

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Patrones moleculares asociados a patógenos y al daño como barreras moleculares de la respuesta inmune

Pathogen- and damage-associated molecular patterns as molecular barriers to the immune response

Lianne Dunán-Cala<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad e Medicina No.I. Santiago de Cuba, Cuba.

**Recibido:** 27 de marzo de 2024

**Aceptado:** 22 de junio de 2024

**Publicado:** 30 de noviembre de 2024

**Citar como:** Dunán-Cala L. Patrones moleculares asociados a patógenos y al daño como barreras moleculares de la respuesta inmune. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 20(2024): e1045. Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/1045>

### RESUMEN

El principio del funcionamiento del sistema inmune es el reconocimiento de agentes extraños, ajenos al organismo que deben ser neutralizados y eliminados antes que causen daño. El presente trabajo tuvo como objetivo describir los aspectos esenciales de los patrones moleculares asociados a patógenos y al daño como barreras moleculares de la respuesta inmune. Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos: PubMed, Scopus, Hinari, Elsevier, Medline y SciELO; se evaluaron 69 artículos, y se seleccionaron 42 publicados en los últimos 5 años que incluyeron artículos originales y de revisión en los idiomas inglés y español. Se explican los aspectos moleculares de la respuesta a daño, desde el reconocimiento de un agente o daño, las vías de señalización para liberación de citocinas, los efectos vasculares y celulares, hasta su resolución. El reconocimiento de los DAMP y PAMP como barreras moleculares de la respuesta inmune se hace evidente por su actividad como promotor de la respuesta inflamatoria y sus implicaciones en la activación de citocinas como respuesta defensiva del huésped y la muerte celular inmunogénica.

**Palabras clave:** Patrones Moleculares Asociados A Patógenos; Patrones Moleculares Asociados A Daño; Muerte Celular.

## ABSTRACT

The principle of the functioning of the immune system is the recognition of foreign agents, foreign to the organism that must be neutralized and eliminated before they cause damage. The aim of the present work was to describe the essential aspects of the molecular patterns associated with pathogens and damage as molecular barriers of the immune response. A literature review was performed in the databases: PubMed, Scopus, Hinari, Elsevier, Medline and SciELO; 69 articles were evaluated, and 42 published in the last 5 years were selected including original and review articles in English and Spanish languages. Molecular aspects of the damage response are explained, from the recognition of an agent or damage, signaling pathways for cytokine release, vascular and cellular effects, to its resolution. The recognition of DAMPs and PAMPs as molecular barriers to the immune response is evident from their activity as promoters of the inflammatory response and their implications in cytokine activation as a host defense response and immunogenic cell death.

**Keywords:** Pathogen-Associated Molecular Patterns; Molecular Patterns Associated With Damage; Cell Death.

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmune es una exquisita maquinaria implicada en el mantenimiento de la integridad del organismo y en la regulación de su propia función para adaptar sus estrategias de reconocimiento molecular en un contexto dinámico.<sup>(1)</sup> La estrategia general de la respuesta inmune, en donde no se requiere de una preparación previa, consiste en el despliegue de receptores (de manera innata) dedicados a detectar moléculas distribuidas en muchos microorganismos a la vez.<sup>(2)</sup>

En la última década del siglo XIX Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato descubrieron que los animales previamente expuestos a una bacteria patógena producían en su sangre sustancias capaces de neutralizar las toxinas producidas por ese mismo microbio.<sup>(2)</sup> En 1994, Polly Matzinger introdujo un cambio importante en el paradigma de la distinción entre antígenos propios y no propios realizada por el sistema inmunológico. Propuso el llamado Modelo de Peligro, que afirmaba que las células presentadoras de antígenos (APC) se activan mediante señales de alarma celulares endógenas expuestas de células dañadas o lesionadas, en lugar de mediante el reconocimiento de moléculas no propias. Este modelo implicaba que un amplio espectro de moléculas relacionadas con eventos peligrosos, incluidas células que sufren formas no fisiológicas de muerte celular, pueden estimular una respuesta inmune.<sup>(3)</sup>

Sistemas de defensa en contra de agentes dañinos han sido necesarios en todos los organismos vivos. En el humano los mecanismos de defensa son de dos tipos: uno que actúa de manera inmediata, a través de actores moleculares dispuestos de manera innata, y la respuesta inmune adquirida, donde el individuo es capaz de prepararse para infecciones contra un agente en particular.<sup>(2)</sup>

La respuesta inmune innata, pone en juego efectores celulares y humorales a fin de iniciar una respuesta inmune inmediata y, de ser necesario, dar comienzo a la participación de los efectores inmunes específicos (linfocitos T y B) para así, todos en conjunto, erradicar o controlar, en el comienzo, el proceso infeccioso.<sup>(4)</sup> Esta respuesta es iniciada por receptores reconocedores de patrones (PRR, pattern recognition receptor; por sus siglas en inglés), localizados en la membrana celular (así como en organelos intracelulares) de monocitos, macrófagos y neutrófilos.<sup>(5,6)</sup>

Actualmente se sabe que los anticuerpos y otras respuestas específicas hacia patógenos, se producen únicamente al contacto del individuo ante las sustancias capaces de desencadenar esa respuesta inmune.<sup>(2)</sup> Los patrones moleculares asociados a daños (DAMP, Danger Associated Molecular Pattern; por las siglas en inglés) son moléculas que se encuentran en el interior de las células y son liberadas por las células dañadas o moribundas debido a un traumatismo o a una infección por un patógeno. Forman parte de la respuesta inmunitaria innata. También se conocen como señales de peligro y alarmas porque sirven como señal de advertencia para el organismo ante la presencia de cualquier daño o infección en sus células. Los DAMP son señales de peligro endógenas que se liberan al espacio extracelular en respuesta al daño que sufre la célula por un trauma mecánico o un patógeno.<sup>(7)</sup>

Una vez que un DAMP se libera de la célula, promueve una respuesta inflamatoria no infecciosa al unirse a un receptor de reconocimiento de patrones. La inflamación es un aspecto clave de la respuesta inmunitaria innata; ayudar a mitigar futuros daños al organismo mediante la eliminación de invasores nocivos de la zona afectada e iniciar el proceso de curación. Por ejemplo, la citocina IL-1 $\alpha$  es un DAMP que se origina dentro del núcleo de la célula que, una vez liberada al espacio extracelular, se une al PRR IL-1R, que a su vez inicia una respuesta inflamatoria al trauma o patógeno que inició la liberación de IL-1 $\alpha$ .<sup>(1,8)</sup>

El proceso de inflamación es una respuesta vital necesaria para la recuperación exitosa de lesiones e infecciones.<sup>(9)</sup> Las respuestas inflamatorias desencadenan el reclutamiento de leucocitos sanguíneos, la activación de macrófagos tisulares y la producción de una serie de mediadores. Estas se componen principalmente de una compleja cascada de interacciones entre mediadores pro y antiinflamatorios en donde el equilibrio decide el resultado exitoso después de una lesión.<sup>(7)</sup>

A diferencia de la respuesta inflamatoria no infecciosa producida por los DAMP, los patrones moleculares asociados a patógenos inician y perpetúan la respuesta inflamatoria inducida por patógenos. Muchos DAMP son proteínas nucleares o citosólicas con una función intracelular definida que se liberan fuera de la célula tras una lesión tisular. Este desplazamiento desde el espacio intracelular al extracelular, hace que los DAMP pasen de un entorno reductor a uno oxidante, lo que provoca su desnaturalización funcional y, por tanto, su pérdida de función. Aparte de los DAMP nucleares y citosólicos mencionados, existen otros DAMP originados en distintas fuentes, como las mitocondrias, los gránulos, la matriz extracelular, el retículo endoplásmico y la membrana plasmática.<sup>(9)</sup>

Los PAMP son pequeñas secuencias de moléculas que se repiten en grupos de patógenos (como por ejemplo la manosa de muchas paredes bacterianas). Son reconocidos por los denominados PRR entre los que se encuentra la familia de receptores tipo Toll (Toll-like Receptors, TLR) o los receptores tipo NOD (NOD-like Receptors, NLR). Los lipopolisacáridos bacterianos son el prototipo de PAMP. Otros PAMP incluyen al ácido lipotéicoico para las bacterias Gram positivas, peptidoglucanos, y variantes de ácido nucleico normalmente asociado con virus.<sup>(1,2)</sup>

El entendimiento de los aspectos moleculares de la respuesta a daño, desde el reconocimiento de un agente o daño, las vías de señalización para liberación de citocinas, los efectos vasculares y celulares, hasta su resolución, es indispensable para que el estudiante de medicina pueda comprender procesos fisiopatológicos relacionados con enfermedades. Los patrones moleculares son esenciales para el reconocimiento de los microorganismos por parte de las células de la inmunidad innata, las cuales responden de manera distinta según el microorganismo identificado. Los patrones moleculares asociados a patógenos y al daño, actúan como barreras moleculares de la respuesta inmune y se relacionan con el proceso de inflamación, como respuesta vital necesaria para la recuperación exitosa de lesiones, y constituyen hoy en día, bases moleculares para múltiples intervenciones terapéuticas, de ahí lo novedoso del tema abordado. El presente trabajo tuvo como **objetivo** describir los aspectos esenciales de los patrones moleculares asociados a patógenos y al daño como barreras moleculares de la respuesta inmune.

## MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo bibliográfica, documental, exploratoria y no experimental, cualitativa. Se realizó una revisión de la literatura disponible a través de la búsqueda automatizada en las bases de datos: SciELO, PubMed, Scopus, Hinari, Elsevier y Medline, entre enero a marzo de 2021. Los términos utilizados como descriptores de forma individual o combinada mediante el empleo de los operadores booleanos “and”, “or”, “not” para dicha búsqueda fueron los siguientes: patrones moleculares asociados a patógenos; patrones moleculares asociados a daño; respuesta inmune en la sepsis. Se revisaron un total de 69 fuentes en las bases de datos referidas, pero se seleccionaron para el estudio 30, enfocados de manera íntegra en la temática, tomando además como criterio que fuesen publicados en los últimos 5 años y hasta marzo de 2024. Se incluyeron artículos originales y de revisión, a texto completo en los idiomas inglés y español y se excluyeron los resúmenes.

## DESARROLLO

El sistema inmunitario está formado por dos componentes que trabajan coordinadamente para protegernos de los patógenos, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata es capaz de combatir la infección desde el inicio, pero es inespecífica ya que no identifica patógenos concretos, sino que reconoce moléculas conservadas en familias de patógenos, denominadas PAMP. Las células inmunitarias innatas tienen receptores para PAMP que les permiten reconocer y fagocitar a la mayoría de los microbios. Si la respuesta innata es incapaz de eliminar a todos los patógenos se desencadena la inflamación, respuesta que recluta células inmunitarias adicionales al foco infeccioso, dificulta la invasión del patógeno y favorece la reparación de los tejidos dañados. Este proceso se inicia por el daño celular o tisular o lo inicia la propia respuesta innata.<sup>(10)</sup>

### Patrones moleculares asociados a daños (DAMP)

El sistema inmunitario detecta el peligro a través de una serie de moléculas que actúan conjuntamente con señales positivas y negativas procedentes de otros tejidos. Las señales de estrés endógeno se denominan DAMP, también denominados alarminas, porque su presencia alarma al sistema inmune sobre el daño producido.<sup>(11)</sup> Se trata de estructuras nucleares, citoplasmáticas y mitocondriales que adquieren nuevas propiedades al ser liberadas al medio extracelular por células estresadas o en proceso de muerte que son reconocidas como señales de peligro por el sistema inmune.<sup>(5,6)</sup> Los DAMP varían mucho en función del tipo de célula (epitelial o mesenquimatoso) y del tejido lesionado, pero todos tienen en común que estimulan una respuesta inmunitaria innata en el organismo. Los DAMP activan el sistema inmunológico innato, lo que sugiere que su función es protectora, pero pueden promover la inflamación patológica y la angiogénesis en respuesta a una agresión o lesión crónica.<sup>(12)</sup>

Existen DAMP proteicos, que incluyen proteínas intracelulares y materiales derivados de la matriz extracelular que se generan tras una lesión tisular, como los fragmentos de hialuronano. Los DAMP más estudiados son las proteínas S100, las proteínas de choque térmico (HSP) y el grupo 1 de la caja de alta movilidad (High Mobility Group Box-1, HMGB1).<sup>(13)</sup> Esta última es miembro de la familia de proteínas HMG, es una LSP (proteína secretada sin secuencia líder, del inglés: Leaderless secreted protein) prototípica asociada a la cromatina, secretada por las células hematopoyéticas a través de una vía mediada por el lisosoma. HMGB1 es un mediador importante del shock endotoxínico y es reconocido como un DAMP por ciertas células inmunes, desencadenando una respuesta inflamatoria. Se sabe que induce la inflamación activando la vía NF-κB al unirse a TLRs, TLR4, TLR9 y RAGE (receptor de productos finales de glicación avanzada). HMGB1 también puede inducir la maduración de células dendríticas a través de la regulación al alza de CD80, CD83, CD86 y CD11c, y la producción de otras citoquinas pro-inflamatorias en las células mieloides (IL-1, TNF-α, IL-6, IL-8), y puede conducir a una mayor expresión de moléculas de adhesión celular (ICAM-1, del inglés intercellular cell adhesion molecule-1; VCAM-1, del inglés vascular cell adhesion molecule-1) en las células endoteliales.<sup>(5,6)</sup>

También las S100: son una familia multigénica de proteínas de bajo peso molecular, implicadas en actividades reguladoras intracelulares y extracelulares. Su función principal es la gestión del almacenamiento y transporte del calcio, aunque tienen diversas funciones, como la proliferación celular, la diferenciación, la migración y el metabolismo energético. Sin embargo, también actúan como DAMP al interactuar con sus receptores (TLR2, TLR4, RAGE) tras ser liberados por los fagocitos. Se han identificado como marcadores moleculares en distintas patologías como el cáncer, así como con lesiones tisulares y neuronales.<sup>(6,7)</sup>

Los DAMP no proteicos incluyen nucleótidos (por ejemplo, ATP) y nucleósidos (por ejemplo, adenosina) que han alcanzado el espacio extracelular también pueden servir como señales de peligro mediante la señalización a través de receptores purinérgicos. El ATP y la adenosina se liberan en altas concentraciones tras una alteración catastrófica de la célula, como ocurre en la muerte celular necrótica. El ATP extracelular desencadena la degranulación de los mastocitos mediante la señalización a través de receptores P2X7. De forma similar, la adenosina desencadena la degranulación a través de receptores P1. El ácido úrico también es una señal de peligro endógena liberada por las células lesionadas. El trifosfato de adenosina (ATP) y el ácido úrico, que son metabolitos de purina, activan los inflamomas 3 de la familia NLR, que contienen dominio pirina (NLRP), para inducir IL-1β e IL-18.<sup>(3)</sup>

Entre los DAMP no proteicos se encuentran también el sulfato de heparina, mono y polisacáridos. La capacidad del sistema inmunitario para reconocer fragmentos de hialuronano es un ejemplo de cómo los DAMP pueden estar formados por azúcares. La presencia de ADN en cualquier lugar que no sea el núcleo o las mitocondrias se perciben como un DAMP y desencadena respuestas mediadas por TLR9 y DAI que impulsan la activación celular y la inmunorreactividad. Algunos tejidos, como el intestino, se ven inhibidos por el ADN en su respuesta inmunitaria porque el intestino está lleno de billones de microbiota, que ayudan a descomponer los alimentos y a regular el sistema inmunitario. Sin la inhibición por causa del ADN, el intestino detectaría esta microbiota como patógenos invasores e iniciaría una respuesta inflamatoria, lo que sería perjudicial para la salud del organismo porque, aunque la microbiota puede ser moléculas extrañas dentro del huésped, son cruciales para promover la salud del huésped. De forma similar, los ARN dañados liberados por queratinocitos expuestos a UVB activan TLR3 en queratinocitos intactos. La activación de TLR3 estimula la producción de TNF-α e IL-6, que inician la inflamación cutánea asociada a las quemaduras solares.<sup>(13)</sup>

### Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)

Los patrones moleculares asociados a patógenos son grupos de características químicas comunes a ciertos tipos de patógenos, los más difundidos son el lipopolisacárido de bacterias gram-negativas y el peptidoglicano y el ácido lipoteicoico de bacterias gram-positivas. Incluyen carbohidratos bacterianos, como los lipopolisacáridos o la manosa; ácidos nucleicos, como ADN y ARN bacteriano o viral; peptidoglicano o ácido lipoteicoico que procedan de una bacteria gram positiva; formilmetionina y lipoproteínas.<sup>(5,6)</sup> Los PRR son receptores presentes en las células que participan en el sistema inmunitario innato identificando moléculas asociadas con patógenos microbianos, así como señales de peligro, dando inicio a la respuesta inmune.<sup>(3)</sup>

Los PRR se clasifican en múltiples familias, siendo las más conocidas cuatro de ellas: los receptores de tipo Toll (TLR, del inglés toll-like Receptors), receptores de tipo NOD (NLR, NOD-like Receptors), receptores de tipo RIG (RIG, del inglés Retinoic Acid Inducible Gene) y receptores de lectina tipo C (CLR, del inglés C-type Lectin Receptors). Existen otras familias como los TREM (TREM, del inglés The triggering receptor expressed on myeloid cells,) y RAGE (RAGE, del inglés the receptor for advanced glycation endproducts). Los PRR son clasificados además de acuerdo a su afinidad al ligando, función o relación evolutiva. Sobre la base de la función pueden ser clasificados en PRR endocíticos y PRR de señalamiento.<sup>(14)</sup>

Los PRR secretados se unen a los PAMP del patógeno actuando como opsoninas. Un ejemplo es la lectina de unión a manosas que activa el sistema del complemento. Los PRR señalizadores incluyen la gran familia de TLR (unidos a la membrana celular) y NLR del citoplasma. Tras reconocer el PAMP activan vías de señalización en las que interviene NF- $\kappa$ B que culminan con la expresión de citoquinas y moléculas coestimuladoras. Los PRR endocíticos permiten la unión, absorción y destrucción de los microorganismos por los fagocitos, sin la transmisión de señales intracelulares. Estos PRR reconocen carbohidratos e incluyen los receptores de manosa de los macrófagos, los receptores de glucano presente en todos los fagocitos y los receptores barredores que reconocen ligandos cargados, son encontrados en los fagocitos y están encargados de la eliminación de células apoptóticas.<sup>(5,6)</sup>

### Los receptores tipo Toll y su papel en el sistema inmunitario innato.

Estos receptores reconocen patrones moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos. Estimulan una variedad de respuestas inflamatorias. Además, la señalización mediada por los TLR en las células presentadoras de antígeno (CPA) representa una parte importante en el vínculo entre la respuesta inmune innata y la adaptativa. Después de las defensinas, pueden ser el componente del sistema inmune más antiguo. Existen 13 TLR en el ser humano, cada uno codificado por un gen diferente.<sup>(2)</sup>

Los TLR reconocen y se unen a PAMP. Patrones detectados por TLR incluyen lipopolisacárido, un compuesto encontrado en las superficies de bacterias gram negativas, y ARN de doble cadena, que es parte integral de los ciclos de vida de muchos virus. Estos PAMP generalmente son importantes para la supervivencia del patógeno, así que se conservan bien. La activación de estos receptores induce respuestas inflamatorias en leucocitos de linaje mieloide por la vía NF- $\kappa$ B y también aumentan la producción de moléculas coestimuladoras, como la CD80, CD86 y CD40.<sup>(5,6)</sup>

Las proteínas expresadas en la superficie de células presentadoras de antígeno, son necesarias para la activación de linfocitos T por células dendríticas y macrófagos, mostrando antígenos en sus moléculas MPP-II. Hay dos vías distintas de señalización asociadas con los TLR: la que requiere la proteína adaptora MyD88, y la MyD88-independiente. Todos los TLR, menos TLR-3 señalan por la vía dependiente de MyD88 que activa NF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, del inglés nuclear factor kappa B), induciendo la producción de citoquinas inflamatorias como IL-1, IL-8, TNF-alfa, e IL-12, que promueve la producción del factor de transcripción

NFκB.<sup>(4)</sup> También activa IRF-3, que induce la transcripción de IFN-β. La vía MyD88-independiente es empleada en la señalización de TLR-3 y TLR-4.<sup>(15)</sup>

El TLR-2 reconoce ácido teicóico, lipoteicoico y otras lipoproteínas. Es considerado el receptor dominante para bacterias gram positivas. Frecuentemente dimeriza con TLR-1 o TLR-6 y acopla con proteínas adaptadoras (TIRAP, del inglés Toll interleukin-1 adapter protein), MyD88 y proteínas serina/treonina kinasas IRAK-1 y 4, para iniciar eventos de señalización y activación de dos vías: la del NF-κB y la de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPKs, del inglés mitogen activate protein kinases) que derivan en la síntesis de citocinas pro inflamatorias IL-1β, IL-6 TNF-α (TNF-α, del inglés tumor necrosis factor α), IL-12, p70 y quimiocinas (CXCL8, CCL2, CCL3, CCL4) esenciales en el combate de la infección.<sup>(16)</sup> Hay plasticidad en las señales de TLR-2 y se han descrito dos variantes de PAMP, una con efecto proinflamatorio y la otra antiinflamatoria, actuando como inmunomodulador pues su reconocimiento lo ejecutan células epiteliales, macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. El TLR-2 en monocitos y macrófagos, induce respuesta antiinflamatoria caracterizada por la producción de IL-10. En contraste TLR-2 en células dendríticas induce respuesta Th1/Th17 proinflamatoria con la producción de IL-12 y de IL-23.<sup>(16)</sup>

### DAMP como promotor de la respuesta inflamatoria

La inflamación es una reacción biológica que ocurre cuando la homeostasis de algún tejido ha sido alterada y como una respuesta inmunitaria ante agresiones tanto exógenas como endógenas.<sup>(17)</sup> En el proceso del daño o destrucción de un tejido se involucra el reclutamiento de elementos de la sangre hacia dicho tejido dañado, como proteínas del plasma, suero y leucocitos.<sup>(9)</sup> Los inductores de la inflamación son las señales que inician la respuesta inflamatoria activando sensores especializados (receptores), los cuales producen una respuesta con un conjunto de mediadores.<sup>(18)</sup> Los PAMP y DAMP son considerados inductores de la inflamación. Tanto los patógenos y las heridas causan daño a las células y a los tejidos desencadenando respuestas similares con elementos inmunológicos y fisiológicos que participan en la cascada de la inflamación. Estos son:<sup>(18)</sup>

- a) Señales que inician y promueven la respuesta inflamatoria (inductores de la inflamación)
- b) Reconocimiento de la infección o el daño a través de los TLRs transmembranales y los NLRs intracelulares.
- c) Transducción de señales: Los TLR activan la vía de señalización dependiente de MyD88 que involucra la fosforilación de la proteína inhibitoria IκB por parte de IKK. NF-κB es liberado y se transloca al núcleo para iniciar la transcripción de genes. Las señales de los NLRs activan a la caspasa 1 para convertir citocinas a su forma activa.<sup>(9)</sup>
- d) Liberación de citoquinas pro inflamatorias.
- e) Efectos de la inflamación: los mastocitos y macrófagos residentes en los tejidos promueven esta migración por la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas. Los neutrófilos liberan especies reactivas de oxígeno y proteasas para dañar a los patógenos. Los macrófagos y las células dendríticas participan en la fagocitosis de antígenos (Ag). Los fagocitos migran al tejido linfóide para estimular a los linfocitos Th0 y diferenciarse en células efectoras (Th1, Th17 y Th2), regulatorias (Treg) y células citotóxicas.
- f) Polarización de la inflamación: los macrófagos son poblaciones heterogéneas, con la capacidad de promover respuesta inflamatoria (M1) o antiinflamatorias (M2), involucradas en procesos de regulación fisiológica. La plasticidad de los macrófagos permite cambiar su fenotipo y funciones en respuesta al microambiente que están expuestos. El fenotipo clásico M1, se induce debido a los altos niveles de IFN-γ, en procesos infecciosos por parásitos intracelulares.<sup>8</sup> A diferencia del estado M1, M2 resuelve la inflamación con poca o ninguna secreción de citoquinas proinflamatorias, aumentando la expresión de IL-10 y TGF-β favoreciendo además la reparación de tejido y promoción de la angiogénesis.<sup>18</sup> Los

neutrófilos, las células dendríticas (presentadoras de antígenos) y los macrófagos internalizan por endocitosis y degradan los agentes patógenos y los detritos celulares en el proceso denominado fagocitosis, donde se pueden identificar tres pasos: opsonización, internalización y destrucción intracelular.<sup>(1,11)</sup>

- g) Resolución de la inflamación: ocurre cuando los neutrófilos promueven el cambio de leucotrienos producidos por los mastocitos y macrófagos a lipoxinas. El ligando *Fas*, las resolvinas y protectinas favorecen la apoptosis de neutrófilos. También son potentes activadores de la inflamación; lo que sugiere que esta respuesta probablemente evolucionó como una adaptación general para hacer frente al tejido dañado o disfuncional.

Para Torres,<sup>(11)</sup> los PAMP, al ser reconocidos por los PRR, inician el proceso inflamatorio. Plantea en su tesis que de manera específica, el lipopolisacárido y el peptidoglicano se unen a los TLR-4y TLR-2, respectivamente. Dicha unión inicia una vía de señalización intracelular que implica la translocación al núcleo del factor de transcripción NF-kb con la consecuente activación celular y expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria. Entre estos genes, se encuentran el de la IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , diversas quimioquinas y la enzima óxido nítrico sintasa, entre otros. A su vez, los PRR reconocen y se activan por moléculas circulantes conocidas como DAMP, que son liberadas durante la agresión inflamatoria.<sup>(5)</sup>

El endotelio vascular también posee TLR que reconocen el lipopolisacárido y otros productos microbianos. Asimismo, expresa receptores para TNF- $\alpha$ , IL-1, numerosas citoquinas y productos de activación del complemento (C3a, C5a). Estas interacciones conducen a la activación endotelial, que, fisiológicamente, se traduce en vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y expresión de moléculas de adhesión (selectinas, ICAM-1, VCAM-1, etc.) que regulan el tráfico leucocitario. La hiperemia resultante, junto con el cambio de la permeabilidad vascular y la invasión de polimorfonucleares activados, sustenta los signos cardinales de la inflamación.<sup>(5,6)</sup>

La activación de los polimorfonucleares implica, a su vez, la expresión de moléculas de adhesión al endotelio activado (reclutamiento), la generación de intermediarios reactivos de oxígeno, el aumento de la capacidad fagocítica, la liberación de enzimas lisosomales y el incremento de la expresión y actividad de moléculas HLA (por las siglas en inglés de Antígenos Leucocitarios humanos) de clase I y II. Todos los mecanismos puestos en marcha durante este proceso tienen la finalidad de resolver la infección y reparar los tejidos. Son regulados, principalmente, sobre la base de la generación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Este equilibrio modula la activación leucocitaria y endotelial, lo que limita el proceso inflamatorio al sitio de la lesión.<sup>(5)</sup>

La procalcitonina es una molécula de 114 aminoácidos que carece de actividad hormonal. Hasta el momento, se conoce que interviene en la modulación de la respuesta inflamatoria e induce la producción de óxido nítrico por el endotelio vascular. En los individuos sanos, es indetectable en la circulación, pues no se secreta en ausencia de inflamación sistémica. En la sepsis bacteriana, la síntesis de procalcitonina se activa en casi todos los tejidos del organismo, inducida por acción directa del lipopolisacárido y por efecto de diversas citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6). Su producción es atenuada por el IFN- $\gamma$ , una citoquina liberada en respuesta a infecciones de origen viral, motivo por el cual la procalcitonina es específica para infecciones bacterianas.<sup>(19)</sup>



## Papel de las citocinas la respuesta defensiva del huésped y su relación con DAMP y PAMP activados durante el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

En la investigación realizada por Hernández y cols.,<sup>(20)</sup> se plantea que las citocinas son moduladores del proceso inflamatorio y participan en la respuesta aguda como en la respuesta crónica mediante una compleja red de interacciones. Estas regulan las actividades funcionales de las células del sistema inmune, teniendo una función central en la respuesta inmune innata y adaptativa. Bektas y su equipo de investigación,<sup>(21)</sup> plantean que los DAMP activados durante el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), inician una respuesta inflamatoria cercana a la observada durante la sepsis. En este caso el reclutamiento de neutrófilos al sitio de infección ocurre mediante PRR, sensores de la respuesta innata que dan inicio a la inflamación. En este sentido, una respuesta coordinada de citoquinas es esencial para la respuesta inmune del huésped. Una respuesta desregulada puede conducir a una condición hiperinflamatoria (tormenta de citocinas).

Para Velly y Freund,<sup>(22)</sup> los PAMP, activados durante la sepsis, desencadenan la liberación de mediadores del huésped implicados en la inmunidad innata y la inflamación a través de receptores idénticos a los DAMP. La activación de los PRR inicia la cascada de respuestas que dirigen la respuesta defensiva del huésped con el fin de destruir al patógeno, particularmente la secreción de citocinas. Por ende, la capacidad del organismo para resolver una lesión, evitar la entrada de un agente patógeno y eliminarlo, así como responder ante el daño celular y tisular, depende de la respuesta inmune, de la reacción inflamatoria y de la reparación del daño.

Estudios como el de Bachanova y cols.,<sup>(23)</sup> demuestran que la activación de macrófagos y neutrófilos a través de los TLR inicia un proceso de transcripción génica que involucra los genes de varias citoquinas<sup>7</sup>. Algunas de ellas inducen una respuesta inflamatoria local y sistémica (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6); otras orientan el curso futuro de la respuesta inmune adaptativa (IL-12, IL-18); median el reclutamiento de leucocitos en el tejido inflamado (IL-8 y diversas quimioquinas) e inducen la proliferación y/o diferenciación de precursores leucocitarios al actuar a nivel de la médula ósea (IL-7, IL-15). Las citoquinas proinflamatorias también inhiben la apoptosis de macrófagos y neutrófilos activados, lo que prolonga su supervivencia y aumenta la respuesta inflamatoria. Asimismo, inducen la apoptosis de linfocitos, células dendríticas y endoteliales.<sup>(5,6)</sup>

A nivel celular, los neutrófilos fagocitan la bacteria y utilizan ácido hipocloroso (HOCl<sup>-</sup>) y radicales del oxígeno para destruirla. Esto induce liberación de ácido desoxirribonucleico (ADN) dentro de la matriz extracelular dando lugar a las trampas extracelulares de neutrófilo (NETs, del inglés neutrophil extracellular traps) que controlan la diseminación del microbio y refuerzan la citotoxicidad de los agentes antimicrobianos.<sup>18</sup> Sin embargo, en algunas circunstancias, la patogenicidad se refuerza por el ambiente enriquecido en neutrófilos, que puede producir una respuesta inmunológica aberrante, en la que participa, fundamentalmente, la respuesta inmune innata mediada por citocinas pro inflamatorias. La producción exagerada de estas citocinas produce la denominada cascada citocínica, responsable SRIS.<sup>(16)</sup>

Un estudio recientemente publicado por Torres-Carpio y cols.,<sup>(24)</sup> sobre el transductor de señal Janus-Kinasa y la vía de activación de la transcripción conocida como JAK/STAT, la identifican como la principal ruta de señalización para la transducción de información en muchas citocinas inflamatorias implicadas durante la sepsis. Estos autores relacionan esta vía con el fallo multiorgánico y señalan que en los últimos años, se ha logrado un progreso significativo en la comprensión de las funciones de este complejo, sin embargo, su rol en la sepsis como objetivo terapéutico permanece en experimentación.

### El rol del Sistema de Complemento y las proteínas de fase aguda y su relación con DAMP y PAMP

Su activación es iniciada por estructuras en la superficie de los microorganismos (vía alternativa), por complejos inmunes (vía clásica) o por la lecitina de unión a manosa (mannose-binding lectin; MBL, por sus siglas en inglés), en la llamada vía de las lecitinas. La actividad inflamógena es mediada por los componentes C3a y C5a. Ambos inducen quimiotaxis, reclutamiento y activación de neutrófilos y monocitos. A su vez, tienen una marcada actividad anafiláctica que lleva a la degranulación de mastocitos, con liberación subsecuente de aminas vasoactivas (histamina y serotonina), leucotrienos, quimioquinas y citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-4). Además, C3a y C5a activan en forma directa el endotelio, lo que media un incremento de su permeabilidad y expresión de moléculas de adhesión. A su vez, estimulan la activación plaquetaria.<sup>(5,6)</sup>

La proteína C reactiva (PCR) es sintetizada por el hígado en respuesta a factores inflamatorios como IL-6 y TNF- $\alpha$ , la cual se une a la superficie de células necróticas para activar el sistema del complemento.<sup>(25)</sup> Es capaz de reconocer grupos fosforilcolina expuestos en la superficie de los microorganismos. Esta unión permite a su dominio tipo colágeno unir y activar a C1q, lo que conduce a la activación de la vía clásica del complemento.<sup>(5)</sup>

### Mecanismos moleculares de la muerte celular inmunogénica desde los DAMP y el estrés del retículo endoplasmático.

La muerte celular inmunogénica (MCI) puede ser provocado por un conjunto diverso de estímulos que incluyen patógenos y agentes físicos, así como agentes inductores de necroptosis. Se caracteriza por la emisión de DAMP que actúan como señales de peligro en una configuración espacio-temporal precisa. Los DAMP más involucrados en la percepción de la MCI incluyen: la calreticulina expuesta en la superficie celular, el ATP extracelular, la HMGB1, los IFN de tipo I, los ácidos nucleicos extracelulares derivados de células moribundas y la anexina A1 extracelular (ANX A1).<sup>(26)</sup>

Liu y cols.,<sup>(27)</sup> señalan que la calreticulina es una proteína localizada principalmente en el retículo endoplásmico, donde funciona como chaperón y participa en la homeostasis y señalización del Ca<sup>2+</sup>. Constituye uno de los principales y específicos DAMP relacionados con la activación de MCI y su vía de translocación está conectada y depende del estrés del retículo endoplásmico y la producción de especies reactivas de oxígeno. Las células estresadas exponen en su superficie o liberan DAMP, que son reconocidas por células dendríticas, macrófagos y monocitos gracias a sus receptores fagocíticos, purinérgicos y PRR.<sup>(26)</sup> Como resultado ocurre la estimulación de la presentación de los antígenos a las células T.<sup>(3,28)</sup>

Estudios publicados por Almanza y cols.,<sup>(29)</sup> y Deng y cols.,<sup>(30)</sup> defienden que la MCI depende de la inducción concomitante de especies reactivas de oxígeno y del estrés del retículo endoplásmico. Las evidencias más recientes sitúan a la activación de la respuesta a proteínas no plegadas (UPR) y particularmente a la rama mediada por la proteína quinasa R similar a la quinasa del retículo endoplásmico (PERK) en el centro de muchos de los escenarios en los que se produce la MCI.<sup>(27)</sup>

## CONCLUSIONES

El reconocimiento de estos patrones como barreras moleculares de la respuesta inmune se hace evidente por su actividad como promotor de la respuesta inflamatoria y sus implicaciones en la activación de citocinas como respuesta defensiva del huésped y la muerte celular inmunogénica.

### Conflicto de Intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

### Fuentes de Financiación

La autora declara no haber recibido financiación para el desarrollo de la presente.

### Declaración de Autoría

La autora participó en la conceptualización, redacción - borrador inicial, redacción - revisión y edición.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vanin-Cedeño CV, Suárez-Guerra J. Plasticidad inmunológica de células dendríticas, macrófagos y linfocitos T: implicación clínica [Internet]. Granma, Cuba; 2021 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/754/494>
2. López Marín LM, Valdemar Aguilar CM. Patrones moleculares asociados a patógenos: ¿héroes o villanos en nanomedicina? Mundo nano [Internet]. 2018 Jun [citado 2024 Mar 16]; 11(20): 53-63. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.20.62595>
3. de León-Esperón LM, Llorente-Alvarez F, Díaz-Navarro O, Soto-Febles C, Lanio ME, Álvarez C. Molecular mechanisms underlying Immunogenic Cell Death: Overview on damage-associated molecular patterns and the stress of the endoplasmic reticulum. Biotecnol Apl [Internet]. 2021 [citado 2024 Mar 16]; 38(3): 3101-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/biotecapl/ba-2021/ba213a.pdf>
4. Inmunidad adaptativa: celular y humoral [Internet]. Mi sistema inmune; 2021 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://www.misistemaimune.es/inmunologia/componentes/inmunidad-adaptativa-celular-y-humoral>
5. Dartiguelongue JB. Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la tormenta. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 118(6): e527-e535. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e527>
6. Salazar P, Muñoz N, Tene D, Pedreáñez A. Mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria asociada al consumo de productos finales de glicación avanzada de origen dietético. Avances en Biomedicina [Internet]. 2023 [citado 2024 Mar 16]; 12(1): 21-36. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9061203.pdf>
7. López Vanegas NC, Calderón Salinas JV. La respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo. Revista de Educación Bioquímica (REB) [Internet]. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 39(3): 71-82. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2020/reb203b.pdf>
8. Sarkis AS, Stéphan F. Sistema inmunitario cutáneo. EMC- Dermatología [Internet]. 2022 [citado 2024 Mar 16]; 56(3): 1-10. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(22\)46752-5](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(22)46752-5)

9. Megha KB, Joseph X, Akhil V, Mohanan PV. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology* [Internet]. 2021 [citado 2024 Mar 16]; 91: 153712. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712>
10. Luzardo LM, Acosta Castro Y, Serrano Jaime L. Estrategias basadas en el receptor de antígeno quimérico de las células NK para el tratamiento del cáncer. *Arch Hosp Univ "Gen Calixto García"* [Internet]. 2023 [citado 2024 Mar 16]; 11(3): 562-73. Disponible en: <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/1182>
11. Torres A. Identificación proteómica de patrones moleculares asociados a daño durante la progresión clínica de la periodontitis [Tesis]. Santiago, Chile: Universidad de Chile; 2021 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/189309>
12. Mahaling B, Low SW, Beck M, Kumar D, Ahmed S, Connor TB, et al. Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Retinal Disorders. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2022 [citado 2024 Mar 16]; 23(5): 2591. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23052591>
13. Oliveira EA, de Araujo Barboza RL, Mantovani Bittencourt WJ, Jardim Porto LC, Pereira LJ, Seles Dorneles EM, et al. In silico selection of damage-associated molecular patterns (DAMPs) and their receptors in humans. *Research, Society and Development* [Internet]. 2022 [citado 2024 Mar 16]; 11(10): e452111032838. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/32838>
14. Zaru R. Receptores que reconocen patrones (PRRs). *British Society for Immunology* [Internet]. 2024 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/receptores-moleculas/receptores-que-reconocen-prrs>
15. Hernández-Moreno V, Herrera-Martínez M, Sáez-Escandón K. Respuesta inmune y susceptibilidad genética en las infecciones por *Staphylococcus aureus*. *Rev Cub Hematol, Inmunol Hemot* [Internet]. 2023 [citado 15 Mar 2024]; 39(1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1879>
16. Miller LS, Fowler VG, Shukla SK, Rose WE, Proctor RA. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus* invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 44(1): 123-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz030>
17. Gross-Ochoa V, Monet-Álvarez D, Álvarez-Cortés J. Regulación de la respuesta inflamatoria dependiente de citocinas. *MEDISAN* [Internet]. 2023 [citado 15 Mar 2024]; 27(5): e4317. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/4317>
18. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 10 ed. Madrid: Elsevier; 2022.

19. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 12(Suppl1): S5-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148921/>
20. Hernández G, Villanueva- Ibarra CA, Maldonado-Vega M, López-Vanegas NC, Ruiz-Cascante CE, Calderón-Salinas JV. Participation of phospholipase-A2 and sphingomyelinase in the molecular pathways to eryptosis induced by oxidative stress in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology* [Internet]. 2019 [citado 2024 Mar 16]; 371: 12-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928402/>
21. Bektas A, Schurman SH, Gonzalez-Freire M, Dunn CA, Singh AK, Macian F, et al. Age-associated changes in human CD4<sup>+</sup> T cells point to mitochondrial dysfunction consequent to impaired autophagy. *Aging* [Internet]. 2019 [citado 2024 Mar 16]; 11(21): 9234-9263. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.102438>
22. Velly L, Freund Y. Biomarcadores de la sepsis: ¿historia pasada o futuro apasionante?. *Emergencias* [Internet]. 2022 [citado 2024 Mar 16]; 34: 474-5. Disponible en: [https://revistaemergencias.org/wp-content/uploads/2023/08/Emergencias-2022\\_34\\_6\\_474-475.pdf](https://revistaemergencias.org/wp-content/uploads/2023/08/Emergencias-2022_34_6_474-475.pdf)
23. Bachanova V, Perales MA, Abramson JS. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: A perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. *Bloodreviews* [Internet]. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 40: 100640. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100640>
24. Torres-Carpio DA, Vélez-Páez PA, Torres-Cabeza PR, Jara González FE, Montalvo-Villagómez MP, Aguayo-MoscOSO SX, et al. Importancia de la Ruta de Señalización JAK/STAT en la Sepsis. *Acta Med Peru* [Internet]. 2022 [citado 2024 Mar 16]; 39(2): 151-65. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172022000200151&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172022000200151&script=sci_arttext&tlng=pt)
25. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2021 [citado 2024 Mar 16]; 22(7): 3789. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>
26. Vanmeerbeek I, Sprooten J. De immunogenic cell death in immuno-oncology. *Oncoimmunology* [Internet]. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 9(1): 1703449. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6959434/>
27. Liu X, Lieberman J. Knocking 'em Dead: Pore-forming proteins in immune defense. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 38: 455-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004099/>
28. Rodrigues MC, Morais JA, Ganassin R, Oliveira GR, Costa FC, Morais A, et al. An Overview on Immunogenic Cell Death in Cancer Biology and Therapy. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022 [citado 2024 Mar 16]; 14(8): 1564. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081564>

- 
29. Almanza A, Carlesso A, Chinha C, Creedican S, Doultinos D, Leuzzi B, et al. Endoplasmic reticulum stress signaling-from basic mechanisms to clinical applications. FEBS J [Internet]. 2019 [citado 2024 Mar 16]; 286(2): 241-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30027602/>
30. Deng H, Zhou Z, Yang W, Lin L, Wang S, Niu G, et al. Endoplasmic reticulum targeting to amplify immunogenic cell death for cancer immunotherapy. Nano Lett [Internet]. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 20(3): 1928-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073871/>