

Mecanismos de la respuesta inmune innata... **la primera línea de defensa**

Ángeles Esmeralda Gómez-Bustamante, Hermes Jared
Morales-López¹ y Honorio Torres-Aguilar^{2*}

¹ Químico/a Farmacéutico/a Biólogo/a por la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, México.

^{2*} Profesor Investigador Titular de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, México. Con estudios de doctorado en Biomedicina Molecular en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. *Correo electrónico: qbhonorio@hotmail.com

Resumen

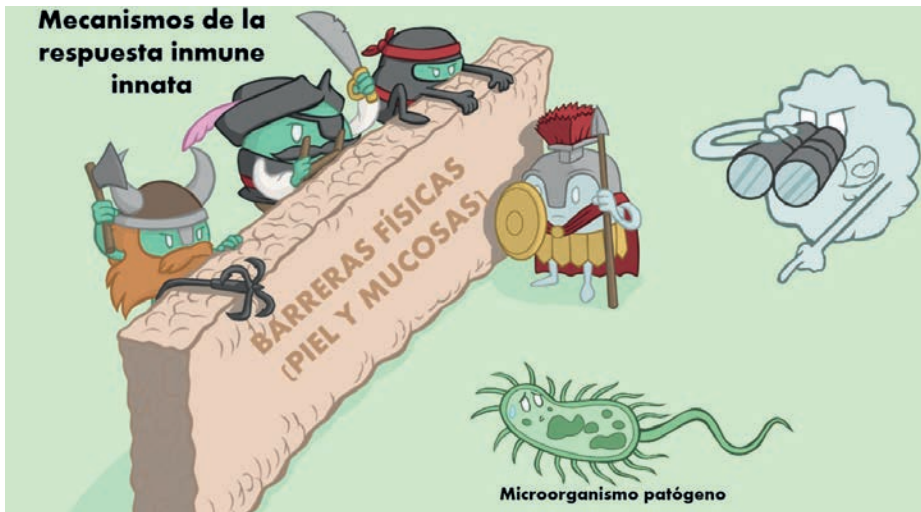
Las referencias bibliográficas del siglo XX solían llamar “inespecífica” a la respuesta inmune innata. Sin embargo, a partir de la década de 1980 se ha ido describiendo paulatinamente el conjunto de receptores que las células de este tipo de respuesta inmune –considerada como la primera línea de defensa– utilizan para el reconocimiento dirigido de moléculas conservadas entre clases de microbios. Esta característica ha convertido a la respuesta inmune innata en altamente específica en cuanto al reconocimiento de los microorganismos, pero sin llegar al nivel de alta precisión de la respuesta inmune adaptativa. En este capítulo se describen las estrategias de vigilancia y prevención, así como los mecanismos celulares y humorales que el sistema inmunitario desencadena de forma inmediata ante el primer intento de agresión de un agente invasor.

Palabras clave: Barreras físicas, sistema del complemento, inflamación, fiebre, células de la respuesta inmune innata.

Abstract

The twentieth century literature referred to the innate immune response as “unspecific”. Nevertheless, since the 1980s, the set of receptors that this kind of immune response cells –considered as the first line of defense– employ to directly recognize conserved molecules within a class of microbes, has been gradually described. This trait has turned the innate immune response highly specific when it comes to the recognition of microorganisms, but without reaching the high precision level of the adaptive immune response. This chapter describes the surveillance and prevention strategies, as well as the cellular and humoral mechanisms that the immune system immediately triggers against the first attempted aggression of an invading agent.

Keywords: Physical barriers, complement system, inflammation, fever, cells of the innate immune response.



La Respuesta Inmune Innata (RII) constituye la primera línea de defensa contra la invasión de **microorganismos patógenos***. Si hacemos la analogía de nuestro cuerpo con una población de ciudadanos/as que tendrían que estar preparados/as ante la invasión de un enemigo, la RII sería las estrategias de vigilancia, prevención y de respuesta inmediata debido a la llegada de un extraño que intente invadir (Figura 1).

Anteriormente, a la RII se le denominaba “inespecífica” porque se creía que sus mecanismos participaban indiscriminadamente en contra de casi cualquier patógeno; sin embargo, actualmente se han descubierto los mecanismos definidos de identificación que poseen las células de la RII para reconocer moléculas conservadas entre clases de patógenos a través de receptores específicos. Este grado de complejidad ha conducido al desuso del término “inespecífica” y ha impulsado a dilucidar cada vez más la especificidad de la RII, ya que sus componentes no sólo controlan y eliminan las infecciones, sino que también ayudan a regresar al sistema inmune a la **homeostasis*** e inician los procesos de reparación de tejidos dañados. La RII es tan eficiente, que en muchos casos sus mecanismos son suficientes para eliminar al agente extraño que intenta invadir, pero en todos los casos estimula e influye en el tipo de la respuesta inmune adaptativa que se producirá, para hacerla óptima y eficaz frente a cada tipo de microorganismo y permitir la generación de **memoria inmunológica***.

Las barreras físicas de la RII (*las murallas*)

En ausencia de una lesión, la piel representa la barrera física más potente e impenetrable para cualquier microorganismo o sustancia extraña que intente entrar al cuerpo. Las células más superficiales de la piel (epiteliales) forman uniones herméticas entre sí y están en continuo recambio, expulsando todo al exterior; además, producen sustancias químicas (**defensinas***) que pueden matar directamente a algunos microorganismos insertándose en su membrana y produciéndoles hoyos hasta aniquilarlos. Por otra parte, los queratinocitos (células que generan queratina, proteína que le da color a la piel), a medida que mueren acumulan la queratina en el exterior de la piel, logrando así formar un escudo que bloquea la penetración de los microbios hacia las capas profundas (epidermis y dermis) (Matejuk, 2018). Como se puede apreciar, en ausencia de lesiones y con una higiene adecuada, la piel es la principal muralla que evita la entrada de microorganismos al interior del cuerpo.

Por lo anterior, las principales rutas de ingreso directamente accesibles al cuerpo que un microorganismo podría tener son las mucosas de las vías digestiva, respiratoria y genitourinaria, debido a que por sus funciones de absorción y de secreción estos lugares están naturalmente expuestos al exterior. Para evitar una invasión, las mucosidades secretadas en estos sitios sirven para atrapar y enganchar a los microorganismos; adicionalmente, ante una amenaza de daño por vía respiratoria se producen la tos y los estornudos, que expulsan mecánicamente a los invasores y a otros irritantes. La acción limpiadora de las lágrimas y la orina arroja a los microbios hacia afuera. Las secreciones de la vagina, al ser ligeramente ácidas, sirven como barreras químicas; mientras que el semen contiene defensinas y zinc para matar a los microorganismos. En el estómago, el ácido gástrico y las peptidasas actúan como poderosas defensas químicas que degradan a los microbios. En los tractos genitourinario y gastrointestinal, los **microorganismos comensales*** sirven como barrera biológica al competir con los microorganismos patógenos por alimento y espacio, modificando el pH y el contenido de hierro disponible. Enzimas tales

como la lisozima y la fosfolipasa A, presentes en la saliva, las lágrimas y la leche materna, también son agentes antibacterianos. Además, la presencia de **anticuerpos*** en las secreciones bloquea la entrada de los microorganismos (Goto & Kiyono, 2011; Schjenken & Robertson, 2014).

Si se produce alguna lesión en cualquiera de estas barreras físicas que permita la entrada de microbios, o algún microorganismo patógeno genera **toxinas*** que puedan dañarlas y logran invadir, ahora sí se activan otros mecanismos de la RII, los cuales, debido a que están de disposición inmediata, actúan dentro de los primeros minutos y horas posteriores a la disrupción de una barrera física (Figura 2).

Los componentes humorales de la RII (inflamación, fiebre y el sistema del complemento)... ¡¡el grito de auxilio!!

Cuando se registra una lesión en algún tejido del cuerpo, ya sea mediado o no por un microorganismo invasor (por ejemplo, un golpe puede dañar células sin que necesariamente entren microorganismos), las células afectadas producen moléculas solubles como la Interleucina 1 (IL-1), la IL-6, el Factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), el óxido nítrico, la histamina, entre muchas otras, que son interpretadas por el sistema inmune como señales de daño. Estas moléculas inducen el incremento del tamaño de los vasos sanguíneos pequeños (capilares) y el flujo de la sangre hacia ese sitio, con el consecuente aumento de líquidos (edema), manifestándose como inflamación. Debido a que la mayoría de los microorganismos se reproducen a la temperatura corporal (37.4 °C), para inhibir su proliferación, la secreción de IL-1 induce la síntesis de otras moléculas denominadas prostaglandinas en los tejidos dañados, las cuales son transportadas a través de la sangre y actúan sobre el centro termorregulador del hipotálamo en el cerebro para provocar el aumento de la temperatura corporal (fiebre). Este efecto eleva la migración de las células del sistema inmune (leucocitos) desde la sangre al sitio de la lesión e inhibe la proliferación de los microorganismos (Chen *et al.*, 2018) (Figura 3). Debido a que estos componentes son solubles y se pueden distribuir en los humores (líquidos) del cuerpo, se les denomina humorales.

Si se produce alguna lesión en cualquiera de las barreras físicas del cuerpo que permita la entrada de microbios, se activan otros mecanismos de la RII que actúan dentro de los primeros minutos y horas posteriores a la disrupción de la barrera física

Continuando con la analogía de evitar la entrada del enemigo durante una guerra, la inflamación y la fiebre representan un “grito de auxilio” que atrae y activa a los demás integrantes de la población para que acudan a ayudar al sitio de ruptura de la muralla.

Otro componente humoral de la RII son las proteínas del sistema del complemento, que se encuentran circulando inactivamente en la sangre. Para su estudio, cada proteína del complemento se representa con la letra “C” y un número de 1 al 9 (C1...C9). Se activan en la respuesta inmune innata cuando detectan componentes de los microorganismos y al activarse se rompen y producen fracciones de las formas inactivas (ej. al activarse C3 se produce C3a y C3b). Ante la invasión de un patógeno, las proteínas del complemento se activan una a otra en una reacción en cadena que culmina en tres efectos principales: 1) formar hoyos en la superficie de los microorganismos; 2) incrementar la respuesta inflamatoria; y 3) marcar a los patógenos (**opsonización***) para que sean reconocidos más fácilmente por las células con capacidad de **fagocitosis*** (Sarma & Ward, 2010). En un subsecuente encuentro con el patógeno, los anticuerpos que se forman en la respuesta inmune adaptativa potencian la activación y las funciones del complemento. Adicionalmente a las proteínas del complemento, en la sangre también se hallan otras moléculas (pentraxinas, colectinas y ficolinas) que reconocen a los microorganismos, favoreciendo su eliminación mediante mecanismos dependientes e independientes del complemento. Siguiendo la homología de la guerra, el sistema del complemento sería la estrategia para marcar al enemigo a fin de que sea identificado como extraño y empezar su destrucción (Figura 4).

Las células de la respuesta inmune innata (los soldados de la primera línea de defensa)

Las células de la respuesta inmune innata (CRII) (Figura 5) se generan en la médula ósea por un proceso denominado **hematopoyesis***, se distribuyen en todo el cuerpo a través de la sangre y como efecto de la respuesta inflamatoria provocada por una lesión, migran a los tejidos (McKenzie, 2014). Las CRII detectan a los microorganismos

invasores utilizando receptores que identifican estructuras que son comunes en distintas clases de microorganismos patógenos. A estas estructuras se les denominan “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMPs, por sus siglas en inglés). Ejemplos de PAMPs son el lipopolisacárido (LPS), que es una molécula común a bacterias Gram negativas; el ácido lipoteicoico, abundante en bacterias Gram positivas; el ssRNA en algunos virus y el zimosano comunes entre levaduras (hongos), y el glucosilfosfatidilinositol (GPI), presente en parásitos. Las CRII utilizan receptores llamados “receptores de reconocimiento de patrón” (PRRs, por sus siglas en inglés), existen diferentes tipos de ellos y cada uno reconoce algún PAMP en específico; por ejemplo, los “receptores tipo Toll” (TLR, por sus siglas en inglés), los cuales dependiendo del tipo de receptor pueden detectar diferentes PAMPs (Figura 6). Debido a que los patógenos pueden ser **extracelulares*** o **intracelulares***, es posible encontrar los TLRs tanto en la superficie como en el interior de **endosomas*** de las células (Turvey & Broide, 2010; Fleer & Krediet, 2007).

Cuando un microorganismo patógeno invade, provoca inflamación y fiebre, reclutando a las CRII. El reconocimiento de PAMPs por los PRR de las CRII desencadena las acciones específicas de cada una de ellas, lo que se explica más adelante. Cuando las CRII se activan en contra de un patógeno, secretan moléculas efectoras que pueden actuar directamente sobre los microorganismos para matarlos; o bien como **citocinas***, que funcionan a manera de señal para que otras células se activen induciéndolas a participar, o como **quimiocinas***, que atraen a otras células al sitio de infección (Janeway, Travers & Walport, 2001).

A continuación, se describen las funciones específicas en la eliminación de los microorganismos de cada una de las CRII que son reclutadas hacia el sitio de la invasión.

Las plaquetas (el bloqueo antimotines)

Si algún microorganismo patógeno llega a invadir la sangre, podría distribuirse rápidamente a todo el cuerpo, proliferar y causaría la

muerte en muy poco tiempo. Para evitarlo, en cuanto una lesión daña –además de las barreras físicas– a algún vaso sanguíneo, las plaquetas y los factores de la coagulación forman trombos (tapones integrados por plaquetas y una malla de fibrina) alrededor del sitio afectado (Figura 7); este efecto, además de evitar la pérdida masiva de sangre, bloquea la entrada de microbios. Las plaquetas pueden empezar a capturar y destruir microorganismos, pero además producen quimiocinas que reclutan a células fagocíticas de la RII al sitio de la lesión. Las plaquetas también liberan componentes (factores de crecimiento) que participan en la reparación de los tejidos dañados (D'Atri, 2015).

Los neutrófilos (*los mártires del sistema inmunitario*)

Los neutrófilos son las células más abundantes de la sangre, tienen una vida muy corta (de 8 a 10 horas), por lo que para mantener sus números es necesario producirlos constantemente. Cuando se origina una lesión en alguna parte del cuerpo, los neutrófilos son las primeras células en llegar al sitio dañado para fagocitar a microorganismos extracelulares (principalmente algunas bacterias y hongos) que intenten invadir. Los neutrófilos son los principales componentes del pus y producen IL-1 que, como mencionamos anteriormente, es la principal citocina inductora de la fiebre.

El citoplasma de los neutrófilos contiene gránulos que almacenan enzimas líticas (que degradan) y especies reactivas del oxígeno (que oxidan fuertemente); por ello, cuando un neutrófilo fagocita microorganismos, en su interior los fusiona con el contenido de sus gránulos para destruirlos. Los neutrófilos también pueden liberar estos gránulos dirigiéndolos hacia los microbios para destruirlos (degranulación), pero si los microorganismos son muy abundantes o tan grandes que no puedan fagocitarlos, entonces los neutrófilos liberan hacia el exterior una red compuesta por el contenido de su núcleo y las enzimas líticas de sus gránulos (trampas extracelulares de los neutrófilos, del inglés, NET's) que captura y degrada a los microorganismos. Ya sea porque llegó a término el tiempo de su vida, porque fagociten a algún microorganismo, porque degranulen, o porque produzcan NETs, los neutrófilos terminarán muriendo en defensa

Los eosinoófilos, al reconocer a los parásitos, les inyectan a través de sus corazas el contenido de sus gránulos: enzimas líticas que los degradan desde adentro y provocan su destrucción

del cuerpo (Papayannopoulos, 2017; Camicia & De Larrañaga, 2013). Las funciones de los neutrófilos son muy amplias y complejas.³

Los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas

Los monocitos también son células que circulan en la sangre de forma transitoria, ya que, bajo condiciones homeostáticas, migran a los diferentes tejidos del cuerpo para diferenciarse de otras células altamente fagocíticas: los macrófagos y las células dendríticas. Existen diferentes tipos de macrófagos con funciones especializadas en cada tejido, cuya acción principal es la de fagocitar y reciclar los componentes de las células que mueren de forma normal al llegar a su término de vida (**apoptosis***) o que se convierten en células cancerígenas. Por ejemplo, los esplenocitos son macrófagos que se encuentran en el bazo, cuyo cometido es fagocitar a las células “viejas” de la sangre; los macrófagos alveolares se hallan en los pulmones para capturar partículas y microorganismos inhalados; los osteoclastos son macrófagos que degradan y reabsorben la parte dañada de los huesos para permitir su remodelación. Por lo anterior, a los macrófagos suele denominárseles “los recolectores de basura del sistema inmune”. Sin embargo, su función es aún más importante, ya que al igual que los neutrófilos, los macrófagos pueden detectar la invasión de un tejido por parte de un patógeno y migrar para fagocitarlo y destruirlo utilizando enzimas líticas y especies reactivas del oxígeno (Duque & Rojas, 2007; Chiu & Bharat, 2016) (Figura 8).

Por otra parte, los monocitos también pueden diferenciarse para producir células dendríticas (DC, del inglés Dendritic Cell), de las cuales –al igual que los macrófagos– existen diferentes tipos y se encuentran distribuidas en todos los tejidos del cuerpo, pero su función es modular la respuesta del sistema inmune. Por ejemplo, en el tracto gastrointestinal, bajo condiciones homeostáticas en ausencia de inflamación, las células dendríticas fagocitan constantemente

³ Para comprenderlo mejor, se sugiere ver el video del siguiente enlace: https://www.youtube.com/watch?v=mx9IV_ujaQo

microorganismos comensales y **antígenos*** de los alimentos; en este caso le indican al sistema inmune que no es necesario activarse, pero si algún patógeno invade, produce lesión e inflamación a nivel intestinal, las células dendríticas fagocitan al patógeno y migran a través de la **linfa*** hasta llegar a los **ganglios linfáticos*** para activar a las células que participarán en la respuesta inmune adaptativa. Por lo anterior, las células dendríticas también son conocidas como “los centinelas y moduladores del sistema inmune” (Ito, Liu & Kadowaki, 2005) (Figura 9).

Los eosinófilos, los basófilos y los mastocitos (los especialistas en contra de enemigos gigantes: parásitos)

Los eosinófilos y los basófilos también utilizan la sangre para distribuirse a lo largo de todo el cuerpo. Los mastocitos residen en la piel y las mucosas, habitualmente junto a vasos sanguíneos pequeños. Los basófilos y los mastocitos son células especializadas en migrar desde su sitio de origen hacia lesiones producidas por parásitos; al llegar, liberan sus gránulos que contienen sustancias como la histamina y los leucotrienos, que inducen una fuerte respuesta inflamatoria para localizar y delimitar al agente invasor, y atraer a los neutrófilos, los macrófagos y a las células dendríticas que colaborarán para eliminarlo (Valdivia-Silva, 2012). Pero aunque estas células utilicen todo su arsenal para intentar destruirlo, los parásitos suelen ser muy grandes, con corazas muy fuertes que no pueden ser fagocitados o destruidos fácilmente. Es por lo que adicionalmente son reclutados los eosinófilos, ya sea desde la sangre o residentes en mucosas. Los eosinófilos, al reconocer a los parásitos, les inyectan a través de sus corazas el contenido de sus gránulos: enzimas líticas que los degradan desde adentro y provocan su destrucción.⁴ Una vez que el parásito ha sido fragmentado, los neutrófilos, los macrófagos y las células dendríticas pueden continuar con sus funciones respectivas (Wen & Rothenberg, 2016).

⁴ En el siguiente enlace se puede apreciar a los eosinófilos eliminando a un helmineto: https://www.youtube.com/watch?v=Ik_Zlxd-hfk.

Las células asesinas naturales (las especialistas contra invasores que lograron llegar al interior de las células: los virus)

Las células asesinas naturales son mejor conocidas por sus siglas del inglés, NK (Natural Killers). Su nombre describe perfectamente su función: están hechas para matar, pero como en toda guerra, deben reconocer al amigo y diferenciarlo del enemigo. Las NK se transportan por la sangre y después se distribuyen y migran constantemente en todos los tejidos del cuerpo. Al avanzar, entran en contacto con otras células, en esta migración utilizan receptores en su membrana para identificar a las células que deben matar y a cuáles no. Las células propias y sanas del cuerpo les presentan a las NK señales inhibitorias que les indican que son “amigas” y que no las deben aniquilar. Pero las células propias que han sido infectadas por virus u otros **microorganismos intracelulares***, o bien que son células cancerígenas o apoptóticas, al estar alteradas no pueden presentar a las NK las señales inhibitorias y se convierten en su blanco de muerte. Entonces, las NK secretan perforinas (proteínas que perforan) a su célula blanco y a través de los hoyos que les generan, les inyectan granzimas (enzimas líticas) que las destruyen, liberando al invasor de su exterior. Las células NK también secretan interferones (IFN), que inhiben la proliferación de los virus. Una vez que el microorganismo queda fuera de la célula infectada, otras células fagocíticas del sistema inmune –principalmente macrófagos y células dendríticas– pueden continuar con sus respectivas funciones (Yokoyama, 2005).⁵

Como se puede apreciar, la RII cuenta con múltiples mecanismos humorales y celulares que se especializan en combatir a diferentes clases de microorganismos; en la mayoría de los casos, estos mecanismos son suficientes para mantener bajo control a los agentes externos que no sean altamente patógenos. Sin embargo, como efecto de la activación de la RII, las células dendríticas que fagocitan microorganismos migran a los ganglios linfáticos para activar una

⁵ En el siguiente enlace podrán profundizar en los mecanismos de las células NK para detectar y eliminar a sus células blanco: <https://www.youtube.com/watch?v=jabmlhbih6c>

respuesta que ahora es aún más específica, porque está dirigida contra múltiples componentes moleculares del microorganismo que la activó (respuesta inmune adaptativa) y que brinda protección a largo plazo (memoria inmunológica). Los principales componentes de la respuesta inmune adaptativa son los linfocitos T, los linfocitos B y los anticuerpos. Estos procesos se explican en los artículos posteriores.

Glosario

Anticuerpos: Son proteínas producidas por las células plasmáticas; son específicas para cada uno de los componentes del microorganismo que indujo su producción y colaboran para su eliminación.

Antígeno: Sustancia que es reconocida como extraña y genera una respuesta inmunitaria (cada componente de una bacteria, virus, hongos, parásitos, o sustancias químicas que active una respuesta inmune).

Apoptosis: Proceso de muerte en células senescentes (envejecidas) sin inducir inflamación.

Citocinas: Proteínas pequeñas de comunicación intercelular que actúan como mensajes para indicar una función (ej. proliferación, diferenciación, etcétera).

Defensinas: Proteínas pequeñas (péptidos) que funcionan como antibióticos naturales. Son activas contra bacterias, hongos y virus.

Endosomas: Vesículas intracelulares que se forman cuando las células fagocitan a algún componente externo.

Fagocitosis: Proceso por el cual algunas células capturan y digieren partículas externas.

Ganglios linfáticos: Agregados celulares que forman un órgano pequeño, con morfología ovoide o esférica en los cuales se presentan los antígenos derivados de los tejidos del cuerpo.

Hematopoyesis: Proceso de producción (generación) de células de la sangre.

Homeostasis: Estado de equilibrio o reposo del sistema inmunitario, el cual se mantiene en ausencia de factores que induzcan su activación.

Linfa: Líquido del cuerpo que transporta leucocitos a los ganglios linfáticos.

Memoria inmunológica: Capacidad del sistema inmunitario para reconocer más rápida y específicamente a un antígeno con el que ha tenido contacto previamente.

Microorganismos comensales: Microorganismo que vive en simbiosis (sin hacer daño y beneficiándose mutuamente) con un organismo (humano).

Microorganismos extracelulares: Microorganismos que pueden vivir y reproducirse fuera de la célula.

Microorganismos intracelulares: Microorganismos que para vivir y reproducirse requieren estar dentro de la célula.

Microorganismos patógenos: Microorganismos capaces de causar enfermedades.

Opsonización: Proceso en el cual se marcan microorganismos con proteínas (ejemplo "anticuerpos") para favorecer su fagocitosis o eliminación.

Quimiocinas: Pequeñas proteínas secretadas por células que actúan como señales de comunicación para atraer a otras células a un determinado lugar.

Toxinas: Sustancias peligrosas que producen algunos microorganismos que pueden causar daño (enfermedad).

Referencias

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018). *Inmunología celular y molecular*. Barcelona: Saunders-Elsevier.
- Camicia, G. & De Larrañaga, G. (2013). Neutrophil extracellular traps: a 2-faced host defense mechanism. *Medicina Clínica*, 70-75. doi: 10.1016/j.medcli.2012.04.022
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X. & Ling, Z. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated disease in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208
- Chiu, S., & Bharat, A. (2016). Role of monocytes and macrophages in regulating immune response following lung transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 21(3), 239-245. doi: 10.1097/MOT.0000000000000313
- D'Atri, L. P. (2015). Funciones inmunorreguladoras de las plaquetas y su rol en la enfermedad autoinmune. *Hematología*, 19(XXII), 239-244. Recuperado de <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/31-vol%2019-extraordinario.pdf>
- Duque Correa, M. A., & Rojas López, M. (2007). Activación alternativa del macrófago: la diversidad en las respuestas de una célula de la inmunidad innata ante la complejidad de los eventos de su ambiente. *Inmunología*, 26(2), 73-86. Recuperado de <https://www.inmunologia.org/Upload/Articles/7/5/759.pdf>

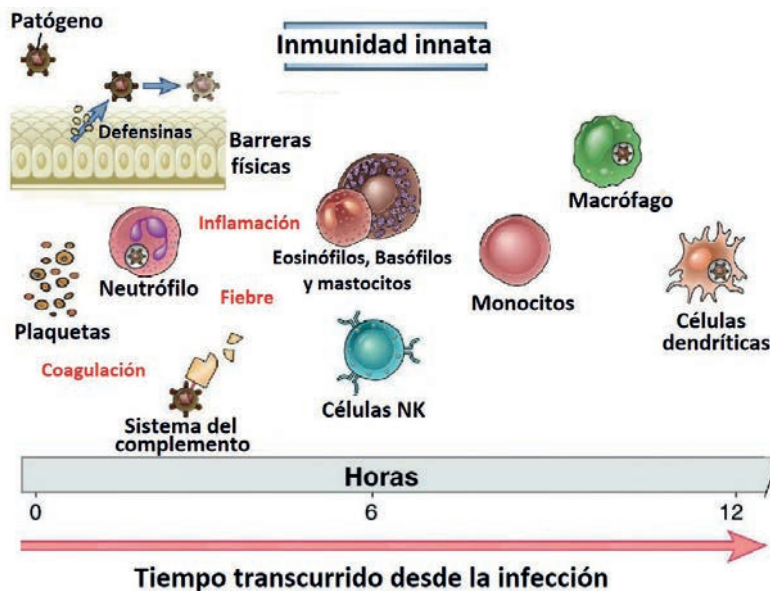
- Fleer, A., & Krediet, T. G. (2007).** Innate Immunity: Toll-Like Receptors and some more. *Neonatology*, 92(3), 145-157. doi: 10.1159/000102054
- Goto, Y., & Kiyono, H. (2011).** Epithelial barrier: an interface for the cross communication between gut flora and immune system. *Immunological Reviews*, 245(1), 147-163. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01078.x
- Ito, T., Liu, Y.-J., & Kadowaki, N. (2005).** Functional diversity and plasticity of human dendritic cells subsets. *International Journal of Hematology*, 81, 188-197.
- Janeway, C. A., Travers, P., & Walport, M. (2001).** *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. New York: Garland Science. Components of the immune system. 5th edition.
- Matejuk, A. (2018).** Skin immunity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 66(1), 45-54. doi: 10.1007/s00005-017-0477-3
- McKenzie, S. B. (2014).** *Clinical Laboratory Hematology*. University of Texas-Health Science Center at San Antonio: Pearson.
- Papayannopoulos, V. (2017).** Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*, 18(2), 134-147. doi:10.1038/nri.2017.105
- Sarma, J. V. & Ward, P. A. (2010).** The complement system. *Cell and Tissue Research*, 343(1), 227-235. doi: 10.1007/s00441-010-1034-0
- Schjenken, J. E. & Robertson, S. A. (2014).** Seminal fluid and immune adaptation for pregnancy comparative biological in mammalian species. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(3), 27-36. doi: 10.1111/rda.12383
- Turvey, S. E. & Broide, D. H. (2010).** Innate immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), S24-S32. doi:10.1016/j.jai.2009.07.016
- Valdivia-Silva, J. E. (2012).** Mastocitos y basófilos y sus nuevas funciones en inmunología. *Inmunodermatología*, 23(2), 98-105. Recuperado de http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v23_n2/pdf/a04v23n2.pdf
- Wen, T., & Rothenberg, M. E. (2016).** The Regulatory Function of Eosinophils. *Microbiology Spectrum*, 4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0020-2015
- Yokoyama, W. M. (2005).** Natural Killer Cell Immune Responses. *Immunologic Research*, 32(1-3), 317-326. doi: 10.1385/IR:32:1-3:317

Figura 1. La respuesta inmune innata



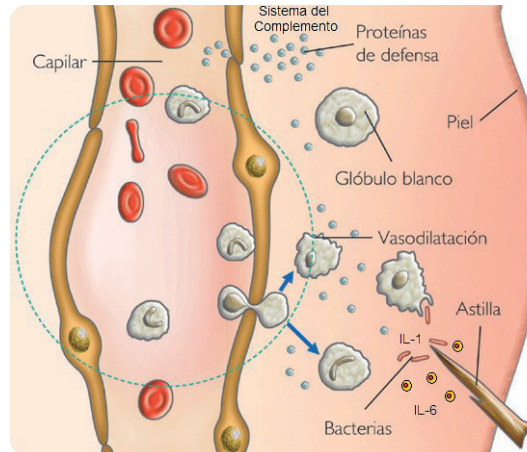
Vigilancia, prevención y atención inmediata ante el intento de agresión de un agente invasor. La imagen representa metafóricamente la disposición inmediata de la respuesta inmune innata. Fuente: Imagen modificada de <https://www.thepartnershipineducation.com/resources/immune-system>

Figura 2. Componentes y temporalidad de inmunidad innata



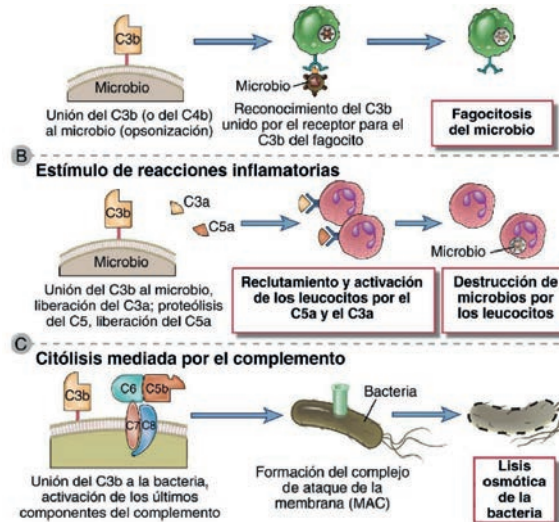
Los mecanismos de la inmunidad innata proporcionan las estrategias de vigilancia, prevención y respuesta inmediata para la protección del cuerpo. El tiempo de respuesta es sólo una aproximación y varía dependiendo del estado inmune de cada individuo, del tipo de microorganismo y de los mecanismos de evasión del patógeno. NK, célula asesina natural. Fuente: Elaboración propia con imágenes de Abbas, Lichtman & Pillai, 2018.

Figura 3. Los componentes humorales de la respuesta inmune innata



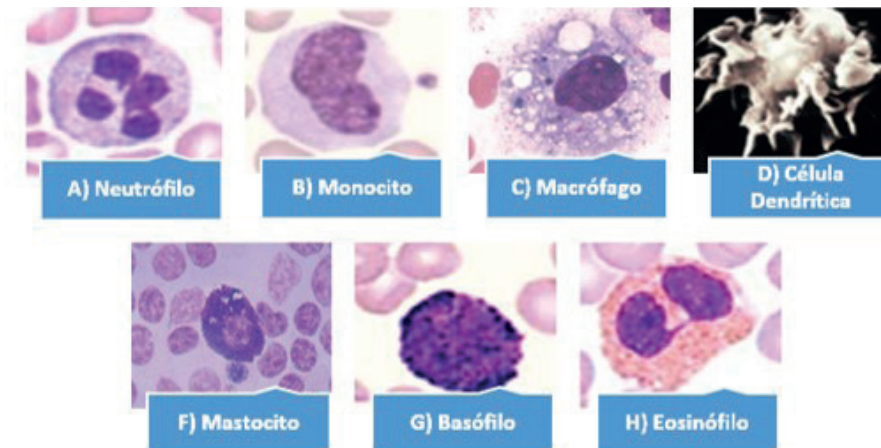
Cuando alguna barrera física como la piel y las mucosas son lesionadas, se activan inmediatamente mecanismos humorales de la respuesta inmune innata (inflamación, fiebre, sistema del complemento) que evitan la proliferación de los microorganismos y atraen a las células del sistema inmune. Fuente: Imagen modificada de <http://www.afanporsaber.es/yo-tambien-soy-raro/#.XkGM0mgzY2w>

Figura 4. Funciones del sistema del complemento



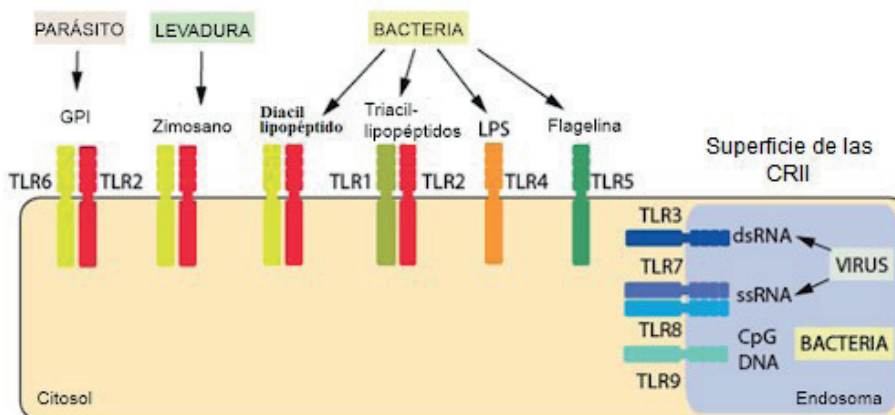
Cada proteína del sistema del complemento se representa con la letra "C" y un número de C1 al C9. Cuando estas proteínas se activan, se producen fracciones de las formas inactivas. A) C3b opsoniza a los microorganismos para que puedan ser fagocitados más fácilmente. B) C3a y C5a son anafilatoxinas que potencian la respuesta inflamatoria y promueven el reclutamiento de leucocitos. C) En su conjunto, las proteínas del complemento forman "hoyos" en la superficie de las bacterias, promoviendo su destrucción. Fuente: Abbas *et al.*, 2018.

Figura 5. Las células de la respuesta inmune innata



Los neutrófilos, los monocitos, los basófilos y los eosinófilos se transportan en todo el cuerpo a través de la sangre. Los macrófagos, las células dendríticas y los mastocitos residen en los tejidos. Todas estas células migran hacia el sitio de la lesión, atraídas por los efectos de la inflamación. Fuente: Elaboración propia.

Figura 6. Los TLRs son un tipo de PRR que reconocen PAMPs



Las células de la respuesta inmune innata utilizan receptores que se encuentran en su membrana para identificar moléculas conservadas entre clases de patógenos. CpG DNA, del inglés CpG Oligodeoxynucleotide; CRII, células de la respuesta inmune innata; dsRNA, del inglés Double stranded ribonucleic acid; GPI, glucosilfosfatidilinositol; LPS, Lipopolisacárido; ssRNA, del inglés Single Stranded ribonucleic acid; TLR, Receptor tipo Toll. Fuente: Modificado de <http://inmunologia.eu/receptores-y-moleculas/receptores-que-reconocen-patrones-prrs>

Figura 7. Las plaquetas bloquean la entrada de microorganismos al flujo sanguíneo

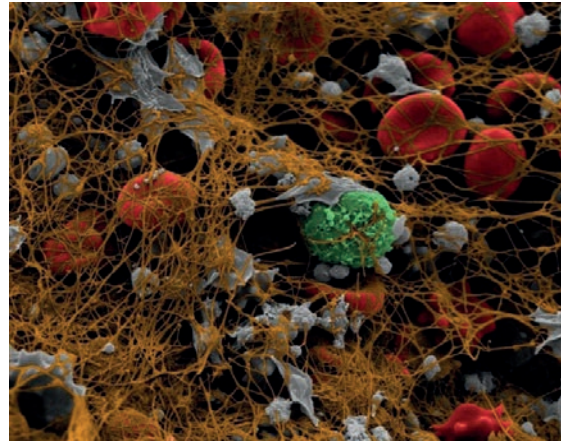


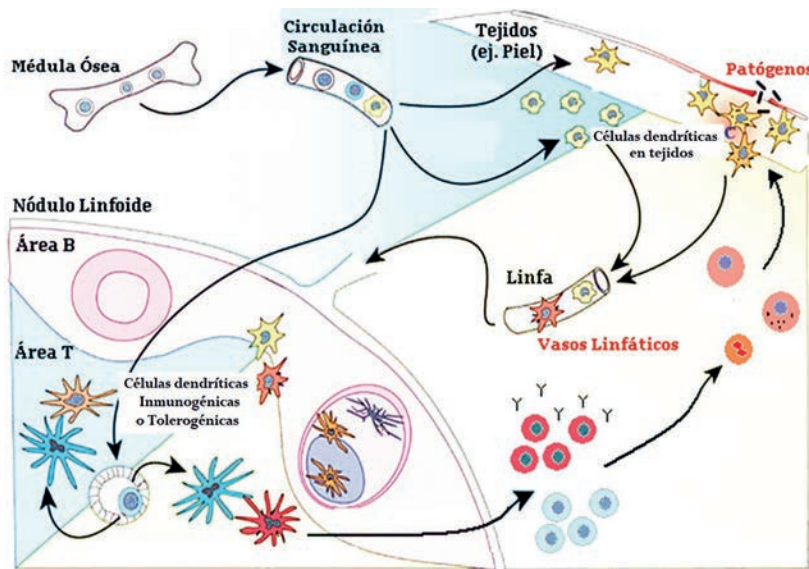
Imagen coloreada de microscopía electrónica de barrido, en la que se aprecia un coágulo que se formó en un vaso sanguíneo dañado. Las plaquetas (fragmentos pequeños de color gris) sirven de ensamble para la malla de fibrina (naranja) que atrapa a eritrocitos (rojo) y a leucocitos (verde). Este efecto, además de servir de bloqueo, inicia con la destrucción de microorganismos que hayan quedado atrapados en el coágulo. Fuente: Imagen tomada de <https://www.pinterest.de/pin/47217496063220677/>

Figura 8. Los macrófagos, "recolectores de basura del sistema inmune"

Los macrófagos son células derivadas de monocitos que residen en los tejidos. Su función es el reciclamiento de los componentes de las células que mueren por el recambio normal de los tejidos o células cancerígenas. En respuesta a una inflamación, los macrófagos también pueden migrar y fagocitar microorganismos. Fuente: Diseño propio.

LOCALIZACIÓN	NOMBRE	FUNCIÓN	IMAGEN
Hígado	Células de Kupffer	Eliminación de eritrocitos viejos y metabolismo de la hemoglobina	
Pulmones	Macrófagos alveolares	Barre la superficie alveolar de partículas y microbios inhalados	
Cerebro	Microglia	Evitan el daño y reparan el sistema nervioso	
Médula ósea	Macrófagos estromales	Fagocitosis de células viejas	
Hueso	Osteoclastos	Degradan, reabsorben y remodelan el hueso.	
Riñones	Células mesangiales intraglomerulares	Fagocitosis de inmunocomplejos	

Figura 9. Las células dendríticas, “los centinelas y moduladores del sistema inmune”



Las células dendríticas pueden derivar de monocitos o de otros precursores de la médula ósea. Existen de diferentes tipos, pero su función principal es activar (células dendríticas inmunogénicas) la respuesta inmune adaptativa en contra de los patógenos; o bien o inactivarla (células dendríticas tolerogénicas) en contra de microorganismos comensales o antígenos propios. Fuente: Modificado de https://www.researchgate.net/figure/The-life-cycle-of-dendritic-cells-Circulating-precursor-DC-enter-tissues-as-immature-DC_fig1_7390227