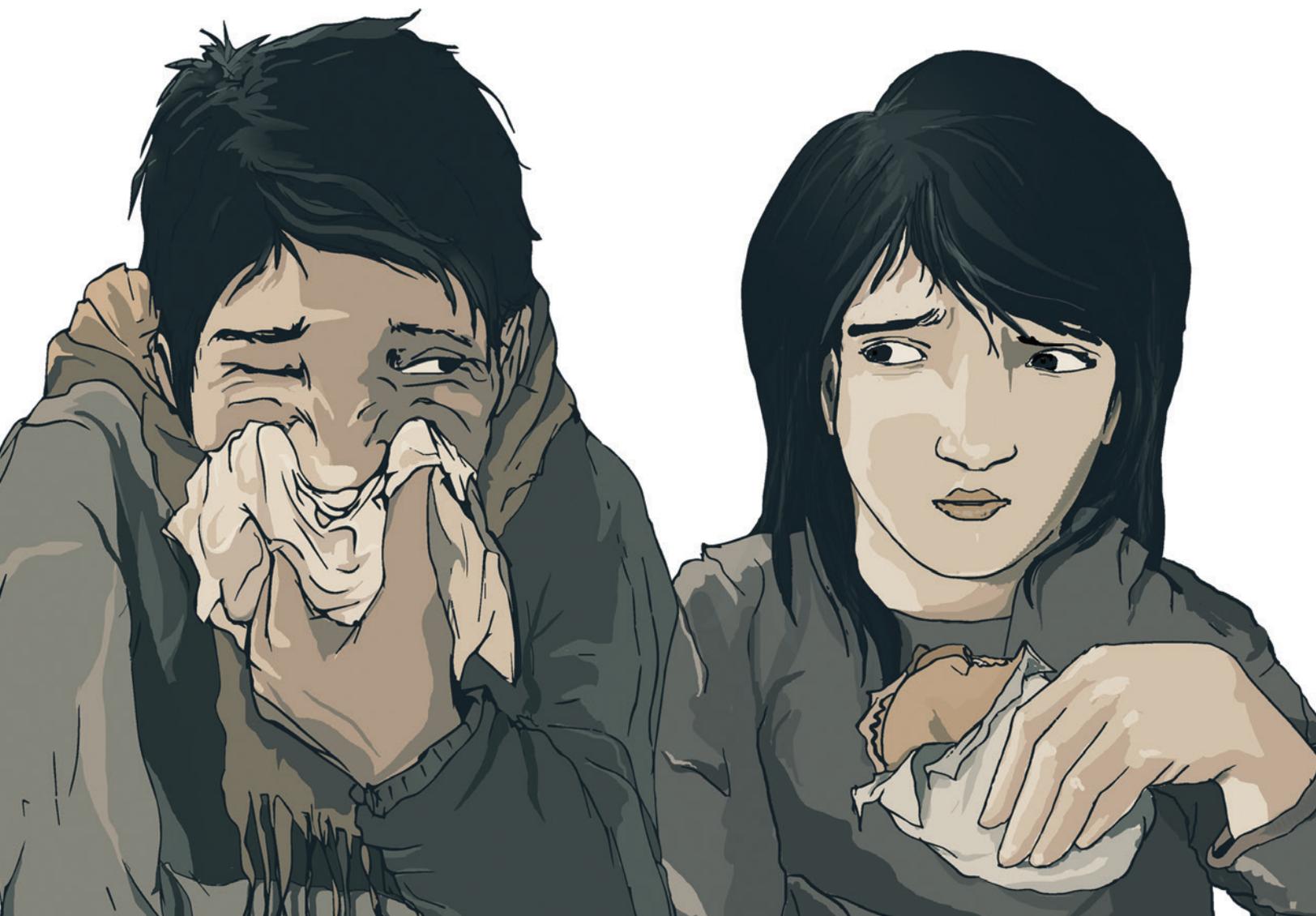


Las células de un organismo se comunican entre ellas constantemente y las células de la respuesta inmune no son una excepción. En las últimas dos décadas ha habido una explosión en la caracterización de los mecanismos moleculares que emplean las células para compartir o enviar información. En este artículo se hace un recorrido por algunas de las vías de señalización a las que recurren los leucocitos para monitorear el organismo y montar una respuesta inmune, así como para participar, junto con otros órganos, en el control de la homeostasis.





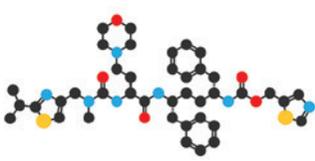
Las **intrincadas redes** de la inmunidad

Dariamente estamos expuestos a un sinnúmero de microorganismos que en su búsqueda de un ambiente idóneo para replicarse y completar su ciclo de vida, intentan colonizarnos. Para detectarlos y destruirlos, nuestro cuerpo dispone de células especializadas y de sus productos, que en conjunto forman el sistema inmunitario; por lo general actúan sin que nos demos cuenta; es decir, sin que lleguemos a enfermarnos, manteniendo el buen funcionamiento del organismo. Pero a veces los organismos patógenos logran invadir el cuerpo y causar distintas enfermedades. Entonces la red de células y factores solubles del sistema inmunitario los eliminan y recuperamos la salud.

Para realizar con precisión estas tareas, las células del sistema inmunitario (leucocitos) responden a los indicios de alarma con señales intracelulares, informando y reclutando múltiples células del mismo sistema, pero también de otros órganos. Se establece así una estrecha comunicación entre los diferentes sistemas del organismo para “organizar” la defensa, saber cuándo se ha recuperado la salud y dar por terminada la respuesta inmune y evitar de esta forma daños colaterales. ¿Cómo se perciben las señales de alarma?, ¿cómo saben los leucocitos a dónde ir y cuáles son los mecanismos moleculares que les permiten dar con la “dirección adecuada”?, ¿cómo se comunican y se coordinan las células?; y, finalmente, ¿cómo el sistema inmunitario informa al resto del organismo del estado de las cosas? Éstas son las preguntas que abordaremos, enfocándonos en los mecanismos moleculares que permiten que la información extracelular se transforme en señales bioquímicas para que las células realicen sus funciones. Veremos que estas señales forman complejas redes de comunicación dentro de las células y entre ellas para mantener la unidad funcional del organismo; es decir, la homeostasis.

Señal de alarma

Para responder a la presencia de un patógeno en un tejido en particular, las células del sistema inmunitario empiezan por definir la naturaleza del invasor. Para esta tarea tan primordial, se han adquirido a lo largo de la evolución receptores que reconocen distintas moléculas derivadas de los componentes de microorganismos; por ejemplo, fragmentos de proteínas (péptidos), azúcares, ADN, ARN, glicolípidos, etc. Estos componentes microbianos son ligeramente distintos a los nuestros y son esas pequeñas diferencias las que causan que los receptores los identifiquen como extraños. Cuando



estos receptores interactúan con su molécula específica, inician una serie de eventos bioquímicos intracelulares, conocidos como vías de señalización, que le permiten a la célula decodificar la información enviada por el receptor e iniciar el proceso de eliminación del agente extraño. Así se activa la respuesta inmunitaria.

Las células del sistema inmune residentes en los distintos tejidos del cuerpo realizan la primera inspección. Forman parte del sistema inmunitario innato; es decir, del conjunto de células que vigilan nuestro organismo “espontáneamente”. Entre estas células están los macrófagos, células especializadas en fagocitar (ingerir) y destruir microorganismos, y las células dendríticas, que también fagocitan pero procesan antígenos, es decir, fragmentan las proteínas de los microorganismos patógenos para generar pequeños péptidos. Estos péptidos serán después presentados al receptor para el antígeno de los linfocitos T, lo que va a detonar la respuesta inmune adquirida.

Los receptores que reconocen a las moléculas derivadas de microorganismos se denominan receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos o PRR (del inglés, Pathogen Recognition Receptors) y se dividen en dos clases: los receptores semejantes a Toll o TLR (del inglés, Toll Like Receptors) y los receptores parecidos a los receptores con dominio de unión a nucleótidos y oligomerización o NLR (del inglés, Nucleotide-binding and Oligomerization Domain (NOD)-like Receptors). Los TLR se especializan en reconocer moléculas derivadas de patógenos extracelulares; la mayoría se expresa exclusivamente en la superficie celular, aunque algunos también se encuentran en membranas intracelulares. En cambio, los NLR reconocen componentes de microorganismos intracelulares y se localizan en los compartimentos internos de la célula. Cuando, por ejemplo, el TLR4 interactúa con su ligando, el lipopolisacárido derivado de la pared de bacterias gram negativas, se desencadena una cascada de asociaciones intermoleculares y modificaciones postraduccionales de las moléculas participantes, que lleva la señal desde la superficie de la célula hasta el núcleo, culminando en la activación del factor de transcripción NFκB y la expresión de los genes que codifican para citocinas y quimiocinas, como muestra la Figura 1.

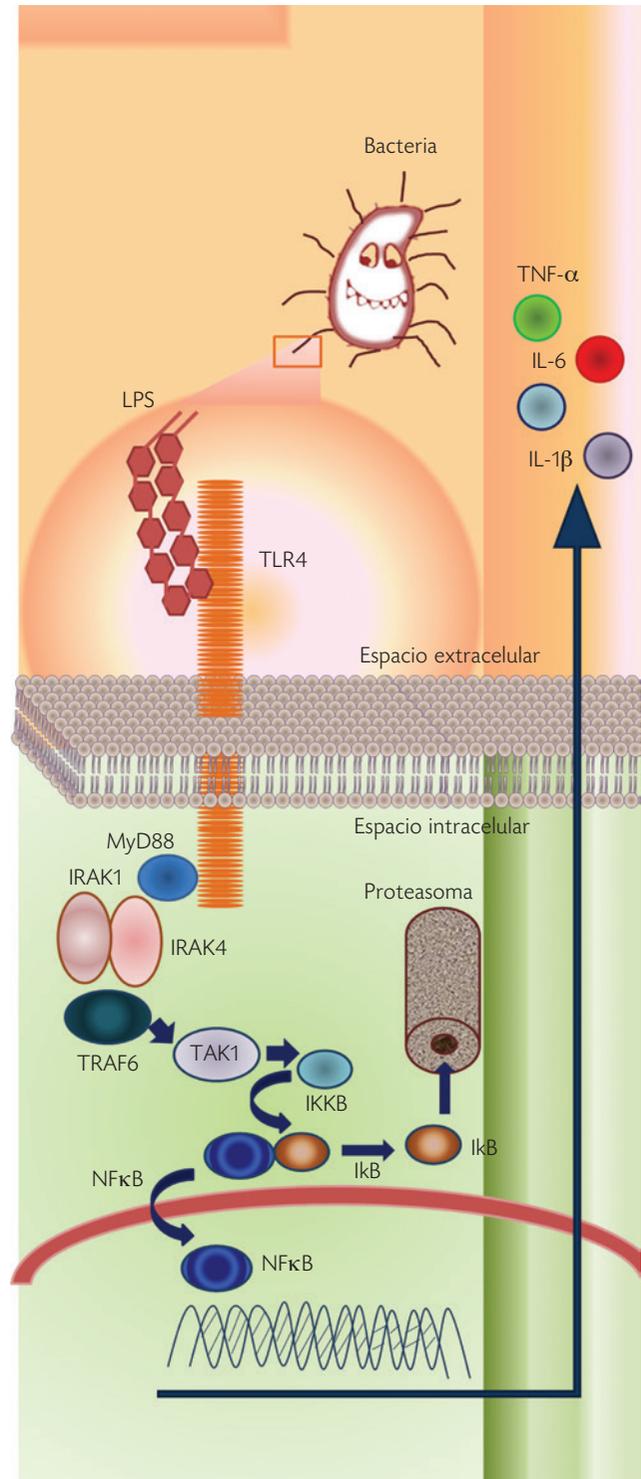


Figura 1. La señalización de los TLR inicia la respuesta inmune contra agentes patógenos. Cuando el lipopolisacárido derivado de la pared celular de una bacteria gram negativa interactúa con el TLR4 en la superficie de los macrófagos, activa una cascada de señalización que culmina con la translocación al núcleo de NFκB, el cual a su vez interactúa con las secuencias promotoras de los genes de citocinas y quimiocinas, promoviendo su transcripción. Las quimiocinas y citocinas son las primeras señales de alarma para atraer al sitio de infección a más leucocitos y así controlar la infección y eliminar al patógeno.

Las primeras citocinas que se producen son la interleucina-1 β (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6) y el TNF- α . Una vez sintetizadas, la IL-6 y el TNF- α son secretadas. En cambio, para que la IL-1 β sea secretada la célula tiene que recibir un segundo mensaje que confirme la presencia de un patógeno potencialmente dañino, lo que a su vez inicia una vía de señalización que activará una proteasa conocida como caspasa-1, la cual procesará a la IL-1 β para que pueda ser secretada. Además de las citocinas, la estimulación de los TLRs promueve

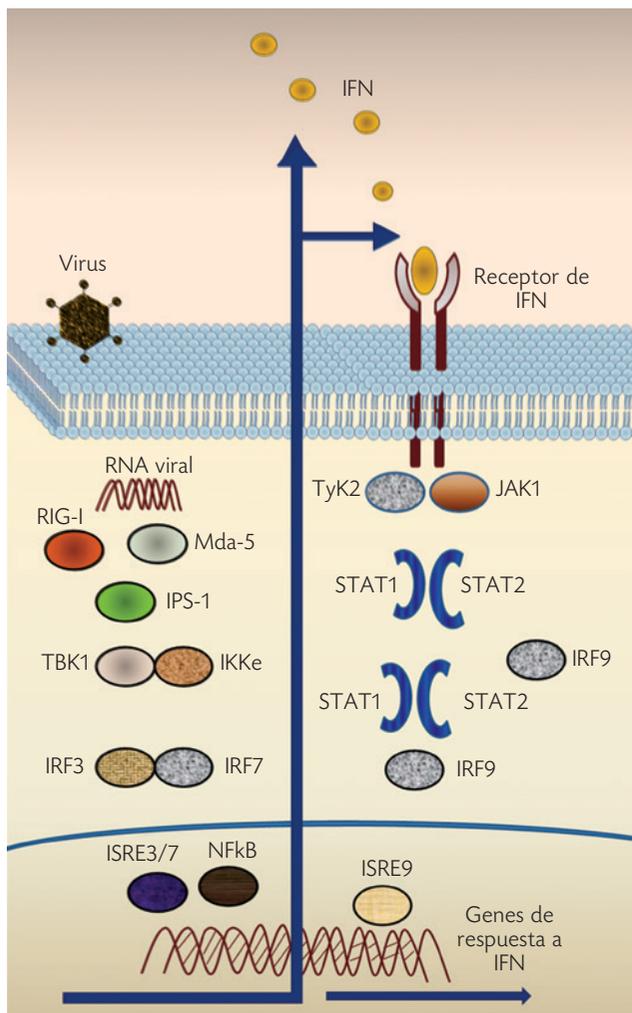


Figura 2. Interferones α/β : control de las infecciones virales. Cuando el material genético de los virus (ARN en este ejemplo) es detectado, se forma un complejo molecular que contiene varias quinasas, que a su vez activan a factores de transcripción (IRF3, IRF7 y NF κ B), los cuales se unen a sus secuencias blanco en la región promotora de los genes que codifican para IFN α e IFN β , induciendo su expresión. Los interferones alertan a las células vecinas de la presencia del virus y al interactuar con su receptor activan la cascada de señalización de las JAKS/STATS, que inducen y reprimen diferentes genes que modulan las funciones de las células infectadas y no infectadas.

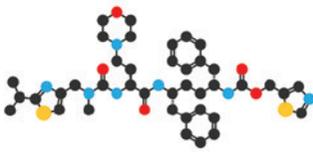
la producción de quimiocinas que, junto con citocinas como IL-1 β , IL-18, IL-6 y TNF- α , constituyen los primeros mensajes de alerta enviados para atraer otras células al sitio de inflamación.

Otra respuesta inmediata a las señales de alarma activadas por una infección viral es la producción de interferones. Para poder replicarse, además de su material genético, los virus requieren de la maquinaria de la célula infectada. Pero numerosas células, linfoides y no linfoides, han desarrollado mecanismos de detección y alarma para proteger a las células vecinas. Independientemente de la vía de entrada, para cumplir con su ciclo de vida el virus expone su material genético al ambiente intracelular, ya sea en el fagosoma o en el citosol, donde es detectado por los TLR-3, 7 y 9 (fagosoma) o por los receptores RIG-I y MAD5 (citosol). Los interferones producidos en respuesta a estas señales son secretados por la célula infectada, y se unen a las células vecinas infectadas o no infectadas a través de receptores específicos, induciendo una de las vías de señalización rápida y directa (Figura 2).

En las células infectadas se promueve la expresión de moléculas que regulan negativamente la síntesis de proteínas –lo que evita la fabricación de partículas virales– y de moléculas que participan en el proceso de muerte celular o apoptosis, así como la expresión de moléculas de superficie que permiten que los linfocitos citotóxicos reconozcan a las células infectadas y las eliminen. En células no infectadas, los interferones inducen la expresión de proteínas involucradas en la detección y destrucción de partículas virales, así como en la regulación de la síntesis de proteínas. En conjunto, estos mecanismos permiten controlar la infección viral.

¿Cómo saben los leucocitos a dónde ir?

Los eventos que hemos descrito son señales de alarma para atraer a más células al sitio de infección. Pero, ¿cuáles son los mecanismos moleculares que permiten que las células del sistema inmunitario encuentren la “dirección” adecuada? Las citocinas producidas por las células residentes en el tejido se difunden hasta encontrar a sus receptores específicos en la superficie de las células de la cara externa del endotelio de los capilares



cercanos. Esta interacción genera nuevas cascadas de señalización que, a manera de las activadas por los TLRs, culminan con la expresión de *moléculas de adhesión* (que favorecen la adhesión célula-célula) en la membrana de las células endoteliales que delimitan el lumen del vaso capilar. Por otra parte, las quimiocinas forman un gradiente donde la mayor concentración se localiza en el sitio de interacción con el patógeno y la menor alrededor de las células endoteliales del vaso capilar. De esta manera, cuando los leucocitos –que circulan a gran velocidad por el torrente sanguíneo– perciben a las moléculas de adhesión en las células endoteliales de los vasos sanguíneos estimuladas por las citocinas, disminuyen progresivamente su velocidad hasta pararse por completo. En ese momento, se unen firmemente a las células endoteliales por otros receptores de adhesión, los cuales a su vez promueven vías de señalización propias que conducen a un cambio de morfología de las células linfoides, permitiendo que salgan del torrente sanguíneo, pasando entre las células endoteliales. Esto es posible gracias a que la interacción de las citocinas con sus receptores en las células endoteliales reduce la fuerza con la que éstas se unen entre sí. Este proceso de migración se conoce como *extravasación* o *diapédesis*; ocurre continuamente, pero se intensifica cuando hay inflamación generada por la entrada de un agente

patógeno a un tejido. Una vez en el tejido, gracias a receptores específicos para quimiocinas y a sus cascadas de señalización, los macrófagos, linfocitos o neutrófilos siguen el gradiente de concentración de las quimiocinas hasta llegar al sitio de la infección. Si la carga bacteriana o viral no puede ser controlada por la respuesta innata, se activa la inmunidad adaptativa.

● La inmunidad adaptativa

Uno de los grandes retos de las células de la inmunidad adaptativa es cómo aumentar la probabilidad de detectar las señales de alarma y encontrarse con su antígeno específico, lo cual parecería poco viable dada la complejidad del cuerpo humano. La solución a este problema está en la capacidad de la linfa de concentrar los fluidos intersticiales de los tejidos en los ganglios linfáticos regionales. Ahí se reúnen las células presentadoras de antígeno, presentando los antígenos representativos de una región particular del cuerpo, lo cual facilita la tarea de los linfocitos T y B, que sólo necesitan recorrer los ganglios o nódulos linfáticos en búsqueda de sus antígenos específicos, sin necesidad de patrullar todos los tejidos y órganos del cuerpo. Así, los ganglios son los nodos de una amplia red de información de la cual los vasos sanguíneos y linfáticos son los conectores. En ellos ocurre la activación de los linfocitos T o B cuando se encuentran con las células presentadoras de antígeno.

Las células presentadoras de antígeno salen de los tejidos infectados y se dirigen a través de la linfa a los ganglios cercanos al sitio de infección. El mensaje que acarrean es un péptido derivado del agente invasor asociado a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés Major Histocompatibility Complex). En condiciones normales estas moléculas acarrean péptidos propios (es decir, derivados de proteínas normales del organismo), los cuales no activan a los linfocitos. La activación de los linfocitos T dará lugar a la llamada respuesta inmune celular, en tanto que la activación de linfocitos B genera la respuesta humoral. Nos enfocaremos en los sucesos que culminan en la activación de los linfocitos T; cabe señalar que a nivel molecular los eventos bioquímicos que conducen a la activación de los linfocitos B son

muy parecidos, pero la respuesta de las células es distinta ya que estos últimos acabarán produciendo anticuerpos contra el agente invasor.

En el ganglio linfático, las células dendríticas interactúan con muchos linfocitos T. Sin embargo, sólo activan a un número limitado de linfocitos, pues cada linfocito T expresa en su superficie receptores específicos para un antígeno en particular. Únicamente se activarán aquellos linfocitos cuyos receptores para el antígeno tengan afinidad por el antígeno presentado por las células dendríticas en forma de péptido asociado al MHC, por lo que la respuesta que se genera es altamente específica. Además del antígeno cargado en las moléculas MHC, se necesitan otras moléculas de superficie, llamadas moléculas co-receptoras, para una activación adecuada del linfocito T y, por lo tanto, una respuesta eficiente.

La interacción del receptor para el antígeno de un linfocito T con su antígeno y de las moléculas co-receptoras con sus ligandos, presentes en la superficie de la célula presentadora de antígeno, inician una compleja cascada de señalización (Figura 3) que regula la proliferación (expansión clonal) y diferenciación de los linfocitos hacia alguno de los fenotipos de linfocitos T CD4+ (Tabla 1) o en linfocitos citotóxicos en el caso de los linfocitos T CD8+. Esta cascada de señalización culmina con la activación de los factores de transcripción AP-1, NFAT y NFκB, los cuales a su vez activan la expresión del gen que codifica para la IL-2, entre otros genes. Esta citocina se secreta al medio extracelular y se une a su receptor en la superficie de los linfocitos activados; la expresión de la misma también aumenta como resultado de la activación del receptor para el antígeno, lo que asegura que proliferen preferentemente aquellas células que se activaron. La interacción de IL-2 con su receptor activa una cascada de señalización que involucra múltiples componentes y puntos de control como los descritos hasta ahora, y conlleva a la expresión y modulación de las proteínas del control del ciclo celular.

La integración de estas vías de señalización llevará a la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. Dependiendo del tipo de antígeno y del tipo de respuesta que se requiera, lo cual es determinado por el tipo de patógeno (Tabla 1), los linfocitos adquieren

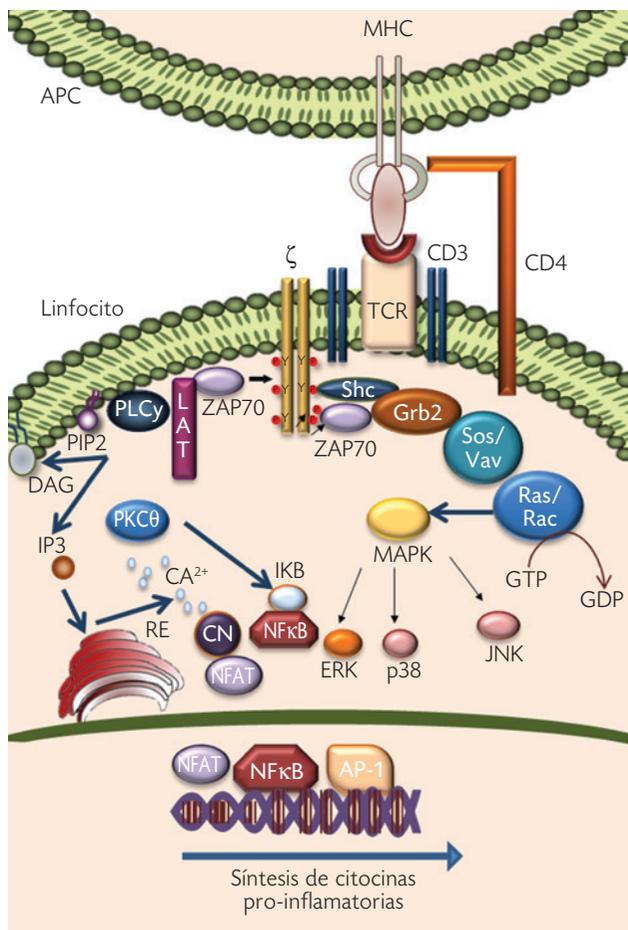
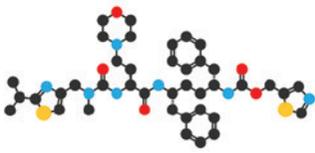


Figura 3. Señalización del TCR. Las vías de señalización generadas por la interacción del receptor para el antígeno del linfocito T (TCR) con su antígeno cargado en el MHC en la superficie de la célula presentadora de antígeno (APC) y del co-receptor CD4 con el MHC, inician la activación del linfocito T y la respuesta inmune adquirida. En esta cascada de señalización participan múltiples cinasas y fosfatasa, moléculas adaptadoras y segundos mensajeros como Ca²⁺ que, a través de la formación de distintos complejos multiproteicos, culmina en rearreglos de citoesqueleto, regulación de la expresión génica y regulación de la entrada al ciclo celular.

Tabla 1. Tipos de linfocitos T CD4+

	Eventos en los que participan	Citocinas que producen
T1	Defensa contra parásitos intracelulares	IFN-γ, TNF-α
T2	Defensa contra parásitos extracelulares	IL-4, IL-5 IL-6, IL-13
T17	Defensa contra patógenos, autoinmunidad y cáncer	IL-17, IL-21 IL-22
Treg	Mantenimiento de la tolerancia y la homeostasis	TGF-β, IL-10



la capacidad de producir el conjunto de citocinas que permitirán coordinar la respuesta inmune contra el agente invasor si son del tipo CD4+, o enzimas líticas y factores que permitirán eliminar las células infectadas o transformadas si son CD8+ (citotóxicos). Para realizar sus funciones efectoras, los linfocitos salen de los ganglios linfáticos y migran hacia el sitio de infección por procesos semejantes al descrito para la migración de monocitos y neutrófilos durante las etapas iniciales de la respuesta inmunitaria.

En el sitio de infección, los linfocitos CD4+ secretan citocinas mediante las cuales coordinan las funciones de las células de los sistemas innato y adquirido. Por ejemplo, al interactuar con su receptor en la superficie de los macrófagos, el $\text{INF-}\gamma$ activa cascadas de señalización que llevan a la transcripción de genes que codifican para enzimas como la óxido nítrico sintasa o la mieloperoxidasa. Con esto, los macrófagos mejoran su capacidad de degradar al patógeno fagocitado e incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno; cuando estas especies son liberadas al medio extracelular promueven el “estallido respiratorio”, contribuyendo así a eliminar patógenos extracelulares. Por su parte, la secreción de IL-4 promueve, entre otros procesos, la producción de anticuerpos por los linfocitos B y, junto con la IL-10, favorece el establecimiento de un ambiente anti-inflamatorio necesario para que todos estos eventos no se salgan de control y pueda restablecerse el equilibrio fisiológico. Por otro lado, a

través del receptor para el antígeno, los linfocitos T CD8+ citotóxicos detectan e interactúan con las células infectadas por virus, lo que provoca la liberación de gránulos ricos en enzimas líticas. Al entrar en contacto con la membrana de la célula blanco, las enzimas líticas inducen la muerte de esta última a través de cascadas de señalización que conducen a la activación de una familia de proteasas conocidas como “caspasas”, las cuales degradan distintas proteínas esenciales para la vida de la célula. Este proceso de muerte, conocido como apoptosis, limita la producción de nuevos virus y controla la infección.

Una vez que se ha controlado la infección, los linfocitos T y B que combatieron al agente invasor mueren por apoptosis para dar por terminada la respuesta inmunitaria y evitar que una exposición prolongada a las numerosas citocinas que se produjeron durante el proceso altere las funciones del organismo; esto, además, favorece que se recupere la homeostasis del cuerpo y que todo vuelva a la normalidad. Pero no todos los linfocitos mueren; un número muy pequeño sobrevive. Se trata de las células que se conocen como células de memoria y que serán las encargadas de responder ante la eventualidad de que el organismo vuelva a ser atacado por el mismo patógeno. En esta segunda infección ocurren los mismos procesos ya descritos, pero todo es más rápido y eficiente. Éste es el principio por el cual las vacunas nos protegen. La vacunación representa el primer episodio de infección, el cual genera los linfocitos de memoria que nos protegerán por el resto de nuestra vida. Sin embargo, aún no sabemos con certeza cuáles citocinas, y por lo tanto cuáles vías de señalización, determinan que un linfocito sobreviva y se convierta en célula de memoria y otro muera.

¿Cómo informa el sistema inmunitario al resto del organismo del estado de las cosas?

Las células que regulan la inmunidad son “chismosas” por naturaleza. Hasta ahora hemos descrito cómo se comunican entre ellas y cómo acarrean la información de los órganos a los ganglios y de regreso a los órganos afectados. Pero las quimiocinas y citocinas, en particular las $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ e IL-6 que se liberan en res-

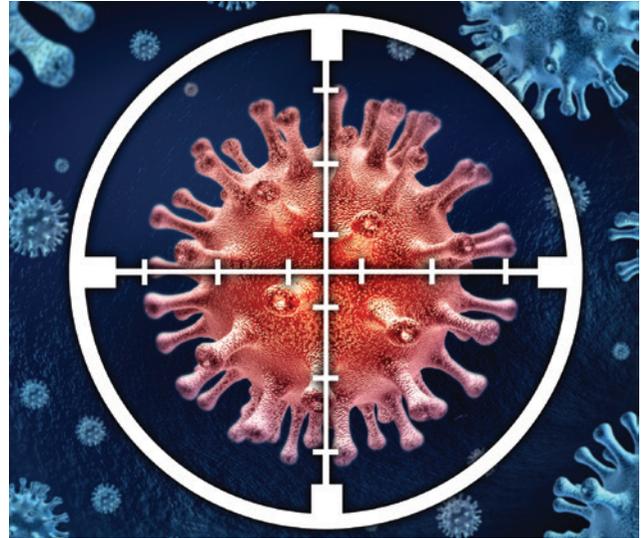
puesta a una inflamación aguda, no son sólo elementos de comunicación entre células del sistema inmunitario. Las citocinas ejercen también sus funciones sobre el hipotálamo, una región del cerebro que, por medio de las hormonas que secreta, controla procesos fisiológicos tan importantes como la regulación de la temperatura corporal, el hambre, la ingesta de alimentos y líquidos, el cansancio y el sueño, además de algunos aspectos del comportamiento afectivo. Como si fueran hormonas, cuando las citocinas actúan sobre las células del cerebro pueden inducir fiebre, sueño y malestar general, y también afectar nuestra capacidad de aprendizaje y memoria.

La fiebre que sentimos cuando estamos enfermos es el resultado de un aumento de la producción de prostaglandinas por las células del hipotálamo en respuesta a las señales que generan en estas células el $\text{TNF-}\alpha$, la $\text{IL-1}\beta$ y la IL-6 . Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por ejemplo la aspirina, reducen la fiebre al bloquear el efecto de estas quimiocinas. Las mismas quimiocinas y citocinas llevan también las señales de alarma a las células del hígado, induciendo la síntesis de lo que se conoce como reactantes de fase aguda, algunos de los cuales pueden ser mediadores o inhibidores de la inflamación o participar en los mecanismos de reparación de tejidos.

Así como las moléculas efectoras de la inmunidad son percibidas por receptores específicos en las células del cerebro, las células del sistema inmunitario también tienen receptores para la mayoría de los neurotransmisores; a través de las señales que se generan cuando estos últimos censan a sus ligandos, se modifica la respuesta de las células inmunitarias. De esta forma la acetilcolina, por ejemplo, que es un neurotransmisor liberado por el nervio vago, contribuye a restringir la amplitud de una respuesta inflamatoria, bloqueando la producción de algunas moléculas inflamatorias, para limitar los daños colaterales de una inflamación exagerada.

Conclusión: una respuesta apropiada requiere de muchas y diversas señales y vías de señalización

La respuesta inmunitaria es entonces el resultado de una compleja trama de interacciones entre recepto-



res y moléculas solubles, entre receptores y moléculas ancladas a membranas de otras células, y entre leucocitos y células de otros órganos. Todas ellas inducen vías de señalización que permitirán finalmente que las células integren la información que perciben a través de sus múltiples receptores y respondan adecuadamente. Describimos muchas redes (intracelulares, intercelulares e interorgánicas) que se organizan y comunican cuando ingresa un patógeno a nuestro organismo. Todos estos eventos se integran en una red de redes cuya finalidad es mantener el equilibrio en la salud y en la enfermedad para preservar la integridad del organismo (Figura 4).

Sin embargo, la participación de las células de la respuesta inmunitaria no se limita a combatir agentes patógenos. Cada día se tiene mayor evidencia del papel de estas células y de sus productos en la regulación de funciones que no son inmunitarias, y de qué tanto la inmunidad innata como la adaptativa participan en muchas patologías, contribuyendo a su desarrollo. Tal es el caso, por ejemplo, de la obesidad que promueve anomalías metabólicas que culminan en una mayor susceptibilidad a diabetes tipo 2, y el de enfermedades cardiovasculares, cáncer y neurodegeneración. Asimismo, alteraciones en las redes de señalización pueden resultar en respuestas inmunes aberrantes como las inmunodeficiencias o la autoinmunidad. En función de todo esto, una buena parte de la investigación que se realiza en esta área de la inmunología está

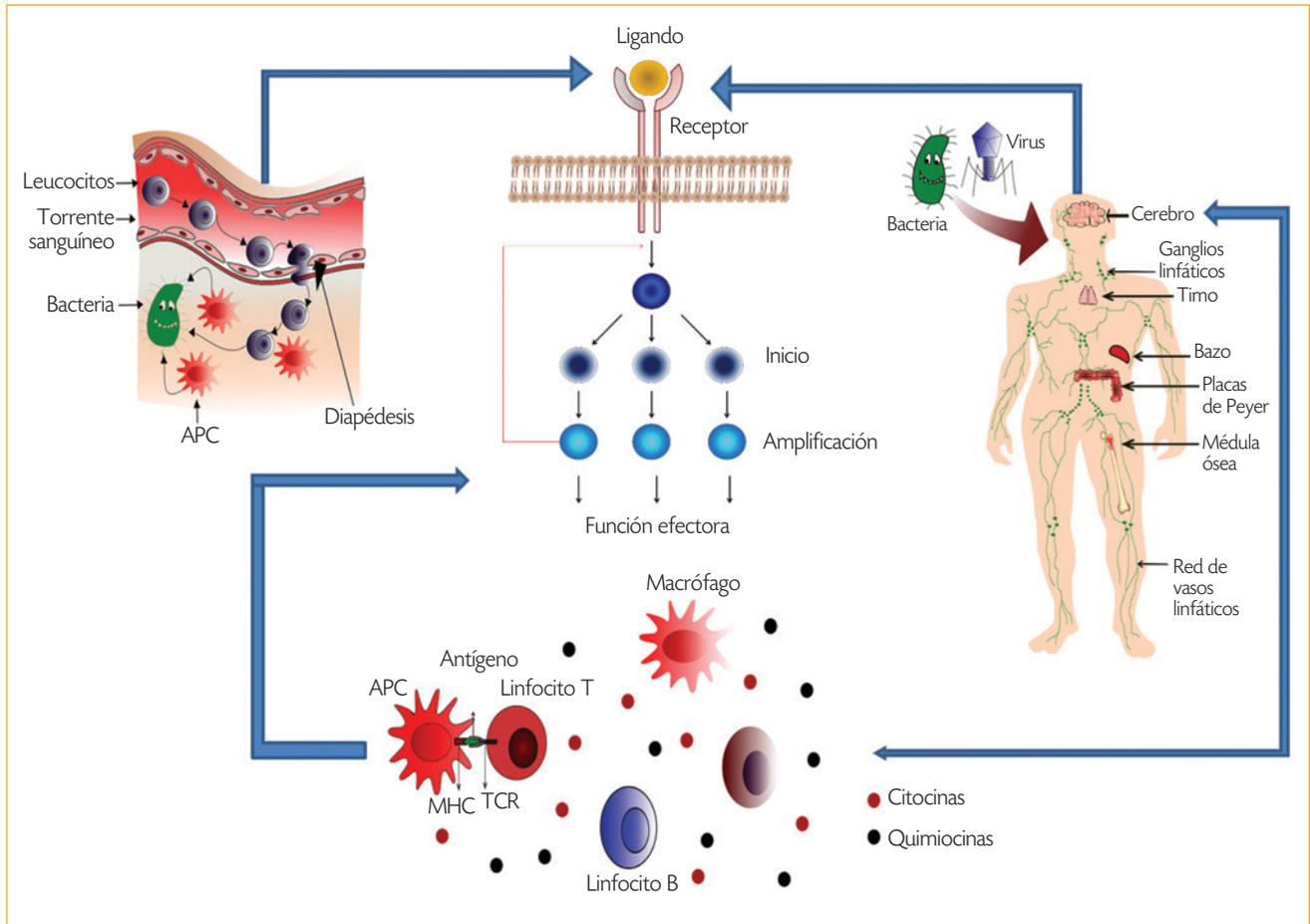
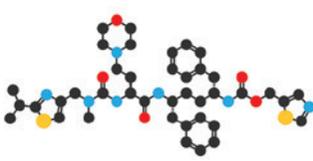


Figura 4. Una compleja red de redes controla la respuesta inmunológica y mantiene la homeostasis. La respuesta inmunológica involucra distintos tipos celulares, moléculas y receptores que activan cascadas de señalización que decodifican la información del entorno. Las citocinas y quimiocinas producidas por los macrófagos en respuesta al patógeno serán las señales que las células del endotelio y los leucocitos del torrente sanguíneo integran para coordinar su paso al sitio de infección. En un segundo tiempo, la interacción linfocito T-células presentadoras de antígeno activa cascadas de señalización que promueven la proliferación de los linfocitos y la producción de nuevas citocinas. Al viajar por el torrente sanguíneo, las citocinas llevan el mensaje a todo el cuerpo. Cuando interactúan con sus receptores en el cerebro, las citocinas activan vías de señalización específicas que el cerebro traduce; en respuesta, las neuronas producen neurotransmisores que viajarán por las terminales nerviosas de las neuronas para ser liberadas en el tejido infectado. A su vez, los neurotransmisores serán detectados por sus receptores presentes en las células inmunes y, dependiendo del estatus de la infección, la información activará aún más la respuesta inmunitaria o la suprimirá para concluirarla.

enfocada a entender los mecanismos de señalización intra e intercelulares para identificar moléculas blanco en vías de señalización clave de distintas patologías, con miras a desarrollar estrategias terapéuticas específicas para tratar estas enfermedades.

Agradecimientos

Los autores agradecen los comentarios y discusiones con los doctores Mario Ernesto Cruz-Muñoz y Roberto Espinosa Neira. El trabajo de nuestros laboratorios es apoyado por

fondos del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica de la Universidad Nacional Autónoma de México y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Glosario

Célula presentadora de antígeno: célula que exhibe en su superficie fragmentos de péptidos extraños asociados a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) y moléculas acceso-

rias, todos necesarios para disparar las señales de activación de los linfocitos T.

Células dendríticas: prototipo de las células presentadoras de antígeno.

Citocinas: proteínas producidas por múltiples tipos celulares; al igual que las hormonas, funcionan como agentes de comunicación entre células. Esta familia de proteínas incluye las interleucinas y los interferones, así como las quimiocinas.

Estallido respiratorio: término que se refiere a la producción de grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno, las cuales participan en el proceso de degradación de los patógenos internalizados.

Factor de transcripción: proteína que reconoce secuencias de ADN específicas en los promotores de los genes, regulando su transcripción.

Fagosoma: vesícula intracelular que se forma durante el proceso de fagocitosis y que contiene al agente patógeno; al fusionar su membrana con la de los *lisosomas* se promueve la digestión enzimática del material ingerido, facilitando la generación de péptidos que serán presentados por las moléculas del MHC.

Interferones: se consideran como citocinas; los interferones α y β son esencialmente antivirales y el interferón- γ activa macrófagos y otros leucocitos.

Leucocitos: término para referirse al conjunto de células del sistema inmunitario, incluyendo monocitos, macrófagos, células polimorfo-nucleares, linfocitos T y B, células cebadas y células asesinas naturales.

Linfocitos: término genérico para referirse a los linfocitos T y B.

Quimiocinas: proteínas de pequeño peso molecular que estimulan el movimiento y la migración de los leucocitos de la sangre hacia los tejidos.

Gustavo Pedraza-Alva es biólogo egresado de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Hizo la maestría en el Instituto Weizman de Ciencias en Rehovot, Israel, y el doctorado en la Universidad de Basilea, en Suiza. Realizó una estancia posdoctoral en la Universidad de Vermont, en Estados Unidos. Es investigador en el Instituto de Biotecnología de la UNAM y miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Su trabajo se centra en entender los mecanismos moleculares que regulan la comunicación entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso central.
gustavo@ibt.unam.mx

Álvaro Torres-Huerta es licenciado en Ciencias (especialidad en bioquímica y biología molecular) y maestro en Ciencias, egresado de la Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Actualmente es estudiante de doctorado y becario del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt). Su proyecto de investigación se enfoca en el estudio de las vías de señalización intracelulares en macrófagos enfrentados a un patógeno intracelular.
avery@ibt.unam.mx

Yvonne Rosenstein es bióloga egresada de la Facultad de Ciencias de la UNAM. Obtuvo su doctorado en Inmunología en la Universidad Pierre et Marie Curie (Paris VI) en París, Francia. Realizó una estancia posdoctoral en la Universidad de Harvard, y fue investigadora asociada en el Dana-Farber Cancer Institute en Boston, Estados Unidos. Actualmente es investigadora en el Instituto de Biotecnología de la UNAM, miembro del SNI y de la Academia Mexicana de Ciencias. Su trabajo se centra en el estudio de los mecanismos de señalización de las células linfoides y en la participación de los llamados pequeños péptidos en la regulación de la respuesta inmunológica.
yvonne@ibt.unam.mx

Lecturas recomendadas

Fukata, M., A. S. Vamadevan y M. T. Abreu (2009), "Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders", *Seminars in Immunology*, 21:242-253.

Kaur, S. y L. C. Plataniias (2013), "IFN- β -specific signaling via a unique IFNAR1 interaction", *Nature Immunology*, 14:884-885.

Ransohoff, R. M. y M. A. Brown (2012), "Innate immunity in the central nervous system", *Journal of Clinical Investigation*, 122:1164-1171.

Rustagi, A. y M. Gale Jr. (2013), "Innate antiviral immune signaling, viral evasion, and modulation by HIV-1", *Journal of Molecular Biology*, 426:1129-1366.

Smith-Garvin, J. E., G. A. Koretzky y M. S. Jordan (2009), "T cell activation", *Annual Review of Immunology*, 27:591-619.