encuentran presentes en diferentes ubicaciones celulares. El reconocimiento de los PAMPs y los DAMPs por parte de los PRRs conduce a diferentes eventos celulares que incluyen la expresión genética, la fagocitosis, secreción de mediadores inflamatorios y antivirales. Lo cual coloca a los PRRs en una posición crucial en el inicio de la respuesta inmunitaria.

GLOSARIO

Ácido lipoteicoico (LTA por sus siglas en inglés): Es uno de los principales componentes de la pared celular de las bacterias grampositivas, además es capaz de activar la respuesta inmunitaria.

Anticuerpos: Son glucoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales de los vertebrados, y son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños tales como bacterias y virus.

Bacterias Gram negativas: Son bacterias que se tiñen de color rosa por la tinción de Gram. Las bacterias gramnegativas presentan dos membranas lipídicas entre las que se localiza una fina pared celular de peptidoglicano, la cual no retiene el colorante durante la tinción de Gram.

Bacterias Gram positivas: Son bacterias que se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram. La capa de peptidoglicano confiere una gran resistencia a estas bacterias y es la responsable de retener el tinte durante la tinción de Gram.

Células dendríticas: Células especializadas en fagocitar y procesar microorganismos para después colocar sus péptidos en la superficie de la célula y presentarlos a los linfocitos T que nunca han respondido a su antígeno (linfocitos vírgenes), lo cual constituye un evento crucial para poder ser activados.

Células NK: Es un linfocito que forma parte del sistema inmunitario innato. Su función es la destrucción de las células infectadas y cancerosas a través de la liberación de gránulos citolíticos.

Citocinas: Son proteínas pequeñas o péptidos que regulan diferentes funciones de la respuesta inmunitaria al ser reconocidas por receptores en sus células blanco.

Dermis: Es la capa de la piel situada bajo la epidermis.

Eosinófilo: Es un leucocito granulocito pequeño derivado de la médula ósea, que tiene una vida media en la circulación sanguínea de 6 a 12 horas antes de migrar a los tejidos en donde permanecen durante varios días. Presenta gránulos en su citoplasma cuyo contenido le permite eliminar a los parásitos helmintos.

Especies reactivas de oxígeno [EROs]: Incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos tanto inorgánicos como orgánicos. Estas especies se forman de manera natural como subproducto del metabolismo del oxígeno y participan en la destrucción de los microorganismos. Bajo estrés ambiental sus niveles pueden aumentar resultando en daños significativos a las estructuras celulares.

Expresión genética: Es el proceso por medio del cual las células transforman la información codificada por los genes dentro del ADN en las proteínas.

Factor de transcripción: Son un grupo de proteínas que se unen al ADN, en regiones conocidas como promotoras e inducen la expresión de genes.

Fagocitosis: Es un tipo de endocitosis por el cual algunas células (fagocitos) rodean con su membrana citoplasmática a los microorganismos y las introducen en el interior celular. Lo cual ocurre por la emisión de pseudópodos alrededor del microorganismo hasta englobarla completamente y formar alrededor de él una vesícula, llamada fagosoma, la cual fusionan posteriormente con lisosomas para degradar los microorganismos.

Interferones (IFNs) del tipo I (α/β): Son un grupo de proteínas (citocinas), especializadas en inducir mecanismos de respuesta antiviral en aquellas células que poseen los receptores para reconocerlos.

Linfocitos T (LT): Son células de la respuesta inmunitaria adaptativa, los cuales se pueden dividir en LT cooperadores (modulan la función de diferentes células del sistema inmunitario) y LT citotóxicos (eliminan células infectadas por virus o microorganismos intracelulares).

Lipopolisacárido (LPS): Es un componente mayoritario de la membrana externa de las bacterias Gram negativas. Es un estimulante del sistema inmunitario, y al solubilizarse actúa como una toxina.

Lupus eritematoso sistémico (LES): Enfermedad autoinmune en donde se producen anticuerpos contra el DNA y proteínas nucleares propias, cuyo resultado final son lesiones inflamatorias de múltiples órganos y sistemas.

Macrófagos: Células especializadas en la fagocitosis de bacterias y células muertas, los macrófagos se encuentran en los tejidos en condiciones basales, y en los infiltrados inflamatorios donde se ha demostrado que provienen de los monocitos de circulación.

Mediadores antivirales: Moléculas que interfieren en la replicación de los virus dentro de las células. El interferón (IFN) del tipo 1 es uno de los más relevantes descritos.

Mediadores inflamatorios: Moléculas que permiten el ingreso de los leucocitos desde la sangre hacia los tejidos en condiciones infecciosas o con daño tisular. Entre estas moléculas encontramos al factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL)-1 β e IL-6.

Monocitos: Es el leucocito de mayor tamaño, llegando a medir hasta 18 μm , y representa del 2 al 8 % de los leucocitos en la sangre. Su

principal función es la de fagocitar diferentes microorganismos o restos celulares, una vez que llega a los tejidos se diferencia en macrófagos.

Mucosas: Es una capa formada por epitelio y el tejido conjuntivo que reviste las paredes internas de los órganos que están en contacto con el exterior del cuerpo. Suele estar asociada a numerosas glándulas secretoras de moco.

Neutrófilos: Son leucocitos de tipo granulocito también llamados polimorfonucleares (PMN). Miden de 9 a 12 μm y es el tipo de leucocito más abundante de la sangre en el ser humano y en los infiltrados inflamatorios. Su función principal es la fagocitosis de bacterias y hongos.

Órganos linfoides: Tejido conjuntivo en el que las células predominantes son los linfocitos.

Receptores: Proteínas o glicoproteínas que permiten la interacción de determinadas sustancias (ligandos). Están presentes en la membrana plasmática, en las membranas de los orgánulos, en el citosol, o en el núcleo celular. La unión de los receptores a sus ligandos conduce a una señalización intracelular que culmina en diferentes efectos celulares, como la expresión genética.

Señalización intracelular (transducción de señales): Ocurre cuando un ligando se une a una proteína receptora, la cual se encuentra asociada o puede reclutar a otras moléculas de señalización intracelular, enviando una señal al interior de la célula, la cual culmina en diferentes efectos celulares, como son la expresión genética a partir de la activación de factores de transcripción, o la fagocitosis.

Sistema del complemento: Es un conjunto de moléculas plasmáticas que forman parte de la respuesta inmunitaria innata, cuya función es generar un daño en la membrana de las bacterias y levaduras, algunos componentes del complemento son quimioatrayentes de los leucocitos, conduciéndolos a los sitios de las infecciones o lesiones tisulares, o facilitan la fagocitosis de los microorganismos.

Traducción: En este proceso el ARN mensajero se decodifica para generar una cadena específica de aminoácidos llamada proteína.

Transcripción del ADN: Es el primer proceso de la expresión genética, mediante el cual se transfiere la información contenida en la secuencia del ADN hacia la secuencia de proteína utilizando diversos ARN como intermediarios.

Virus: Es un agente infeccioso microscópico acelular que solo puede replicarse dentro de las células de otros organismos. Los virus

contienen ADN o ARN donde contienen sus genes y protegidos por una cubierta de proteínas. Infeccionan a las células y utilizan su maquinaria de expresión genética para replicarse.

B-amiloide: Es un péptido de 36 a 43 aminoácidos que se sintetiza a partir de la proteína precursora amiloidea (APP). Entre sus funciones se encuentran la protección contra el estrés oxidativo, la regulación del transporte de colesterol, y la actividad antimicrobiana, vinculada con su acción proinflamatoria. Sin embargo, su acumulación está asociada a la enfermedad de Alzheimer.

REFERENCIAS

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Shiv, P. (2018). *Inmunología Celular y Molecular*. Barcelona, España. Elsevier (Novena Edición). 1-12 y 57-93.

Barreto-Bergter, E., & Figueiredo, R. T. (2014). Fungal glycans and the innate immune recognition. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 4, Issue OCT). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00145>

Carty, M., Guy, C., & Bowie, A. G. (2021). Detection of Viral Infections by Innate Immunity. In *Biochemical Pharmacology* (Vol. 183). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114316>

Fitzgerald, K. A., & Kagan, J. C. (2020). Toll-like Receptors and the Control of Immunity. In *Cell* (Vol. 180, Issue 6, pp. 1044-1066). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>

Gong, T., Liu, L., Jiang, W., & Zhou, R. (2020). DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 20, Issue 2, pp. 95-112). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>

Goyal, S., Castrillón-Betancur, J. C., Klaile, E., & Slevogt, H. (2018). The interaction of human pathogenic fungi with C-type lectin receptors. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 9, Issue JUN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01261>

Kawai, T., & Akira, S. (2011). Toll-like Receptors and Their Crosstalk with Other Innate Receptors in Infection and Immunity. In *Immunity* (Vol. 34, Issue 5, pp. 637-650). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.05.006>

Kerrigan, A. M., & Brown, G. D. (2009). C-type lectins and phagocytosis. In *Immunobiology* (Vol. 214, Issue 7, pp. 562-575) <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.11.003>

- Kumar, H., Kawai, T., & Akira, S. (2011). Pathogen recognition by the innate immune system. *International Reviews of Immunology*, 30(1), 16-34. <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.529976>
- Mangan, M. S. J., Olhava, E. J., Roush, W. R., Seidel, H. M., Glick, G. D., & Latz, E. (2018a). Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 17, Issue 8, pp. 588-606). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.97>
- Mangan, M. S. J., Olhava, E. J., Roush, W. R., Seidel, H. M., Glick, G. D., & Latz, E. (2018b). Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 17, Issue 8, pp. 588-606). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.97>
- Mnich, M. E., van Dalen, R., & van Sorge, N. M. (2020). C-Type Lectin Receptors in Host Defense Against Bacterial Pathogens. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00309>
- Motta, V., Soares, F., Sun, T., & Philpott, D. J. (2015). Nod-like receptors: Versatile cytosolic sentinels. *Physiological Reviews*, 95(1), 149-178. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2014>
- Rehwinkel, J., & Gack, M. U. (2020). RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 20, Issue 9, pp. 537-551). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0288-3>
- Roelofs, M. F., Boelens, W. C., Joosten, L. A. B., Abdollahi-Roodsaz, S., Geurts, J., Wunderink, L. U., Schreurs, B. W., van den Berg, W. B., & Radstake, T. R. D. J. (2006). Identification of Small Heat Shock Protein B8 (HSP22) as a Novel TLR4 Ligand and Potential Involvement in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Immunology*, 176(11), 7021-7027. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.11.7021>
- Roers, A., Hiller, B., & Hornung, V. (2016). Recognition of Endogenous Nucleic Acids by the Innate Immune System. In *Immunity* (Vol. 44, Issue 4, pp. 739-754). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.002>
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern Recognition Receptors and Inflammation. In *Cell* (Vol. 140, Issue 6, pp. 805-820). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- Wu, H., Ma, J., Wang, P., Corpuz, T. M., Panchapakesan, U., Wyburn, K. R., & Chadban, S. J. (2010). HMGB1 contributes to kidney ischemia reperfusion injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(11), 1878-1890. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009101048>