



Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



PLASTICIDAD INMUNOLÓGICA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS, MACRÓFAGOS Y LINFOCITOS T: IMPLICACIÓN CLÍNICA

Immunological plasticity of dendritic Cells, macrophages and T lymphocytes: clinical implication

Autores: Crilla Verónica Vanin Cedeño¹, Jaila Suárez Guerra²

¹. Ciencias Médicas, segundo año. Alumna Ayudante de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba . luiyi@nauta.cu +5354078393 <https://orcid.org/0000-0002-7933-7823> .

² Ciencias Médicas, segundo año. Alumna Ayudante de Cirugía General. Facultad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba . boschmarreroa@gmail.com +5354522748 <https://orcid.org/0000-0001-9377-7924> .

Correspondencia:

Crilla Verónica Vanin Cedeño

Dirección electrónica: luiyi@nauta.cu +53 54078393.

RESUMEN

Introducción: Plasticidad inmunológica, propiedad donde la célula adquiere identidades distintas y reversibles, permitiendo su aplicación en terapias, crucial en oncología donde células cancerosas resisten la quimioterapia invadiendo y colonizando diferentes partes del cuerpo, desde el punto de vista molecular da a conocer la fisiopatología de enfermedades como VIH, Diabetes tipo II, Esclerosis múltiple, etc. **Objetivo:** describir aspectos esenciales relacionados con la plasticidad inmunológica de células dendríticas, linfocitos T y macrófagos. **Materiales y Método:** Se revisó la literatura médica básica y 25 documentos actualizados de los últimos 5 años, de interés 20, mediante consulta digital en bases de datos, tesis de maestrías y doctorales y bibliotecas electrónicas científicas de salud: PubMed, Google Académico, Medline, Biblioteca Virtual en Salud y SciELO con los descriptores "plasticidad inmunológica" y "aplicación de la plasticidad inmunológica en la praxis médica", en español e inglés. **Desarrollo:** La información se estructuró en: consideraciones generales de la plasticidad inmunológica, linfocitos TCD4+, células dendríticas y macrófagos: ejemplos de plasticidad inmunológica y aplicación clínica de linfocitos TCD4+, células dendríticas y macrófagos. **Conclusiones:** Los linfocitos TCD4+, células dendríticas y macrófagos constituyen ejemplos de células con gran plasticidad inmunológica, mecanismo que permite conocer fundamentos moleculares y fisiopatologías de enfermedades comunes garantizando un adecuado diagnóstico y un tratamiento oportuno.

Palabras claves: plasticidad; células dendríticas; linfocito T; macrófagos

INTRODUCCIÓN

El Sistema Inmune es complejo y está integrado por diferentes órganos, tejidos, células capaces de diferenciarse a otros fenotipos y moléculas que tienen relaciones interdependientes muy estrechas para poder responder a agentes extraños. De manera comprensible y esquemática se puede clasificar la inmunidad en innata y adquirida. Sus componentes más importantes son: la piel y mucosas, los órganos linfoides como las amígdalas, las adenoides, el bazo, el timo, los ganglios linfáticos existentes en el tejido pulmonar e intestinal; proteínas que están presentes en la sangre, como las inmunoglobulinas, que son los anticuerpos, y numerosas células leucocitarias, dentro de las cuales tienen una participación muy especial los linfocitos, además de numerosas sustancias producidas por estos órganos y células; por último, la estructura génica del sistema principal de histocompatibilidad (SMH).¹

Precisamente, como cada organismo tiene una forma particular de reaccionar ante estímulos externos e internos que se imponen día a día, en parte esto es posible gracias al grado de diferenciación y especialización de algunas células de este sistema como las células dendríticas, el linfocito T y los macrófagos, lo que se conoce como plasticidad. Esta última se posiciona como una de las capacidades más sobresalientes de la dinámica inmune celular que permite expandir enormemente el marco de respuestas adaptativas, pues dichas células son capaces de responder con rapidez a múltiples patógenos que invaden mediante cambios en su morfología, manteniendo así la homeostasis.

En la década de los 80 aún se pensaba que las células dendríticas, el linfocito T y los macrófagos podían diferenciarse en otros subtipos o linajes celulares pero no volver a su estado original, por lo que era considerado un fenómeno irreversible ya que sus poblaciones eran funcionalmente estables pero fenotípicamente diferentes; sin embargo con el desarrollo científico-técnico que ha caracterizado a la humanidad, las nuevas experiencias experimentales demuestran que sí son capaces de hacerlo, por ende en la actualidad constituye un proceso reversible y que se produce gracias a la activación de mecanismos epigenéticos que evidencian una marcada plasticidad .¹

Actualmente se ha convertido en una prioridad de la medicina moderna a escala mundial conocer al organismo humano desde el punto de vista molecular y por la importancia de la plasticidad celular en la dinámica inmune se han incrementado las investigaciones relacionadas con este tema, destacándose que existe insuficiente bibliografía nacional acerca de la misma y de su implicación clínica, lo que constituye uno de los motivos de la investigación. Patologías tan comunes en el mundo con alta incidencia y prevalencia en la clínica , su fisiopatología está muy relacionada con la plasticidad inmunológica que presentan células de este ; entre ellas principalmente la diabetes mellitus como uno de los desafíos más grandes en el campo de las enfermedades crónicas apreciándose ya que el número de pacientes que la posee es de 135 millones y se prevé que aumentará a casi 300 millones en el año 2025, estimándose que en América hay más de 700 millones de habitantes, de los cuales 22 sufren de diabetes mientras que en Cuba existe una prevalencia de 64.3 personas enfermas por cada 1000 habitantes , con un franco predominio de la diabetes tipo II;² por otra 38.9 millones de personas a nivel mundial están infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) , la mayoría en países del tercer mundo , destacándose que cada año 2 millones de personas mueren de VIH/SIDA, la mayor

parte de estas defunciones son causadas por infecciones de tuberculosis ; sin embargo Cuba mantiene la prevalencia de la infección por este virus más baja de América Latina y el Caribe , además de estar limitada la transmisión materno-infantil.³ Esta panorámica mundial y nacional evidencia la importancia del conocimiento de estas enfermedades que entre otras pudiéramos mencionar esclerosis múltiple, neoplasias, etc, como una poderosa herramienta en la práctica médica para comprender el proceso salud-enfermedad desde el punto vista molecular, constituyendo el problema de esta investigación: **¿Cuáles son los aspectos esenciales relacionados con la plasticidad inmunológica de células dendríticas, linfocitos T y macrófagos?**

Justificación del problema científico: Mediante el desarrollo de este tema se logró describir aspectos esenciales relacionados con la plasticidad inmunológica de células dendríticas, linfocitos T y macrófagos como una capacidad vital en la defensa inmune del organismo frente a numerosos antígenos , lo que permitió comprender mejor el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías tan comunes en Cuba como el VIH-Sida, Diabetes Mellitus Tipo II y la Esclerosis múltiple, entre otras permitiendo así el enriquecimiento del acervo médico y adecuado desempeño laboral como futuros profesionales de la salud .Debido a la escasa bibliografía nacional relacionada con el tema en cuestión , esta investigación permitió recolectar información de diversas fuentes por lo que puede ser utilizado como material de consulta .

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisó la literatura médica básica y 25 documentos actualizados referentes al tema , publicadas en los últimos 5 años resultando de interés 20, mediante consulta digital en bases de datos, tesis de maestrías y doctorales y bibliotecas electrónicas científicas de salud: Wiley Online Library, PubMed, Google Académico, Medline, Biblioteca Virtual en Salud y SciELO con los descriptores "plasticidad inmunológica" y "aplicación de la plasticidad inmunológica en la praxis médica", en español e inglés.

DESARROLLO

Consideraciones generales acerca de la plasticidad inmunológica

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. Para mantener la homeostasis es necesario cambiar constantemente y adaptarse al ambiente, donde las células del organismo humano sufren modificaciones en su estructura y función para poder responder a los cientos de antígenos que nos atacan, lo cual se denomina plasticidad inmunológica, que incluye la capacidad de autorrenovación, diferenciación morfológica y funcional hacia tipos celulares de su origen embrionario y por lo menos a un tipo celular de diferente linaje. Debido a la relevante importancia de la misma el Doctor Andrés Hidalgo, líder de la investigación sobre plasticidad en la Revista "Cells" del 2019 de Madrid expresó: "Esta plasticidad inmune produce cambios en las propiedades de las células y se ha identificado en individuos sanos, lo que sugiere que esto permite una gran variedad de funciones normales en nuestro organismo ya que no sólo se limitan a luchar contra las infecciones".⁴ Precisamente partiendo de lo anterior debido a la poderosa capacidad de diferenciación y especialización se

destacan las células dendríticas, linfocitos T y macrófagos, quienes juegan un papel crucial en la defensa y protección del cuerpo humano.

Linfocitos TCd4 +, células dendríticas y macrófagos: ejemplos de plasticidad celular inmune.

Los linfocitos T, representativos de la inmunidad adaptativa, son células del organismo que expresan receptores para antígenos distribuidos de forma clonal, cada uno con una especificidad exquisita frente a un determinante antigénico diferente. Son generados en la médula ósea, pero maduran en el timo y en su membrana se encuentra el receptor de célula T (TCR), el cual interactúa con el antígeno para la posterior activación del linfocito y sus correspondientes acciones efectoras. Una vez que han madurado estos viajan a través del sistema linfático y circulatorio donde son expuestos a diversos antígenos que la mayoría son procesados por las CPA (Células Presentadoras de Antígenos), que expresan los antígenos junto con el MHC (Complejo de Histocompatibilidad) en su membrana. Durante el proceso de maduración de las células T, ocurren diversos procesos de selección que llevan a la diferenciación de los linfocitos T CD8+ (citotóxicos) y linfocitos T CD4+ (cooperadores). Una vez que los linfocitos completan su maduración, migran a los órganos linfáticos secundarios donde se da la activación de las células T. Esto ocurre por la interacción del TCR con el antígeno presentado por la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo II (para linfocitos T CD4+) en las células dendríticas, macrófagos o células B, denominadas células presentadoras de antígeno (APC), o por la sinapsis del TCR con el MHC tipo I presente en todas las células nucleadas para linfocitos T CD8+.⁵

Los linfocitos T CD4 vírgenes cuando reconocen a un antígeno (Ag), se activan y empieza la respuesta inmune consecuente. Sin embargo, pueden seguir varios caminos para transformarse en células Th 1, Th2 y Th17 (**Figura 1**) con distintas funciones y ello depende del medio de citoquinas al que estén expuestas; estos funcionan en la defensa del anfitrión contra diferentes tipos de microorganismos infecciosos y participan en variadas lesiones tisulares en las enfermedades inmunitarias.⁶

Cabe destacar que, una cuarta población de linfocitos T son los cooperadores foliculares (Tfh), importantes en las respuestas de anticuerpos, y los linfocitos T reguladores (Treg) que han cambiado paradigmas de la Inmunología moderna. Existen otras subpoblaciones de linfocitos T CD4 como los Th9, Th3 y Th22, los cuales aún se encuentran en profunda investigación.⁶

Como bien plasma en su tesis de maestría, Daniela Zazueta Favela perteneciente al Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California: los linfocitos cooperadores son considerados heterogéneos y flexibles en sus características fenotípicas. La plasticidad se define como la habilidad de una célula T CD4+ para adoptar características de otros subgrupos de linfocitos T cooperadores y podría deberse a la co-expresión de diversos factores de transcripción, citocinas y receptores quimiotácticos.⁷

Muchos autores plantean que la **diferenciación Th1** la dirigen sobre todo las citocinas IL-12 e IFN gamma y ocurre en respuesta a los patógenos intracelulares que activan las células dendríticas, los macrófagos y las NK (natural killer).⁸

1. El IFN gamma activa el factor de transcripción STAT1, que a su vez estimula la expresión de T-bet, regulador maestro de las células Th1.
2. T-bet promueve entonces la producción de IFN-gamma a través de una combinación de la activación de la transcripción directa del gen del IFN-gamma y la inducción de la restructuración de la cromatina del locus del IFN gamma.
3. . La capacidad del IFN gamma de estimular la expresión de T-bet y la capacidad de este de potenciar la transcripción de IFN-gamma determinan un asa de amplificación positiva que dirige la diferenciación de los linfocitos T hacia el fenotipo Th1.
4. La IL-12 contribuye al compromiso Th1 al unirse a receptores situados en los linfocitos T CD4+ estimulados por el antígeno y activar el factor de transcripción STAT4, que potencia aún más la producción de IFN gamma.

Por lo que es importante destacar que Th1 activa al linfocito B para producir anticuerpos de clase IgG y en la activación de macrófagos, participando de manera muy relevante en enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoides, tiroiditis y colitis ulcerativa.⁸

La diferenciación Th2 la estimula la citocina IL-4 ocurre en respuesta a patógenos extracelulares como los helmintos y los alérgenos.⁹

1. El GATA- 3 es un factor de transcripción que actúa como un regulador maestro de la diferenciación Th2 y que aumenta la expresión de los genes de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, que se localizan en el mismo locus génico.
2. El GATA-3 actúa por interacción directa con los promotores de estos genes y también mediante la restructuración de la cromatina; lo que abre el locus para que sea accesible a otros factores de transcripción.
3. El GATA-3 actúa comprometiendo de forma estable a las células en la diferenciación hacia el fenotipo Th2, lo que aumenta su propia expresión a través de un asa de retroalimentación positiva.
4. Bloquea la diferenciación Th1 al inhibir la expresión de la cadena transmisora de señales del receptor para la IL-12.

Las Th2 favorecen la proliferación de células B y el cambio de isotipo IgG a IgE. Está implicado con una serie de enfermedades autoinmunes como la hipersensibilidad tipo 1 o alergia mediada por anticuerpos y el asma y otra como la rinosinusitis crónica y dermatitis atópica.⁸

Sin embargo, la **diferenciación Th17** lo estimulan citocinas proinflamatorias producidas en respuesta a bacterias y hongos, como la IL-1, IL-6, IL-23, etc .⁹

1. El TGF gamma y las citocinas inflamatorias, sobre todo la IL-6 y la IL-1, actúan en cooperación para inducir la producción de ROR gamma t , regulador maestro de las células Th17, factor de transcripción que es miembro de la familia de receptores para el ácido retinoico.
2. Las citocinas inflamatorias, sobre todo la IL-6, activan el factor de transcripción STAT3, que actúa junto a RORyt para dirigir la respuesta Th I7.

Las Th 17 favorecen la respuesta inflamatoria y el reclutamiento de neutrófilos. Está asociado con una serie de enfermedades autoinmunes como la encefalomielitis, psoriasis, artritis reumatoide e infamaciones gástricas .⁸

Es de gran relevancia destacar que la capacidad que poseen las células T polarizadas, particularmente las Th17 y Treg para cambiar de fenotipo, reafirma la hipótesis de que los linfocitos T CD4+ son adaptables y pueden exhibir plasticidad fenotípica en respuesta a cambios en el ambiente, respaldando la idea de que las células T poseen una flexibilidad inherente.⁷

A partir de lo planteado anteriormente es posible entender que la inducción de la respuesta inmune celular mediada por linfocitos T cooperadores (Th) adaptativos específicos contra un antígeno determinado, depende de una serie de mecanismos que finalmente llevan a la formación de células efectoras con la capacidad de destruir al agente inductor. Para el inicio de dicha respuesta es necesaria su interacción, a través de su receptor específico (TCR), con células presentadoras de antígenos profesionales (CPA), capaces de mostrar péptidos antigénicos unidos a moléculas clase I y clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Los linfocitos TCD4+ poseen una plasticidad extraordinaria, ya que al producirse la interacción Ag-linfocito TCD4+ virgen, pueden variar su patrón funcional según el entorno al que sean expuestos gracias a la expresión de citocinas, amplificando fuertemente su capacidad de respuesta ante diversos ataques patogénicos.

Implicación clínica de la plasticidad inmunológica del linfocito Tcd4+.

Considerando los diversos e importantes papeles que juegan los linfocitos T en el sistema inmunitario, no es de sorprender que estas células influyen la respuesta inmunitaria contra la enfermedad. A veces también cometen equivocaciones ocasionales, o generan respuestas que podrían ser consideradas como no-benéficas. En enfermedades autoinmunes, donde existe una activación permanente de células T contra antígenos propios en la que se ha observado una participación activa de células dendríticas, ya sea presentando los antígenos o auxiliando en algunas otras funciones efectoras a las células T autorreactivas. Por lo menos este es el caso de la artritis reumatoide, en donde se ha observado que las células dendríticas toman tejido sinovial en las articulaciones y después migran hacia los nódulos linfáticos primarios en donde se encuentran las células T autorreactivas. Estas células una vez activadas generan otras respuestas en la que participan células B y células T auxiliares, creando respuestas específicas contra antígenos propios. Es por ello, que si se logra bloquear la participación de las células dendríticas en este proceso de activación, es probable que se eliminen las células T autorreactivas y con ello se disminuya el efecto autoinmune.¹⁰

En la **figura 2** se muestra la activación de LT (linfocito T) mediante la presentación de auto-antígenos y señales coestimuladoras por parte de las células presentadoras de antígenos mediante el HLA (complejo de histocompatibilidad) de clase II. Precisamente, en acápites anteriores se explicaba que gracias a la plasticidad del linfocito TCD4+ este podía diferenciarse en otros subtipos dependiendo del ambiente de citocinas en Th1, Th2, Treg y Th17, y que este último subgrupo su diferenciación estaba suscitada por el factor de crecimiento transformante b (TGF- β) e IL-6, que secretan IL-17 coordinando la respuesta inmune de un modo diferente a las Th1 o a las Th2 y que los Th17 y asociándose a procesos inflamatorios crónicos y

autoinmunes promovidos fundamentalmente por el efecto proinflamatorio de la IL-17 y son las IL-23 las que inducen su proliferación. Por tanto, se ha implicado a la IL-17 con el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas se destaca la Artritis Reumatoide (AR), ya que se ha encontrado que la expresión de IL-17 esta elevada en zonas afectadas. En AR, la IL-17, además de potenciar la actividad de IL-1 y TNF- α (factor de necrosis tumoral α), estimula la diferenciación de los osteoclastos y promueve la destrucción de cartílago y hueso. El TNF- α también participa en la activación de neutrófilos, LT, estimula la producción de citocinas y coestimula la producción de anticuerpos por LB. Otra citocina proinflamatoria que fue descrita por el Dr. Kishimoto al final de los años ochenta en tejido sinovial reumatoide, es la interleucina 6 (IL-6). La IL-6 fue identificada como un factor producido por los LT y al igual que la IL-1 contribuye al desarrollo de osteoporosis y destrucción articular en AR mediante la proliferación de los fibroblastos sinoviales y de la diferenciación de los osteoclastos.¹⁰ Por tanto, lo antes descrito constituyen aspectos esenciales que debe conocer el futuro profesional de la salud basándose en las características del sistema inmunitario y de la marcada plasticidad de linfocitos T para comprender la fisiopatología de la enfermedad.

Es importante entonces, realizar hincapié en el caso de la artritis reumatoide ya que constituye uno de los modelos más estudiados en el plano de la inmunoterapia en la actualidad, y se han encontrado diversas propuestas en dependencia del blanco terapéutico. La inmunoterapia en la artritis reumatoidea incluye el uso de moléculas producidas por células del sistema inmune, o que participan en reacciones inflamatorias así como forma recombinantes de dichas moléculas. El desarrollo de anticuerpos monoclonales condujo al ensayo de terapias anticélulas T sin resultados alentadores. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti - factor de necrosis tumoral alfa resulta prometedor actualmente; así como el uso de citocinas recombinantes que condicionen el predominio de células T cooperadoras tipo 2. Sin embargo, en el futuro el uso de la terapia génica podría ser el arma más poderosa para el tratamiento de la artritis reumatoidea.¹⁰

Sin embargo, el mejor ejemplo de la importancia de la plasticidad de linfocitos TCD4⁺ es demostrada con la infección por el **virus de inmunodeficiencia humana (VIH)**, el cual hace blanco en las células que expresan CD4, y por ende pueden infectar macrófagos, células dendríticas (ambos grupos expresan CD4 en bajos niveles) y por supuesto, los linfocitos T CD4⁺. Durante la fase asintomática de la infección por VIH, el virus tiene una afinidad relativamente baja hacia las células T y tiene una más alta afinidad por los macrófagos, resultando en una baja tasa de eliminación de linfocitos T CD4⁺ por el sistema inmunitario. Esto se compensa inicialmente mediante la producción de nuevos linfocitos T colaboradores desde el timo (originalmente de la médula ósea). Sin embargo, una vez el virus se vuelve 'linfotrópico' (o T-trópico), comienza a infectar linfocitos T CD4⁺ de una manera tan eficiente (probablemente debido a cambios en los correceptores a los que se enlaza durante la infección), que el sistema inmunitario es abrumado y vencido. En ese momento, los niveles de linfocitos T CD4⁺ funcionales comienzan a disminuir, hasta el punto en el que la población de estas células es muy pequeña como para reconocer el rango total de antígenos que pueden ser potencialmente detectados. La falta de cubrimiento antigénico total comienza a producir los síntomas principales del síndrome de

inmunodeficiencia adquirida (sida). La eliminación de los linfocitos T CD4 durante el sida, permite que varios patógenos escapen al reconocimiento, permitiendo entonces una infección oportunista. Muchas de las infecciones aumentan en gravedad o duración debido a que la disminución de linfocitos provoca una contribución más débil en el sistema inmunitario para responder ante ellas .¹¹

Particularmente, dos componentes del sistema inmunitario son afectados debido a su dependencia en los linfocitos T CD4⁺:

1. Los linfocitos T CD8⁺ no son estimulados tan efectivamente durante la fase sintomática de la infección por VIH, haciendo a los pacientes con sida muy susceptibles a muchos virus, incluyendo el propio VIH. Este decremento en la eliminación de los linfocitos T CD4⁺ afectados, provoca que el virus se produzca más (los linfocitos T CD4⁺ no mueren lo suficientemente rápido), aumentando la proliferación del virus, y acelerando el desarrollo de la enfermedad .¹¹
2. La conmutación de clase de inmunoglobulina disminuye significativamente una vez que fallan las funciones de los linfocitos T colaboradores. El sistema inmunitario pierde su habilidad para mejorar la afinidad de sus anticuerpos, y se vuelve incapaz de generar linfocitos B que produzcan grupos de anticuerpos como IgG e IgA. Estos efectos se producen principalmente debido a la pérdida del número de linfocitos T colaboradores que pueden interactuar correctamente con los linfocitos B. Otro síntoma del sida es la reducción en los niveles de anticuerpos debido a la disminución de las citoquinas T_H2 (y menores interacciones por los linfocitos T colaboradores). Todas esas complicaciones acaban en una susceptibilidad aumentada ante infecciones bacterianas, especialmente en áreas del cuerpo no accesibles por anticuerpos IgM.¹¹

Entonces, esto nos permite establecer una interrelación entre el fundamento molecular de la patología (en este caso el VIH), el por qué se desencadena, como actúa el sistema inmune regulando y posteriormente los posibles tratamientos que deben aplicarse, por ejemplo: inmunoterapias y vacunas terapéuticas en la infección por VIH.

Aunque se pueden encontrar células CD4⁺ y CD8⁺ capaces de secretar interferón gamma (IFN- γ) en la mayoría de los pacientes infectados por VIH, las respuestas proliferativas de CD4 están normalmente ausentes y las células CD8⁺ son defectivas en cuanto a su actividad citolítica. Una de las explicaciones de estos déficits funcionales de las respuestas CD4 y CD8 sería que las funciones presentadoras de antígeno de las células dendríticas podrían estar deterioradas en estos pacientes, y esto podría contribuir a los defectos funcionales observados en las respuestas celulares Th1. Por lo tanto, parece claro que las respuestas celulares y humorales, así como la interrelación entre ellas, son vitales para un correcto funcionamiento del sistema inmunológico. Los defectos vendrían dados por alteraciones de estas respuestas, más que por un escape viral. Se han ensayado distintos tipos de terapias inmunomediadas para intentar solucionar estos problemas, entre ellas la inmunoterapia pasiva, la utilización de citocinas, las interrupciones estructuradas de tratamiento, utilización de inmunosupresores y las vacunas terapéuticas .¹¹

Entre ellos, las más importantes son la **inmunoterapia pasiva mediante la infusión de células** donde se utiliza la expansión de clones de CTL (linfocitos T

citotóxicos) autólogos específicos del VIH in vitro son inyectados a pacientes infectados por el VIH. Las CTL transferidas retienen su actividad lítica in vivo, acumulándose en territorios adyacentes en donde se encontraban las células infectadas por el virus VIH, en los ganglios linfáticos y reduciendo de forma transitoria los niveles circulantes de células CD4+ infectadas por el VIH. Sin embargo, científicos han probado en expandir CTL e infundirlas, intentado perfundir células CD4+ expandidas in vitro mediante una estrategia que permite conservar solo aquellas libres de virus. Tras la infusión de estas células se observó una moderada mejoría en la cifra de linfocitos CD4+ con una reducción del correceptor CCR5, lo que implica una relativa disminución en la capacidad infectiva de estas células. Se ha demostrado que estas terapias pasivas basadas en la transferencia de células que se han realizado hasta la actualidad son todavía muy experimentales, y han servido para conocer mejor la inmunopatogenia de la enfermedad sin aplicación clínica inmediata. Por el contrario, **la inmunoterapia pasiva de plasma (PIT) y anticuerpos neutralizantes** monoclonales nació hace muchos años (aunque en la actualidad no se utiliza) con el propósito de aplicarla en la práctica clínica diaria. Consistió en la infusión intravenosa a pacientes avanzados con sida de plasma procedente de pacientes infectados por el VIH asintomáticos. Recientemente ha resurgido el interés de la inmunoterapia pasiva, pero con anticuerpos monoclonales específicos, basados en los estudios en el modelo de macacos, que demuestran que la transferencia pasiva de anticuerpos previene la infección por inoculación del virus por vía oral, vaginal o intravenosa .¹¹

Sin embargo, las **citocinas** se han empleado con el objetivo de restaurar el desequilibrio de estas, causado por la infección por el VIH, y controlar de manera adecuada el contagio a través de anticuerpos neutralizantes y sobre todo por las células CTL específicas. Los mejores candidatos a ser utilizados en seres humanos son la IL-2, IL-12, IL-15, la hormona de crecimiento (GH) y el factor estimulante de colonias macrocíticas y granulocíticas (GM-CSF). La infusión de IL-2 con diferentes estrategias, dosis y vías de administración provoca un incremento claro en la cifra de linfocitos; la dosis más recomendada en la actualidad es de 4,5M U/cada 12 h durante 5 días. En general se utiliza una fase de inducción con 6 ciclos de 5 días de duración cada 8 semanas y una fase de mantenimiento con un número de ciclos variables si hay un nuevo descenso de CD4. Pero no solo la IL-2 se ha empleado como un método para aumentar las cifras de linfocitos CD4+, sino también como citocina que intenta restaurar el repertorio de células T ya que la progresión de la infección por el VIH está asociada con una pérdida más rápida de células vírgenes que de memoria . La administración de IL-2 se debe a incrementos policlonales tanto de células vírgenes como de memoria en personas infectadas por el VIH, pero los análisis de TCR han demostrado que los defectos en el repertorio no se corrigen por la administración de IL-2 . Se ha propuesto la utilización de otras citocinas en clínica humana, entre ellas se destacan la IL-12 y la IL-15, ambas citocinas se producen preferentemente en las células presentadoras de antígenos activadas y se piensa que promueven el desarrollo de respuestas celulares tipo Th-1. Este tipo de respuestas son esenciales para estimular las respuestas CTL. Otros efectos de estas citocinas serían aumentar la actividad lítica por parte de células natural killer (NK) y aumentar la capacidad proliferativa específica frente al VIH. Por último, se ha intentado utilizar GM-CSF junto a interrupciones del tratamiento, observándose una ligera mejoría en el control

viroológico y un menor descenso de linfocitos CD4+ tras la interrupción definitiva del tratamiento. No obstante, los resultados son actualmente inaceptables desde el punto de vista de la toxicidad del fármaco, dado que más del 80% de los pacientes mostraron reacciones locales y generales .¹¹

Por otra parte, las **vacunas terapéuticas** se consideran, que actuarían estimulando las respuestas inmunitarias frente al VIH para controlar la infección. Actualmente, se cree poco probable que las vacunas terapéuticas consigan eliminar el virus del organismo (es decir, que supongan una cura), pero se espera que permitan que las personas con VIH puedan dejar de tomar la terapia antirretroviral, al menos durante algún tiempo, sin que existan riesgos de aumento de la carga viral, ya que su sistema inmunitario controlaría la replicación viral por sí mismo. Aunque la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha conseguido que la infección por VIH se haya convertido en un problema crónico en vez de mortal y la esperanza de vida de los pacientes sea muy similar a la de la población general, también presenta algunos problemas, por lo que resulta interesante la búsqueda de estrategias para disminuir el empleo de los antirretrovirales, de ahí el interés en conseguir vacunas terapéuticas .La infección por VIH implica, hoy por hoy, la toma de un tratamiento de por vida y, si bien los medicamentos son cada vez más tolerables y presentan menos efectos secundarios, sigue presente el riesgo de sufrir toxicidades. Por otro lado, el tener que recibir terapia de por vida supone un duro reto; a muchas personas les resulta complicado mantener la adhesión a su tratamiento, con el problema de aparición de resistencias que eso supone .¹¹

Por otra parte, en patologías como la **diabetes** mellitus se evidencia la importancia y necesidad de conocer la plasticidad inmunológica ya que esta es una enfermedad en la que la persona tiene altos niveles de azúcar en sangre (glucemia). Esto puede deberse a que el páncreas no produzca suficiente insulina (Tipo 1) o que las células no respondan a la insulina producida (Tipo 2) o a desórdenes durante el embarazo (gestacional). La obesidad y el síndrome metabólico incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad. La diabetes correlaciona fuertemente con enfermedades cardíacas, retinopatía, fallo de los riñones y del hígado y neuropatía. Se ha visto que hay una correlación entre la obesidad y la diabetes, esto podría deberse a la inflamación del tejido adiposo, que tiene altas cantidades de citocinas como IL-6, IL-1 y TGFβ, macrófagos, células T citotóxicas y Th1, mientras que los niveles de Treg han disminuido. Estudios de laboratorio han mostrado que los ratones delgados tienen una mayor cantidad de Treg, las cuales desaparecen en los obesos .Esto podría deberse a la infiltración de células Th1 en ratones obesos, lo cual disminuye las Tregs y favorece la infiltración por células T citotóxicas y macrófagos. Las células T citotóxicas infiltradas en el tejido adiposo favorecen un contexto inflamatorio y el reclutamiento de macrófagos .Curiosamente, la inflamación inicial podría ser causada por los mastocitos, ya que inhibir la activación de estos redujo el incremento de peso y la resistencia a la insulina en ratones Estos estudios plantean la posibilidad de que la diabetes tipo 2 tenga causas autoinmunes en la constante inflamación del tejido adiposo. Además, estos estudios dan una esperanza terapéutica. El tratamiento de ratones con anticuerpos contra el co-receptor CD3 eliminó las células Th1, pero dejó a las Treg. También se mejoró la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina

.⁹

Muchos autores también destacan la evidencia de esta plasticidad en la esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta el sistema nervioso central. Su etiología es el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales que desencadenan una respuesta inmune desregulada, con la consiguiente inflamación y degeneración neuronal/ axonal. La neuroinflamación se desencadena cuando los leucocitos periféricos migran al sistema nervioso central y liberan citocinas como interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF), que actúan sobre células residentes del mismo. El sistema inmune innato desempeña un papel importante en el inicio y progresión de la enfermedad, mediante la identificación de patrones moleculares asociados con patógenos y daño, que modulan las funciones efectoras y reguladoras de las células donde se expresan, para dirigir la respuesta inmune específica. Las células Th17 favorecen la disrupción de la barrera hematoencefálica, que permite la migración de leucocitos al sistema nervioso central y desencadena la cascada de la inflamación; el perfil Th1 (IL-1, IL-6) colabora para perpetuarla. La función de las células B es la producción de anticuerpos y citocinas (IL-6, IL-12 y TNF) .¹²

Por otra parte, en el sistema inmune encontramos a sus centinelas: las **células dendríticas (CDs)**, quienes monitorean constantemente el microambiente en busca de patógenos o de antígenos tumorales. Constituyen la frontera entre la respuesta inmune innata y adaptativa ya que gracias a su capacidad de capturar y procesar antígenos, son células potentes con la capacidad única de activar linfocitos T colaboradores que no han tenido contacto antigénico previo, generando así respuestas inmunes específicas (**Figura 3**).¹³

No sólo son importantes en la regulación de respuestas inmunógenas efectivas, sino también en la inducción de fenómenos de tolerancia inmunológica, necesarios para evitar la aparición de procesos autoinmunes. Tras la captación y procesamiento de los antígenos, las CDs se dirigen principalmente a los órganos linfoides, donde se produce la presentación de antígenos a los linfocitos T, proceso en el cual no sólo es necesaria la interacción del CMH-II con el receptor de linfocitos T sino también la interacción de otras moléculas accesorias como las moléculas co-estimuladoras y las de adhesión. Las CDs son células de una gran plasticidad funcional y que van a caracterizarse por su diferente localización en el organismo, su estado de madurez y su origen .¹³

Las células dendríticas se derivan de progenitores mieloides totipotenciales CD34+ de la médula ósea, a partir de los cuales se originan dos grandes líneas celulares: un progenitor linfático común y un progenitor mioide común, los cuales dan origen a las células del sistema inmunitario y de la sangre. En presencia de la citocina FLT3 (FMS-like tirosin ki-nase-3) cualquiera de estos dos progenitores comunes se va a diferenciar en las dos grandes poblaciones de células dendríticas que se han encontrado en humanos: las células dendríticas convencionales, también denominadas mieloides, y las células dendríticas "plasmocitoides", conocidas como células dendríticas linfáticas.¹⁴

Células dendríticas convencionales

Las células dendríticas convencionales expresan el marcador CD11c+, CD4+, y receptores tipo toll (Toll-Like Receptor, TLR) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 10, interceptan los invasores en los tejidos periféricos, inician su proceso de maduración y migran a los tejidos linfáticos secundarios regionales, donde presentan los péptidos antigénicos derivados de los microorganismos o células tumorales a las células T vírgenes específicas para ese antígeno. Las células dendríticas convencionales son consideradas como las mejores presentadoras de antígenos, producen citocinas proinflamatorias e inmunorreguladoras (IL-12), y están comprometidas en la inducción de una respuesta de tipo Th1. Pueden ser residentes en tejidos linfáticos y no linfáticos, como también circulantes. Se subdividen según su localización tisular en: células dendríticas de la piel, como las de Langerhans en la epidermis, las dérmicas y las asociadas a mucosas; células dendríticas asociadas al tejido linfático, como las de la zona marginal del bazo, las interdigitantes de la zona de células T, las del centro germinal y las del timo; y células dendríticas intersticiales, que incluyen las del pulmón y del hígado.¹⁵

Células dendríticas plasmocitoides

Las células dendríticas "plasmocitoides" con fenotipo CD11-, CD4+, CD123+, expresan receptores tipo toll (TLR) 1, 6, 7, 9 y 10. Se encuentran de preferencia en la circulación, desde donde migran directamente a los órganos linfáticos secundarios para ser activadas y producir grandes cantidades de IFN- α ; cada célula dendrítica "plasmocitoides" produce hasta 1.000 veces más IFN- α que cualquier otra célula en el organismo. Tienen menor potencial como presentadoras de antígenos, un compromiso mayor en la inducción de la respuesta de tipo Th2 y juegan un papel importante en la protección contra las infecciones producidas por virus, gérmenes oportunistas y frente a ligandos de TLR7 y 9.¹⁶

De manera muy general y a modo de definición, las CDs inmaduras se caracterizan por presentar una elevada capacidad fagocítica y de procesamiento antigénico, localizarse principalmente en regiones periféricas del organismo como piel y mucosas y presentar una menor cantidad de moléculas CMH-II y de moléculas co-estimuladoras. De manera opuesta, las CDs maduras se dirigen a las zonas T de los órganos linfoides secundarios, donde queda reflejada su capacidad para la presentación de antígenos a los linfocitos T, siendo su actividad fagocítica más limitada.¹⁶

Las CDs son células especializadas del sistema inmune conocidas principalmente por su papel como CPA a los linfocitos T, lo que permite el establecimiento de una respuesta inmune apropiada. Además de presentar antígenos a linfocitos T colaboradores activos, tienen la habilidad única de inducir respuestas inmunes primarias mediante la activación de linfocitos T vírgenes. La plasticidad de estas células le permite que de un estado de inmadurez con alta capacidad fagocítica y de patrullaje, al ponerse en contacto con un antígeno (Ag) tenga la propiedad de modificarse, adquirir una mayor capacidad de presentación antigénica e ir a madurando a medida que se traslada a los órganos linfoides secundarios para la posterior orquestación de la respuesta inmune.¹⁷

Implicación clínica de la plasticidad inmunológica de las células dendríticas

Dadas las características funcionales y fisiológicas ya descritas que presentan las células dendríticas y su capacidad exclusiva de activar las funciones efectoras de células T CD4+ en reposo y de células T CD8+ sin reto inmune previo, se tiene que las células dendríticas pueden ser utilizadas como vacunas para inmunoterapia. De hecho, para generar este tipo de vacunas empleando a las células dendríticas puede ser a través de exponer a estas células a antígenos específicos como pueden ser células tumorales completas, DNA o RNA de células tumorales, así como el empleo de algunos vectores virales como los adenovirus .¹⁶

El empleo de células dendríticas para la terapia contra el cáncer ha despertado mucho interés **(Figura 4)**. Esto es consecuencia de que en modelos animales se ha demostrado la posibilidad de generar células T citotóxicas después de transfundir células dendríticas previamente pulsadas con antígenos de tumores específicos .¹⁶

Es importante destacar que en la sección de Inmunología de la Revista de Buenos Aires, sus autores expresan que numerosos cánceres humanos están infiltrados por células dendríticas (CD). El carcinoma broncogénico, el adenocarcinoma gástrico, el adenocarcinoma de colon, el carcinoma nasofaríngeo, el carcinoma papilar de tiroides, el carcinoma laríngeo, el carcinoma de cuello uterino, el carcinoma de riñón, el carcinoma de esófago y el melanoma de piel constituyen ejemplos de ello. Clásicamente se ha correlacionado este hecho con un pronóstico favorable de la enfermedad, dado que las CD podrían ser capaces de inducir y mantener una respuesta inmune apropiada capaz de inhibir el crecimiento tumoral y la posibilidad de dar metástasis. Aunque el mecanismo de acción de las CD que infiltran tumores aún no está del todo aclarado, el hecho de encontrarse en íntimo contacto con las células neoplásicas sugiere una función captadora y presentadora de antígenos tumorales a las células efectoras de la respuesta inmune. No obstante, se ha demostrado que en algunos casos, las células tumorales presentan péptidos sintetizados por ellas mismas en el contexto de las moléculas de clase I del MHC, estimulando directamente a los linfocitos CD8+. En nuestro laboratorio, a través del estudio de tumores mamarios malignos humanos, hemos detectado la presencia de un antígeno tumoral asociado al receptor de estrógeno (HSP 27), en las CD de ganglios no metastásicos regionales. Actualmente se ha identificado una subpoblación de CD que expresa CD8+, localizada en las áreas centrales y periféricas de tumores junto con células inflamatorias y linfocitos T. Estas CD pueden producir lisis de clones de linfocitos T específicos para antígenos tumorales, mecanismo que explicaría la progresión de ciertos tumores a pesar de estar densamente infiltrados por CD62. En lesiones preneoplásicas, como las displasias de cuello uterino, el número de CD intraepiteliales está en relación directa con el grado de maduración epitelial, y en los carcinomas 'in situ' se ha observado una marcada depleción de células de Langerhans con respecto a controles normales .⁹

Podemos inferir entonces partiendo de lo planteado en el artículo anterior por los autores , que el conocimiento desde el plano molecular del cambio morfológico, es decir la gran plasticidad que poseen las células dendríticas permite posibilidades terapéuticas ya que a pesar de que las CD están asociadas a enfermedades autoinmunes, infecciosas y neoplásicas actuando como células presentadoras de

antígenos (APC) , esta propiedad aún no ha sido utilizada con fines terapéuticos, con excepción del caso de los tumores malignos.¹⁷ Por otra parte, estos aseveran que la presencia conjunta de antígenos tumorales y de CD, estratégicamente distribuidas en el estroma de tumores y en ganglios regionales, podría esperarse una respuesta inmune antitumoral eficaz. Sin embargo, habitualmente, los tumores crecen y metastatizan. Se ha sugerido que este hecho podría deberse a que las CD que infiltran tumores son generalmente inmaduras y por lo tanto pobres como APC. Esta inmadurez respondería a la producción de factores solubles inhibitorios por las células tumorales. Las terapéuticas actuales están orientadas a desafiar a las CD con antígenos tumorales a fin de incrementar su función de célula presentadora. El principal inconveniente a esta terapéutica es la dificultad de obtener un número suficiente de CD puras. Actualmente, se han perfeccionado métodos de cultivo a partir de células progenitoras obtenidas en sangre y cultivadas durante 7 días con CSF y TNF- α . El protocolo terapéutico potencial requiere el aislamiento de CD, de pacientes con cáncer, su exposición al antígeno tumoral obtenido de la remoción quirúrgica del tumor, y la posterior reinyección en el paciente de estas células sensibilizadas. Es posible que los LT del paciente requieran una frecuente estimulación con las CD, a fin de mantener un nivel de activación óptimo. Se ha sugerido que la administración concomitante de IL-12 favorecería la acción terapéutica al incrementar la respuesta inmune celular antitumoral a través de la inducción de linfocitos T helper 1 (Th1). Este tratamiento ha sido experimentado exitosamente en ratones: inmunizando los animales con CD desafiadas con péptidos tumorales se ha observado una significativa disminución del crecimiento tumoral, asociada a un incremento de LT citotóxicos, conjuntamente con la producción de citoquinas por los LTh168. Las propiedades inmunoestimuladoras de las CD pueden ser aumentadas por transducción con genes que codifican CSF, IL-2, IL-12 e IFN γ . Actualmente terapias con CD se están comenzando a utilizar en pacientes con linfomas y melanomas .⁹

En contraparte, en la enfermedad injerto contra huésped, sobre todo se trata de aprovechar el efecto observado conocido como efecto injerto contra leucemia. Se ha observado que pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica aguda (LLA) que reciben trasplante de médula ósea alogénico desarrollan células T citotóxicas que presentan el efecto anti-leucemia. Es decir, las células de médula ósea trasplantadas son capaces de eliminar a las células leucémicas del huésped. Sin embargo, las células T citotóxicas generadas no tienen especificidad. Es por ello, que se pretende utilizar a las células dendríticas como mediadoras de una respuesta inmune específica, enseñando a las células T citotóxicas una respuesta particular a través de la presentación de un péptido o antígeno de leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica aguda .¹⁵

Sin embargo, en el trasplante de órganos se pretende aprovechar la capacidad de las células dendríticas presentes en el órgano trasplantado de inducir tolerancia inmunológica sobre el sistema inmune del huésped. Se ha observado, que esto precisamente ocurre con el trasplante de corazón, en donde la presencia de células dendríticas en este genera esta tolerancia. Ya que si éstas son eliminadas se produce el rechazo del injerto por parte del huésped. Se cree que esto se debe a la presencia de células dendríticas inmaduras en el trasplante que migran hacia los órganos

linfáticos del huésped donde al no presentar moléculas co-estimuladoras provocan en este un fenómeno de tolerancia hacia los antígenos del donador. Esto que se ha observado en pruebas de laboratorio en animales puede ser una estrategia en un futuro próximo para ser empleada en humano.¹⁵

Los macrófagos son las células del sistema inmunitario con mayor plasticidad localizadas en los tejidos y controlan un gran número de células y diferentes vías. Proceden de los monocitos, que estos últimos se forman en la Médula Ósea y derivan de células pluripotenciales de la serie granulocito-monocito. Los monocitos, una vez formados, permanecen en la Médula Ósea menos de 24 horas, después pasan al torrente sanguíneo y son capaces de alcanzar cualquier parte del organismo a través del sistema periférico capilar, donde gracias a la interacción entre moléculas de adhesión como las integrinas y las selectinas podrán entrar en los tejidos. Es entonces a nivel tisular que el monocito entra en una última etapa de diferenciación, mediante la cual adquirirá ya la morfología y bioquímica propias de un macrófago, tales como el aumento del contenido lisosomal, de la cantidad de enzimas hidrolíticas y del número y tamaño de las mitocondrias, así como de su metabolismo energético y su capacidad fagocítica. Cabe destacar que en dependencia de su localización, los macrófagos adquieren morfologías y nombres diferentes (**Figura 5**). Los macrófagos juegan un papel crítico tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la adquirida reconociendo, fagocitando y limpiando al organismo de agentes patógenos y cuerpos apoptóticos. Participan modulando la respuesta inmunitaria a través de la producción de citocinas y quimiocinas, la presentación antigénica y la activación y/o diferenciación de los linfocitos T. Por otro lado también están involucrados en la resolución de la inflamación, promoviendo directamente la reparación de los tejidos dañados.¹⁸

Los macrófagos tienen larga duración en los tejidos, pues cuando son activados y cumplen con sus funciones biológicas, estos no mueren, sino que son capaces de modificar su fenotipo en respuesta a las acciones de ciertas interleucinas, volver a su estado basal y mantener la homeostasis.¹⁹ Justamente ello permite corroborar que los macrófagos presentan una marcada plasticidad celular, de singular importancia en respuestas a señales inflamatorias y en el proceso de reparación tisular.

Como células de la Respuesta Inmune Innata, ante una agresión antigénica son determinantes para el reconocimiento y eliminación de los patógenos, actuando principalmente como células fagocíticas y/o microbicidas. Si los mecanismos de la Respuesta Innata se tornan ineficientes para combatir al agresor, en una segunda fase los macrófagos actuarían tanto como células efectoras, produciendo citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como presentando antígenos, y activando así, a los linfocitos T para la posterior orquestación de la Respuesta Inmune Adaptativa. El macrófago juega un papel importante no solo en la producción de citocinas, sino también en la producción de radicales libres de oxígeno, proteasas y factores del complemento que, juntamente con los anticuerpos producidos por las linfocitos B, opsonizan a los patógenos para luego ser reconocidos por sus receptores de membrana.¹⁹

Frente a agresiones infecciosas, una singular respuesta de nuestro Sistema Inmune para defendernos es la inflamación y precisamente en ella los macrófagos son

trascendentales. La plasticidad de los macrófagos permite a estos desempeñar un papel central en la amortiguación de la inflamación y reparación de tejidos. Como se mencionó anteriormente en procesos inflamatorios se evidencia de forma magistral la plasticidad de estas células, siendo capaces de modificar su morfología en condiciones de infección y luego, en condiciones de homeostasia.

Una gran parte de moléculas presentes en la superficie de los patógenos (patrones moleculares asociados a patógenos) pueden ser reconocidas por los PRR de los macrófagos y son capaces de inducir en él una activación conocida como "clásica". El mejor ejemplo de ello lo encontramos con el LPS, molécula presente en la pared de bacterias Gram-negativas, o en un ambiente de citocinas tipo Th1 (aquellas secretadas por linfocitos T activados con IFN- γ o IL-12). Estos macrófagos activados clásicamente se polarizan a **M1** (macrófago proinflamatorio) y producen citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), la IL-1, IL-6, IL-8 así como agentes antiproliferativos y microbicidas como la lisozima y el óxido nítrico. Paralelamente, las citocinas tipo Th1 aumentan los niveles de expresión de MPP clase II y del CD86 para potenciar la capacidad presentadora de antígenos que tiene el macrófago a los linfocitos T. Todo ello permite afirmar que ante la agresión de un patógeno al organismo, estas células son capaces de polarizarse, modificar su fenotipo de **macrófagos homeostáticos a proinflamatorios**, producir citocinas y quimiocinas para así poder defendernos y evitar el avance de la infección o la enfermedad.¹⁹

El macrófago está también implicado en procesos de eliminación de restos celulares y células apoptóticas. Uno de los signos de que la respuesta inflamatoria llevada a cabo por nuestro Sistema Inmune es resolutive, consiste en el aclaramiento celular de la superficie dañada, específicamente de los neutrófilos, por ser una de las células más involucradas en este proceso, siendo los responsables de la producción de pus en la zona afectada. Una vez terminada la función de fagocitosis de los neutrófilos, estos mueren por apoptosis y es aquí donde juegan su papel los macrófagos, ya que son precisamente los encargados de fagocitar a estas células. Para llevar nuevamente al organismo a un estado basal, es decir, mantener el equilibrio del medio interno, una vez que el macrófago termina el proceso de fagocitosis del neutrófilo, este no muere, sino que gracias a su plasticidad es capaz de modificar su fenotipo y polarizarse de macrófago proinflamatorio (M1) a **macrófago antiinflamatorio o resolutive (M2)**.¹⁹

Para que estos cambios sucedan es necesaria la presencia de un ambiente de citocinas tipo Th2 (secretadas por linfocitos T activados por la IL-4) capaces de inducir en el macrófago una activación conocida como "alternativa". A diferencia de los macrófagos activados clásicamente, éstos no son capaces de producir óxido nítrico pero sí producen, en contrapartida, una elevada cantidad de Arginasa 1, enzima que puede metabolizar a la L-arginina y obtenerse como productos finales prolina, glutamato y poliaminas. Dichos metabolitos, de manera conjunta, favorecen la reparación tisular, así, la prolina actúa como precursora del colágeno y las poliaminas han sido ampliamente relacionadas con procesos de proliferación y diferenciación; en este contexto son capaces de inducir la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, la angiogénesis y la proliferación de fibroblastos. Además el M2 secreta a su vez,

citocinas inhibitorias como la IL-10 y el TGF- β (Factor de Crecimiento Transformante beta) para reparar el daño tisular.¹⁹

En una visión global de la respuesta inmunitaria, vemos que el macrófago, como célula efectora y fagocítica, es capaz de llevar a cabo la eliminación de los agentes patógenos, ya sea de manera directa mediante fagocitosis, como indirecta a través de la activación de los linfocitos T. Posteriormente, el propio macrófago es responsable de inducir la reparación de los daños causados durante la respuesta inflamatoria completando así la remodelación del tejido afectado y eliminando además cualquier residuo celular producido durante el desarrollo de la respuesta inmunitaria.

Todo lo planteado permite considerar al macrófago como una de las principales células efectoras responsables de la defensa del organismo frente a invasores, no sólo por su capacidad fagocítica, presentadora de antígenos y productora de citocinas proinflamatorias, sino también por ser tan eficiente a la hora de llevar a cabo la limpieza, reparación y remodelación de los tejidos o las zonas afectadas.

Implicación clínica de la plasticidad inmunológica del macrófago

Gracias a la plasticidad de los macrófagos permite la reparación del tejido del pulmonar, cavidad peritoneal y del hígado después de una infección por parásitos o bacterias. Existen amplificadores locales de la activación de macrófagos, mediada por el receptor IL-4R α , en el caso del pulmón, es la proteína del surfactante A (SP-A), componente importante de una sustancia lipoproteica que está presente en los alvéolos y que evita que el pulmón colapse cuando exhalamos. En el hígado, el amplificador es la proteína C1q, que forma parte del sistema inmune innato y es similar a la SP-A a nivel estructural.^{19,20} Citocinas como la IL-4 y la IL-13 están implicadas en el proceso de reparación pues a través de su receptor IL-4R α , promueven la producción de SP-A y C1q por las células de estos tejidos y la expresión del receptor de SP-A y C1q en los macrófagos. Ello permite que los macrófagos se activen, frenen la lesión y propicien la reparación del tejido dañado. Si se desregula, puede favorecer el desarrollo de patologías como la fibrosis, que consiste en una acumulación aberrante de tejido fibroso que deforma la arquitectura normal del tejido y, por tanto, su función.¹⁹

En otras patologías los macrófagos juegan un papel fundamental como en la Antracosis, atrapan partículas de carbón que ingresa con estos en el tejido conectivo siguiendo la vía linfática, marcando su trayecto con un color gris oscuro. Los macrófagos alveolares fagocitan las partículas de polvo que llegan al extremo final de los bronquios, los bronquiolos donde ocurre el intercambio gaseoso. Se da en personas fumadoras o que viven en ambientes con mucho humo.²⁰

CONCLUSIONES

Los linfocitos TCD4+, células dendríticas y macrófagos constituyen ejemplos de células con gran plasticidad inmunológica siendo capaces de modificar su morfología para responder estímulos ambientales; propiedad que permite conocer fundamentos moleculares y fisiopatología de enfermedades como VIH, Diabetes tipo II, Esclerosis múltiple, neoplasias, etc garantizando un adecuado diagnóstico y consecuentemente un tratamiento oportuno así como el enriquecimiento del acervo médico y adecuado desempeño laboral como futuros profesionales de la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballester Santovenia José, Macías Abraham Consuelo. El sistema inmunológico: comentarios de interés básico .SciELO [en línea] 2018; [Citado 25de mayo 2021] 19(2): [5 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200006.
2. Naranjo Hernández Ydalsys. La diabetes mellitus: un reto para la Salud Pública. SciELO [en línea] ene-mar.2017; [Citado 23de mayo 2021] 6 (1): [5 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000100001
3. Valdés R. Enrique, Sepúlveda M. Álvaro. VIH: Comportamiento epidemiológico de la transmisión vertical en el contexto general de la infección. SciELO [en línea] 2020; [Citado 24 de mayo 2021] 76(1): [52 -57 p].Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262011000100011
- 4 . Beltrán Orietta, Osmarla Lida, Chaparro Orlando. Plasticidad y transdiferenciación en células "STEM" adultas . Med [en línea] 2019; [Citado 3de mayo 2021]13(1) : [10-16 p]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/910/91001301.pdf>.
5. Martínez Sánchez Mariana E. Dinámica de la diferenciación de células Th: modelación con redes booleanas. Dianlet [en línea] 2018; [Citado: mayo 2021] 28(3) : [90 p]. Disponible en : <file:///D:/inmune%20final/dinamica.pdf>.
6. Giuliani Ricardo A. Plasticidad de los Fenotipos T CD4+ Helper Modulación de la Respuesta Inmune. Hemato [en línea] 2018 ; [Citado 21/02/2021] 13(1) : [37-45 p].Disponible en : <file:///D:/inmune%20final/vol17-n1-37-45-Sah1-4C.pdf>.
7. Zazueta Favela Daniela. Maestría en Ciencias en Ciencias de la Vida con orientación en Biotecnología Marina: Efecto de toxinas de *Californiconus californicus* en la diferenciación de los linfocitos T reguladoresyTh17. [Tesis de Maestría].México: Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California; 2017.
8. Burón Hernández Jesús, Suárez Formigo Gisela María .Mecanismos epigenéticos en la plasticidad y flexibilidad de los linfocitos T CD4 [en línea] 2018; [Citado en mayo del 2021] 34(1): [9 p] .Disponible en: file:///D:/inmune%20final/a05_608.pdf.
9. Coronato Silvia. Células dendríticas y su papel en patología. Revista Médica de Buenos Aires [en línea] 2018; [Citado 19 de mayo 2021] 58(2): [209-218 p]. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol58-98/2/celulasdendríticas.htm>.
10. Oliva Gutiérrez Eber, Martínez Godoy Mayra Paulina, Zapata Zúñiga Martín, Sánchez Rodríguez Sergio Hugo. Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico .iMed [en línea] 2018; [Citado 26 de mayo 2021] 8(13): [7 p]. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/artritis-reumatoide-prevalencia-inmunopatogenia-y-antgenos-relevantes-para-su-diagnostico.pdf>

11. Mayte Coiras Alcamí José .Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. ELSEVIER [en línea] 2017; [Citado 26 de mayo 2021] 29(3) :[216-226 p]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-inmunopatogenia-infeccion-por-el-virus-S0213005X11000073>
- 12 Cuevas García Carlos F., Segura Méndez Nora H. , Herrera Sánchez Diana A. Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. Gacemed [en línea] 2018; [Citado 8 de enero 2018]154(1): [10 p]. Disponible en: file:///D:/inmune%20final/GMM_154_5_588-597.pdf.
13. Mendoza Rincón Jorge, Soto Cruz Isabel, Flavio Mendoza Jorge .Células dendríticas: de su pasado inadvertido a su posible utilidad en inmunoterapia. UNAM [en línea] 2019; [Citado 21/05/2021].5(1) : [3-8 p]. Disponible en : <file:///D:/inmune%20final/33228-76248-1-PB.pdf>.
14. Gómez Villamandos J.C. Funciones y clasificación de células dendríticas. Dianlet [en línea] 2018 ; [Citado 30 de abril 2021]24(1): [167-192 p]. Disponible en: <file:///D:/inmune%20final/DianletFuncionesYClasificacionDeLasCelulasDendriticas-4247382.pdf>.
15. Corado José .Células dendríticas, respuesta inmunitaria y señales de peligro. SciELO [en línea] 2017; [Citado noviembre 2020] 25(1): [66-70 p]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622005000400004.
16. Mendoza Rincón Jorge, Soto Cruz Isabel, Corona Ortega Teresa, Weiss Steider Benny . Inmune y patologías. Vertientes [en línea] 2018; [Citado 20 de mayo 2021] 5(1-2): [3-8 p]. Disponible en: <https://noticias.medsbla.com/noticias-medicas/laplasticidad-inmune-patologia>.
17. Cuevas García Carlos F. , Segura Méndez Nora H. , Herrera Sánchez Diana A. Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. Gacemed [en línea] 2018; [Citado 23 de Mayo 2021] 154(1): [588- 597p]. Disponible en: file:///D:/inmune%20final/GMM_154_5_588-597.pdf.
18. Echeverri Darío. Los macrófagos en enfermedad vascular. Colomb [en línea] 2018; [Citado 19 de mayo 2021] 11(1): [164-173 p]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v11n3/v11n3a5.pdf> .
19. Minutti C.M., Jackson-Jones L.H. "Local amplifiers of IL-4Ra-mediated macrophage activation promote repair in lung and liver". Science [en línea] 2017 ; [Citado 19 de mayo 2021] 3(1): [1076-1080 p]. Disponible en : DOI: 10.1126/science.aaj2067 .
20. Pescador Vargas Beatriz, Roa Culma Alejandra Laura. El pulmón negro .Med [en línea] 2019; [Citado 24 de mayo 2021] 24(2): [92-94p].Disponible en : <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v24n2/v24n2a10.pdf>

Anexos

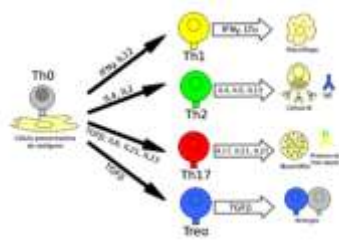


Fig.1: (Células Th0 pueden diferenciarse en cuatro distintos linajes: Th1, Th2, Th17 y Treg. Cada linaje es inducido por citoquinas específicas en el entorno y expresa un patrón de factores transcripcionales y citoquinas particular. **Fuente:** Extraído de Plasticidad inmunológica: líneas de defensa.

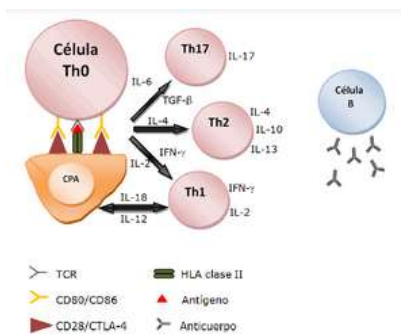


Figura 2: Activación del linfocito T en la Artritis Reumatoide. **Fuente:** Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico.



Figura 3: Células dendríticas .Características y función. **Fuente:** Células dendríticas: características, función, tipos. Revista Liferder

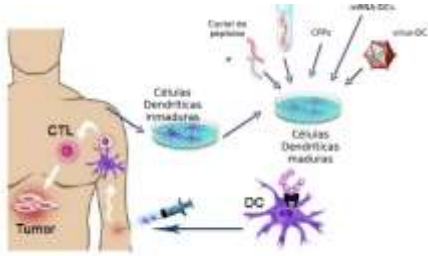


Figura 4: Mecanismo de las células dendríticas en quimioterapia. **Fuente:** Orquídea, L.(2017).Células dendríticas para el tratamiento de neoplasias .

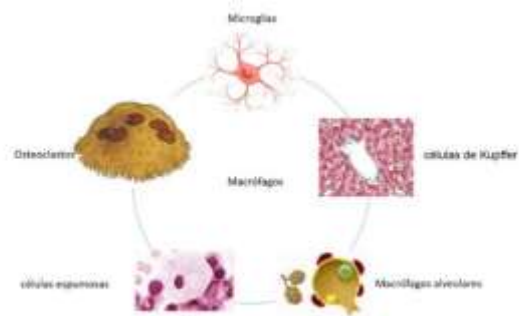


Figura 5 : Macrófagos en el tejido óseo reciben el nombre de Osteoclastos, en el tejido nervioso central se denominan Microglia, en el tejido hepático se conocen como células de Kupffer, en el tejido respiratorio se denominan Macrófagos alveolares ,en los ateromas ateroscleróticos reciben el nombre de células espumosas, entre otras. **Fuente: Elaboración propia**

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.