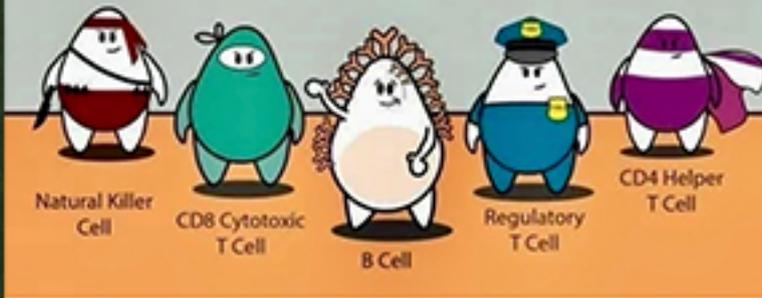


# Principios de inmunología innata y adaptativa en respuesta a Patógenos Específicos

## Lymphocytes



**Ronald Palacios  
Castrillo**



## **ACERCA DEL AUTOR**



El Dr. Ronald Palacios Castrillo: Obtuvo el título de Médico Cirujano en La Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, D.F.; Obtuvo el título de especialista en Medicina Interna en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán y la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; obtuvo el título de Doctor (PhD) en Inmunobiología y Ciencias Médicas en El Karolinska Institutet en Estocolmo, Suecia; y obtuvo el

título de Doctor en Biología Molecular en The Basel Institute for Immunology, Basel, Suiza.

Trabajó como Investigador de tiempo completo en The Basel Institute for Immunology, Basel, Suiza, durante 15 años. Fué Professor Tenured and Deputy Chairman of The Department of Immunology en The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, durante 8 años.

El Dr. Ronald Palacios Castrillo ha publicado 213 artículos originales en revistas científicas internacionales como Nature, Cell, EMBO Journal, J.Exp.Med., Proc. Natl. Acad.Sci.USA., entre otras y ha publicado 11 libros sobre temas relacionados con Inmunología.

El Autor ha recibido varias distinciones entre ellas: Premio al mejor estudiante de medicina en México; ha sido incluido en los Top 100 Mejores Inmunólogos del

Mundo y recibió The International Cambridge Award from The International Cambridge Society; ha sido nominado como Inmunólogo de renombre mundial por WHO IS WHO IN THE WORLD en 1997, 1998, 1999, 2001, 2002, 2004, 2005, 2006 y 2007 y recibió The Hippocrates Award by The International Cambridge Society. El Dr. Ronald Palacios Castrillo ha sido/es miembro de varias sociedades científicas, a saber: American Association for the Advancement of Science, American Association of Immunology, American Association of Hematology, American Association of Microbiology, Member MD Anderson Cancer Center, Scandinavian Association of Immunology, Mexican Society of Internal Medicine, Fellow Mexican Board of Internal medicine, Member of The New York Academy of Sciences.

El autor reside en la ciudad de Santa Cruz de La Sierra, Bolivia, donde practica medicina en las áreas de Medicina Interna e Inmunología.



## **Prefacio**

La inmunobiología es una de las ciencias que más ha avanzado, tanto en sus fundamentos básicos como en sus aplicaciones clínicas y terapéuticas. Estos avances nos han permitido entender que la respuesta inmunológica está involucrada en la fisiopatología de enfermedades que antes eran insospechadas, como la aterosclerosis, ciertos tipos de demencia, la esclerosis lateral amiotrófica, el mal llamado "colon espástico o irritable", y su relación con diversas enfermedades crónicas e inflamatorias. De este modo, quizás proviene la expresión común entre los médicos cuando no logran identificar con claridad la enfermedad de un paciente: "esto es inmunológico o tiene un componente inmunológico".

El progreso en el conocimiento de la respuesta inmunológica se refleja

también en la reciente creación de medicamentos que modulan el sistema inmunitario de manera mucho más precisa. Un ejemplo de esto es el uso de anticuerpos que atacan moléculas específicas en la superficie de los linfocitos T, bloqueando su ataque a las células cancerosas. Este avance llevó a sus descubridores, James Allison y Tasuku Honjo, a recibir el Premio Nobel de Medicina. Asimismo, la generación de células T modificadas genéticamente para expresar receptores dirigidos a linfocitos B malignos —conocidas como células CAR-T— está revolucionando el tratamiento y pronóstico de leucemias, linfomas, y enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerodermia, entre otras.

Por todo lo anterior, considero que es fundamental que tanto médicos como personas sin formación médica eleven su nivel de conocimiento sobre la

composición del sistema inmunitario y la integración de la respuesta inmune innata y adaptativa frente a patógenos específicos. Esto les permitirá comprender las bases de la respuesta inmunológica frente a virus, bacterias, parásitos y el cáncer. Con este propósito, he escrito este libro, que está dividido en tres capítulos principales:

1. Principios de la respuesta inmune innata.
2. Principios y aplicaciones de la inmunidad adaptativa.
3. Integración de la inmunidad innata y adaptativa en respuesta a diferentes tipos de patógenos.

Estos capítulos han sido escritos para que cualquier persona con formación profesional, sea o no médica, pueda adquirir una sólida base en inmunología. Además, se incluye un capítulo adicional que contiene ilustraciones para facilitar la comprensión del contenido.

Mi mayor deseo es que este trabajo esté al alcance de todos aquellos interesados en esta rama de las ciencias biológicas y médicas, especialmente estudiantes y profesionales médicos, tanto jóvenes como con experiencia. Por este motivo, he decidido publicarlo en una plataforma digital (además de una edición limitada en formato impreso) y distribuirlo de manera gratuita en Santa Cruz, Bolivia, y en los países de habla hispana.

## **Agradecimientos**

Estoy profundamente agradecido y en deuda eterna con mis profesores y tutores, quienes despertaron en mí la curiosidad científica y me introdujeron en los distintos aspectos de la inmunobiología a lo largo de mi formación como inmunobiólogo. En el Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en la Ciudad de México, di mis primeros pasos en la investigación científica en inmunología bajo la guía del Profesor Dr. Donato Alarcón-Segovia, el Dr. Efraín Díaz Jouvanen y el Dr. Alejandro Ruiz-Argüelles.

En el Departamento de Inmunobiología del Karolinska Institutet, debo agradecer a mi tutor y gran maestro durante mi doctorado en inmunobiología, el brillante científico Profesor Göran Möller. Igualmente,

agradezco al eminente inmunogenetista y Profesor de la Universität Tübingen, Professor Jan Klein, quien fue presidente del jurado en la defensa de mi tesis doctoral.

En el Basel Institute für Immunologie, en Basel, Suiza —la catedral de la inmunología—, donde realicé mi investigación en inmunología básica durante casi 15 años, aprendí muchísimo y me beneficié de los consejos del director Niels Jerne (Premio Nobel de Medicina), así

como de la colaboración y amistad de Harald von Boehmer, Werner Haas, Jukka Pelkonen, Anton Rolinx, Bear Imhof, Jacqueline Samaridis, Polly Matzinger y George Köhler (Premio Nobel de Medicina), entre otros. Fue un privilegio, además de una gran satisfacción, recibir consejos y colaborar en investigaciones conjuntas con otros grandes científicos

galardonados con el Premio Nobel de Medicina, como Rolf Zinkernagel, David Baltimore, Susumu Tonegawa y Tasuku Honjo.

Como en casi toda actividad humana, encontré también personas en diversas jerarquías institucionales que, siendo investigadores mediocres, sin ideas originales, actuaban con frustración y envidia hacia los jóvenes que destacaban rápidamente. Sin embargo, lejos de lograr sus objetivos, solo consiguieron que redoblara mi dedicación, esfuerzo, originalidad y escepticismo frente a los dogmas establecidos. Que esto sirva de lección para los jóvenes estudiantes y médicos en los inicios de su carrera que leen este libro.

Finalmente, debo todo, absolutamente todo, al esfuerzo incansable de mis padres, Leddy y Enrique, quienes me brindaron la oportunidad de estudiar en

las mejores instituciones posibles y me dieron el ejemplo con hechos, demostrando que con perseverancia, esfuerzo y

dedicación, cualquier meta o sueño puede ser alcanzado.

No puedo describir la alegría y el orgullo que siento al ver a mis dos "clones" favoritas, Catherine y Patricia, convertidas en ciudadanas ejemplares y excelentes profesionales. Esa satisfacción no tiene precio ni comparación.

También agradezco profundamente al Lic. Ronald Nostas Ardaya, CEO de IFA, a Carlos Cortez y a Inés Tarabillo y Mariel Menacho de IFA, cuyo apoyo e interés hicieron posible la edición, impresión y versión digital de este libro. Ann Becker, quien realizó todas las figuras, tiene mi eterno agradecimiento por su excelente trabajo.



# **CAPÍTULO 1.**

## **Principios de la Respuesta Inmune Innata**

### **Resumen**

Durante los últimos 50 años en el campo de la inmunología ha ocurrido algo así como una revolución copernicana. Durante mucho tiempo, los inmunólogos se preocuparon principalmente por lo que se denomina inmunidad adaptativa, que implica las actividades exquisitamente específicas de los linfocitos. Pero se había descuidado la otra rama de la inmunidad, la llamada “inmunidad innata”. Hemos elaborado

una revisión de los procesos y componentes de la inmunidad innata y rastreamos las contribuciones fundamentales que conducen al estado moderno de este campo. La inmunidad innata se ha unido a la inmunidad adaptativa en el centro de interés de todos aquellos que estudian las defensas del organismo, así como la homeostasis y la patología. Ahora estamos entrando en la era en la que la focalización terapéutica en los receptores inmunes innatos y las señales posteriores resultan muy prometedoras para las enfermedades infecciosas e inflamatorias y el cáncer.

## **Introducción**

El término "innato" se define como algo con lo que se nace, pero en el contexto de la inmunidad, se ha utilizado para denotar la parte del sistema

inmunológico que está presente desde el inicio de la vida de un organismo y que no sufre alteraciones genéticas ni reordenamiento en el curso de una infección. Históricamente, esto contrasta con el término “inmunidad adaptativa”, que implica los procesos realizados por células inmunitarias especializadas que se someten a un reordenamiento genético para “adaptarse” y abordar las amenazas al cuerpo, conocidas como linfocitos. En la inmunidad adaptativa, el sistema inmunológico responde al patógeno invasor permitiendo que clones de linfocitos llamados células B y T se expandan, de modo que haya más presentes después de la infección. Así es también como funcionan las vacunas, impulsando la expansión de las células T y B específicas de antígenos de forma controlada y segura, dejando al sistema inmunológico preparado para una respuesta rápida en caso de que se produzca una infección más adelante. El

propio término “inmunidad” se refiere a esta capacidad de adaptación, proveniente de la palabra latina “immunis”, que significa “exento” de una mayor infección.

En esta revisión, describimos las principales características de la inmunidad innata descubiertas en los últimos 50 años, pensando en un público general. También especulamos sobre si la focalización de estos procesos conducirá a mayores avances terapéuticos. En muchos sentidos, este campo está todavía en sus inicios y tenemos mucho que aprender sobre las complejidades de la regulación dentro de estas vías, particularmente la regulación epigenética. Es posible que aún se descubran componentes adicionales críticos para la inmunidad innata, y todavía tenemos que modular el poder de la inmunidad innata para el desarrollo de vacunas y terapias más

efectivas para enfermedades infecciosas y autoinmunes.

Ahora sabemos que la defensa del cuerpo contra los patógenos involucra muchas células y factores además de los linfocitos, y estos generalmente se han agrupado bajo el término "inmunidad innata". Sin embargo, los llamados procesos innatos pueden generar un tipo distinto de memoria en las células mieloides que es en gran medida epigenética. A esto se le ha llamado "inmunidad entrenada" para distinguir la memoria de las células mieloides de la memoria genuina de los linfocitos (ver Figura 1). Esto nos ha obligado a reconocer que todos los glóbulos blancos, conocidos generalmente como leucocitos, desempeñan funciones en las respuestas inmunitarias: los linfocitos conducen la inmunidad adaptativa y las células mieloides conducen la inmunidad

innata. La aparente simplificación excesiva de los términos refleja el hecho de que allá por 1974, los componentes de la inmunidad innata parecían toscos y no especializados. A diferencia de la especificidad que se estaba haciendo evidente en los anticuerpos y luego en los receptores de células T, los factores inmunes innatos tenían efectos protectores mucho más amplios y no eran específicos de un patógeno o antígeno específico. Implicaban aspectos como la función de barrera de la piel y los epitelios en las mucosas (que impiden que muchos tipos de microbios penetren en los tejidos) y sustancias como el moco para atrapar organismos invasores, la lisozima en los líquidos para descomponer las bacterias y la acidez del estómago. El componente más sofisticado de la inmunidad innata en el radar en la década de 1970 fue el complemento, una serie de proteínas/enzimas activadas en

respuesta a bacterias o a un complejo antígeno/anticuerpo, que conduce a la lisis de las bacterias.

## **Memoria inmune innata**

La memoria inmune innata es un fenómeno en el que el sistema inmunológico innato parece mantener un tipo de memoria limitada durante un período de tiempo definido. A diferencia de la memoria inmune adaptativa, que normalmente puede durar toda la vida del organismo, la memoria innata dura más, del orden de meses a un año . Diferentes estímulos, por ejemplo,  $\beta$ -glucanos y LPS, inducen diferentes programas de entrenamiento en las células mieloides, que se inducen a través de cambios epigenéticos en lugar de la recombinación de genes observada en las células inmunes adaptativas. El concepto de inmunidad entrenada explica en cierta medida

cómo vacunas como el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), diseñado contra la tuberculosis, pueden proporcionar una cobertura más amplia a un huésped contra una variedad de microbios infecciosos, incluidos los virus. Se ha demostrado que la vacuna BCG brinda protección contra la candidiasis letal en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) que carecen de un sistema inmunológico adaptativo, lo que destaca la importancia de que este tipo de memoria se produzca dentro del brazo innato del sistema inmunológico. Muchos estudios indican que los monocitos y los macrófagos desempeñan funciones clave a la hora de impulsar una respuesta en estudios con ratones, y la respuesta se produce en las células progenitoras de la médula ósea, lo que da como resultado a una respuesta central además de las células que circulan en la periferia. Se cree que la arquitectura 3D de las células, la

reprogramación epigenética, incluidas las marcas H3K4me1 en los potenciadores, las marcas H3K4me3 en los promotores y la expresión inducida de lncRNA, contribuyen a los procesos de de una respuesta. La alteración del metabolismo también influye, con un aumento de la glucólisis aeróbica presente durante la respuesta a  $\beta$ -glucanos. Diferentes ligandos inducen diferentes metabolitos, siendo los glucanos los que inducen el fumarato y los LPS los que inducen el succinato. Cada uno puede influir en las señales generales inducidas durante una respuesta inmune. Muchas cosas pueden influir en una respuesta inmune, desde la dieta hasta la exposición ambiental y patológica. Queda mucho trabajo por hacer para desentrañar los mecanismos moleculares exactos que rigen la respuesta inmune para poder obtener conocimientos clínicamente impactantes

sobre cómo aprovechar estas vías para obtener beneficios terapéuticos.

Si bien el complemento tiene raíces que se remontan a los inicios del campo de la inmunidad innata, ha habido un resurgimiento del interés en los últimos años. Hay tres vías distintas del sistema del complemento: la vía clásica, la alternativa y la de lectinas. Los componentes del sistema del complemento son producidos por el hígado y participan en la detección de patógenos transmitidos por la sangre, la activación de la inflamación y la eliminación de patógenos. Recientemente, la descripción del llamado "complosoma" ha vuelto a poner de relieve las funciones básicas del sistema del complemento. El complosoma representa componentes intracelulares del sistema del complemento que participan básicamente en todos los procesos fisiológicos dentro de las células del

sistema inmunológico, incluido el metabolismo, la supervivencia celular y la regulación genética. Por ejemplo, la expresión intrínseca de C3 y C5 en monocitos y macrófagos está implicada en la producción de interleucina (IL)-1 $\beta$ . Tan solo el año pasado se publicaron dos estudios en Cell que proporcionan nuevos conocimientos sobre este sistema. . El primer estudio de Desai et al. muestra cómo el componente C5a del complemento desempeña funciones críticas en el impulso de la supervivencia de los fagocitos y las funciones efectoras durante las infecciones por hongos. El segundo estudio de Wu et al. Implica al complemento como un regulador clave de la salud intestinal. Muestran que las células del intestino producen localmente el componente C3 del complemento, que proporciona protección contra los microbios invasores al mismo tiempo que salva a los microbios comensales y garantiza un intestino sano. El sistema

del complemento se descubrió hace más de un siglo y todavía apenas estamos aprendiendo sobre sus propiedades reguladoras. Este trabajo enfatiza la importancia de evaluar, reevaluar y poner en contexto el panorama más amplio de lo que sabemos y apreciar lo que aún tenemos que aprender sobre las complejidades del sistema inmunológico innato.

En los primeros días de la inmunidad innata, los biólogos interesados en la inflamación comenzaron a revelar otros componentes y procesos complejos más allá del sistema del complemento. Se había definido el papel de los neutrófilos en la defensa del huésped, incluida una descripción del estallido respiratorio impulsado por la nicotina y adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa que conduce a la producción de peróxido de hidrógeno que es bactericida. A partir de la década de

1980, se describió una gran cantidad de moléculas mensajeras intercelulares llamadas citocinas, incluidas las citocinas proinflamatorias IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF), que se demostró que impulsan un profundo aumento en la expresión de genes inflamatorios en las células diana a través de la activación de factores de transcripción como el factor nuclear (NF)- $\kappa$ B. Se demostró que las citocinas inducen y controlan procesos fisiológicos como la fiebre y la vasodilatación, así como procesos como la adhesión y migración de leucocitos. Los nombres de las citoquinas son generalmente descriptivos: el nombre IL significa inter para "entre" y leucina se refiere a leucocito, seguido de un número para designar a cada mensajero. Las quimiocinas, que son citocinas quimiotácticas que atraen células inmunitarias a los sitios de infección, se denominan de manera similar estandarizada y numerada. Es

importante destacar que se descubrió que las citocinas son un vínculo clave entre las células inmunes innatas, como los macrófagos y las células dendríticas, y las células adaptativas, y los mensajes de las células mieloides impulsan tanto la diferenciación como las funciones efectoras antipatógenas de subconjuntos particulares de células T.

Una verdadera “revolución de la inmunidad innata” comenzó alrededor de 1989, cuando Charles Janeway planteó la hipótesis de la existencia de lo que denominó “patrones de receptores de reconocimiento” (PRR), definidos como proteínas receptoras que reconocen “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMP), esencialmente un sistema mediante el cual las proteínas del organismo huésped pueden detectar clases de moléculas que normalmente no están presentes y, por lo tanto, son indicativas de una infección. Los términos PRR y PAMP ahora están firmemente

arraigados en el léxico de inmunología y se refieren a una gran variedad de receptores del huésped y factores asociados a patógenos. En el artículo que escribió en 1989, Janeway utilizó la frase “acercándose a la asíntota”, en la que decía que, si los inmunólogos solo se preocuparan por la inmunidad adaptativa, su conocimiento del sistema inmunológico alcanzaría una asíntota o límite. Esto actuó como una especie de grito de guerra para los inmunólogos, muchos de los cuales pasaron a estudiar la inmunidad innata, buscando PRR y cómo podrían funcionar. Janeway también afirmó que los inmunólogos no tenían idea de cómo funcionaban los adjuvantes, el “pequeño secreto sucio” necesario para que las vacunas produzcan sus efectos. Se sabía desde hacía décadas que la simple inyección de una proteína antigénica en un animal para generar un anticuerpo no provocaba una respuesta inmune fuerte.

Cosas como el adyuvante completo de Freund (micobacterias muertas por calor en aceite de parafina) o el alumbre (hidróxido de aluminio) debían combinarse con el antígeno para obtener una respuesta fuerte, y nadie sabía por qué. La identificación de PRR y PAMP comenzó a aclarar cómo los componentes microbianos de los adyuvantes podrían estimular las respuestas inmunitarias. Pero, ¿cómo es que los adyuvantes no microbianos como el alumbre tuvieron efectos similares?

La respuesta involucra la idea promovida por la inmunóloga pionera Polly Matzinger, quien postuló que a lo que realmente responde el sistema inmunológico es al peligro. Esta fue una desviación revolucionaria y algo controvertida de la visión tradicional de que el sistema inmunológico existe exclusivamente para discriminar lo "yo(propio)" de lo "no-yo(

extraño/foráneo)". Los PRR resultaron ser sensores de peligro, con "peligro" en forma de productos microbianos (es decir, PAMP) o productos de tejido dañado, que los biólogos de la inflamación habían estado estudiando durante décadas. Estos pasaron a denominarse patrones moleculares asociados a peligro/daño (DAMP), y hoy en día, los PAMP, DAMP y otras clases similares de moléculas que sirven como ligandos para los receptores inmunes innatos representan un concepto central en la inmunidad.

Por lo tanto, en la década de 1990, se preparó el escenario para un avance importante en inmunología con la descripción de múltiples PRR, comenzando con los receptores tipo Toll (TLR), lo que a su vez condujo al descubrimiento de los receptores tipo NOD (NLR), receptores de lectina tipo C (CLR), receptores tipo RIG-I (RLR), receptores tipo AIM2 (ALR) y GMP-AMP

cíclico (cGAMP) sintasa (cGAS), entre otros (Figuras 1 y 2). Se demostró que algunos impulsan múltiples procesos antimicrobianos contra bacterias, virus, hongos y parásitos, incluida la promoción del importante proceso de presentación de antígenos por parte de las células mieloides a los linfocitos, proporcionando así el vínculo entre las ramas "no específicas" y "específicas" de la respuesta inmune.

Aunque la activación transitoria de estas cascadas de señalización es fundamental para la protección contra la infección, cualquier activación persistente de estas vías puede ser perjudicial y está asociada con enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. Los avances logrados en la comprensión de los actores moleculares y celulares de la inmunología han llevado a su vez a

avances clínicos sustanciales, en particular en la selección de citocinas en una variedad de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, con muchos millones de pacientes beneficiándose en enfermedades comunes como la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y dermatitis atópica.

## **Familias de PRR**

Los PRR están codificados dentro del genoma, lo que la diferencia de los receptores de linfocitos que sufren recombinación somática. Estos receptores codificados en la línea germinal reconocen componentes conservados críticos y únicos para los microbios, como los componentes de las paredes celulares bacterianas y fúngicas, lo que permite la discriminación entre categorías propias y de patógenos, así como el daño celular. Una vez que

estos receptores se activan, inician vías de señalización complejas que resultan en la producción de citoquinas proinflamatorias y genes antivirales. Estas señales también desencadenan la maduración de las células dendríticas, inducen moléculas coestimuladoras y aumentan la presentación de antígenos. Esto permite que el sistema inmunológico innato active y dé forma directamente a las respuestas inmunes adaptativas posteriores. Los PRR se expresan en varias ubicaciones subcelulares y, por lo tanto, transmiten información sobre si un estímulo proviene de la superficie celular, dentro de los compartimentos intracelulares, dentro del citosol o del núcleo. También pueden secretarse en fluidos corporales y cumplir funciones intercelulares. Las células del sistema inmunológico innato, como los macrófagos y las células dendríticas, experimentan cambios dramáticos como resultado de la activación de sus PRR, y

cada vez se comprende más que las células no mieloides, como las células epiteliales y endoteliales, responden a los PAMP y DAMP de maneras que se relacionan para albergar la defensa. Las células que expresan PRR maduran y producen citoquinas; están involucrados en la fagocitosis y desencadenan una gran cantidad de vías de muerte celular, lo que afecta otras ramas de la respuesta inmune, incluida la opsonización, la activación del complemento y la activación inmune adaptativa. Consulte la Figura 2 para obtener una descripción de la diversidad evolutiva de las respuestas inmunes innatas. Aquí, nos centraremos en tres categorías amplias de PRR, que cubren el recorrido del reconocimiento desde la superficie celular hasta el citosol y que aportaron un gran conocimiento sobre la inmunidad innata en los últimos 50 años.

## Diversidad evolutiva de la inmunidad innata.

La comparación de los procesos inmunes innatos entre especies animales ha revelado algunas similitudes y diferencias interesantes que continúan proporcionando información sobre la diversidad evolutiva de la inmunidad innata. El erizo de mar tiene un enorme repertorio de receptores innatos, incluidos 222 TLR y 203 NLR. Su repertorio de señalización es igualmente amplio, con 58 proteínas tipo adaptador TIR, 36 proteínas TRAF y 541 proteínas que contienen dominio de muerte (participan en la inducción de muerte de la célula). Probablemente esto se deba a que el erizo de mar carece de inmunidad adaptativa y, por lo tanto, tiene un repertorio innato ampliado para garantizar una diversidad adecuada para hacer frente a los microbios infecciosos que podrían infectarlo. Lo

mismo puede decirse de las plantas; por ejemplo, *Arabidopsis* tiene cientos de TLR y NLR. La vía cGAMP/STING resulta estar conservada incluso en bacterias, donde proporciona defensa contra los bacteriófagos. Los murciélagos tienen un NLRP3 diferente con un dominio LRR alterado, lo que lleva a un inflamasoma NLRP3 menos activo. Esta podría ser una de las razones por las que los murciélagos pueden tolerar virus que de otro modo serían patógenos para los humanos. Finalmente, los caballos tienen TLR4 que pueden reconocer un tipo de LPS de *Rhodobacter sphaeroides*, que infecta a los caballos. Ese tipo de LPS es un antagonista del TLR4 humano. Esto permite a los caballos generar una respuesta inmune adecuada a esa bacteria en particular.

## **TLR**

Los TLR son glicoproteínas transmembrana de tipo 1 y se

caracterizan estructuralmente por los motivos de repetición extracelular rica en leucina (LRR) necesarios para la unión del ligando y el dominio de homología de resistencia al receptor citoplasmático intracelular Toll-IL-1 (IL-1R) (TIR) necesario para la unión del ligando... Hasta la fecha, hay 10 TLR identificados en el genoma humano (TLR1-10) y 13 en ratones (TLR1-13), aunque TLR10 no es funcional en el ratón debido a la presencia de un codón de stop en la secuencia. Cada TLR es activado por PAMP únicos. Los TLR1, 2, 4 y 5 están localizados en la superficie celular, mientras que los TLR3, 7, 8 y 9, que desempeñan funciones en la detección de ácidos nucleicos(RNA y/o DNA), se encuentran en los compartimentos intracelulares.

Para comenzar a describir el descubrimiento de esta familia de receptores en humanos y ratones, primero tenemos que cubrir los primeros

trabajos sobre la IL-1R tipo 1 (IL-1R1) y el descubrimiento inicial de la proteína Toll en la mosca de la fruta *Drosophila*. En la década de 1980, varios laboratorios caracterizaron las funciones de la citocina proinflamatoria pleiotrópica IL-1 como un regulador crítico de la activación de las células T, un inductor de fiebre además de la respuesta de fase aguda, que implica la inducción de proteínas como la proteína C reactiva en el hígado. El gen que codifica el receptor de IL-1, IL-1R1, se clonó por primera vez en 1988, pero, curiosamente, la secuencia predicha no contenía ningún motivo reconocible que indicara su mecanismo de acción. Eso fue hasta 1991, cuando se demostró que la proteína Toll en *D. melanogaster* tenía un dominio citosólico homólogo al IL-1R (ahora denominado dominio TIR). Toll se identificó por primera vez como involucrado en la polaridad dorso-ventral de la mosca (revisado en Belvin y

Anderson). Curiosamente, un patrón que hemos visto surgir a lo largo del tiempo es que las proteínas tienen una "doble función" y pueden desempeñar funciones cruciales en los procesos de desarrollo además de los procesos dentro del sistema inmunológico, al menos en *Drosophila*. El receptor Toll de *Drosophila* se une al ligando Spätzle, enviando señales a través de una proteína adaptadora llamada Tube, lo que resulta en la activación de la quinasa Pelle y la posterior activación del miembro de la familia del factor de transcripción NF- $\kappa$ B Dorsal, que es inhibido por la proteína Cactus. Mientras tanto, en 1994, Barbara Baker y sus colegas informaron sobre la proteína N en las plantas de tabaco, que confería resistencia al virus del mosaico del tabaco. Fue Barbara Baker quien acuñó el término dominio "TIR", dada la homología entre Toll; IL-1R1; y proteína N, una proteína resistente a

enfermedades. Luego se descubrió que todos estos componentes de señalización tenían homólogos dentro del sistema de los mamíferos. Cuando se generaron mutantes con pérdida de función de Toll en la mosca, los investigadores se sorprendieron al descubrir que estas moscas eran muy susceptibles a las infecciones por hongos, pero resistentes a las infecciones por bacterias gramnegativas. Se descubrió que la activación de la vía Toll por infección fúngica inducía la producción del péptido antimicrobiano drosomicina aguas abajo del factor de inmunidad de *Drosophila* (DIF), miembro de la familia NF- $\kappa$ B, mientras que la diptericina es el péptido antimicrobiano producido en moscas en respuesta a infección por bacterias gramnegativas, que envía señales a través de la vía de inmunodeficiencia (IMD).

El análisis bioinformático reveló más proteínas de mamíferos con dominios TIR, lo que llevó a la descripción de la familia TLR, que tiene todos dominios TIR pero, a diferencia de IL-1R1, que tiene dominios de inmunoglobulina, tiene LRR. TLR4 fue el primero en ser identificado como un homólogo de Toll en mamíferos. Medzhitov et al. fueron los primeros en demostrar que una forma activa de TLR4 era capaz de inducir la expresión de la molécula coestimuladora B7 (grupo de diferenciación 80 [CD80]), un hallazgo fundamental ya que proporcionaba un vínculo con la activación de las células T a partir de un receptor del sistema inmune innato. Después de este trabajo, los modelos genéticos de ratón identificaron a TLR4 como el receptor crítico responsable del producto bacteriano gramnegativo lipopolisacárido (LPS) e impulsor de la sepsis. En la década de 1960, se había producido una mutación espontánea en

la colonia de ratones C3H/HeJ en el Laboratorio Jackson, volviendo a los ratones resistentes a la toxicidad del LPS. Fue el trabajo del laboratorio Beutler el que rastreó la mutación sin sentido hasta el exón 3 del gen TLR4 (anteriormente denominado gen Lpsd). Jules Hoffmann y Bruce Beutler recibieron el Premio Nobel de Medicina en 2011 por su trabajo en el descubrimiento de Toll como sensor innato en moscas y TLR4 como receptor de LPS en ratones, respectivamente. En 1999, el laboratorio de Akira desarrolló TLR4 deficiente o ratones knockout (KO) y demostraron que no respondían al LPS, lo que confirma nuevamente que, de hecho, TLR4 es el receptor de señalización del LPS. Sin embargo, un aspecto importante de la letalidad del LPS fue el descubrimiento de que el LPS podría inducir la caspasa-11 y promover un tipo de muerte celular llamada piroptosis a través de la caspasa-1 (que se analiza

más adelante). Luego se demostró que el LPS se une a la caspasa-11 y activa este proceso, que de hecho es clave para la letalidad del LPS. Es importante destacar que las dosis bajas de poli I:C pudieron evitar el requisito de TLR4 para la letalidad del LPS en ratones. El principal efecto de TLR4, por tanto, en ratones con respecto a la letalidad es inducir caspasa-11, que media el efecto del LPS.

## **Señalización TLR**

Los miembros de la familia TLR envían señales a través de vías de intersección similares, y debido a que TLR4 representa el miembro de la familia mejor estudiado, será nuestro enfoque aquí. TLR4 se compone de secuencias LRR en el extremo N extracelular y el dominio de señalización TIR que se encuentra dentro de la membrana celular y forma la plataforma para las cascadas de señalización posteriores. No opera solo en el reconocimiento de

LPS, sino que funciona con varios correceptores, incluida la proteína de unión a LPS (LBP), que se une a LPS en micelas, permitiendo que el correceptor CD14 interactúe (revisado en Pålsson-McDermott y O'Neill). CD14 aumenta la sensibilidad al LPS en más de 1000 veces y forma un complejo con MD2 y TLR4 en la superficie celular. Cinco de las 6 cadenas lipídicas dentro del LPS están enterradas dentro de la bolsa hidrófoba de MD2, que une el complejo dimerizado para formar la estructura "m", resuelta mediante cristalografía en 2009 por Park et al. Estos cambios conformacionales que ocurren una vez que se une el LPS inician la cascada de señalización descendente dentro de la célula.

TLR4 tiene la señalización descendente más complicada de todos los TLR, ya que tiene la capacidad de interactuar con múltiples proteínas adaptadoras. En

1997, se demostró que la proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88) envía señales aguas abajo de IL-1R1 para activar NF- $\kappa$ B. Tiene un dominio TIR y señales a través de interacción homotípica con los dominios TIR en TLR. En el caso de la señalización de TLR4, MyD88 funciona junto con la proteína similar al adaptador MyD88 (MAL; también conocida como proteína que contiene el dominio TIR, TIRAP) para impulsar NF- $\kappa$ B. MyD88 también contiene un dominio de muerte, que media en sus interacciones con la quinasa-4 activada por IL-1R (IRAK4), que luego activa IRAK1 y 2 mediante autofosforilación. El factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF6) es una ubiquitina ligasa reclutada en el complejo e inicia la formación de cadenas de ubiquitina K63, formando andamios para el reclutamiento de la quinasa 1 activada

por el factor de crecimiento transformante (TGF)  $\beta$  (TAK1) y las proteínas de unión a TAK (TAB2 y 3). A continuación, el factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en el inhibidor de las células B, el complejo alfa ( $I\kappa B\alpha$ ) quinasa, se activa mediante fosforilación y sufre ubiquitinación y degradación ligadas a K48, liberando NF- $\kappa$ B para translocarse al núcleo y activar genes proinflamatorios. Aunque la mayoría de los TLR utilizan una vía de señalización similar dependiente de MyD88, el TLR4 es único porque también interactúa en paralelo con las proteínas adaptadoras que contienen el dominio TIR, el interferón inductor de adaptador (IFN) -  $\beta$  (TRIF) y la molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM). Las señales posteriores incluyen TRAF3, que recluta el inhibidor de la quinasa de unión al factor nuclear kappa-B épsilon-

IKK $\epsilon$ /TANK (TBK1), que luego fosforila y activa el factor regulador de IFN 3 (IRF3). Este, a su vez, se desplaza al núcleo, donde induce la producción de proteínas antivirales, incluidos los IFN de tipo I. Estos complejos de orden superior que se forman aguas abajo de las interacciones de la proteína adaptadora a veces se denominan complejos "mididosoma" y "trifosoma", que actúan como centros organizadores supramoleculares (SMOC), promoviendo estos eventos de señalización. Si bien la señalización de MyD88 ocurre en la membrana plasmática, la activación del trifosoma requiere endocitosis del complejo receptor y posterior activación desde el compartimento endosómico de la célula. Se ha demostrado que la activación de TLR4 impulsa cambios metabólicos profundos en los macrófagos, mejorando la glucólisis y promoviendo lo que se denomina "efecto Warburg", que

significa un cambio hacia la glucólisis aeróbica y un cambio en el metabolismo mitocondrial. Esto es fundamental para la respuesta de los macrófagos al LPS, ya que la inhibición de la glucólisis disminuye la producción de la citoquina proinflamatoria clave IL-1 $\beta$ . Este proceso requiere la dimerización de la enzima glucolítica piruvato quinasa isoenzima M2 (PKM2), que se transloca al núcleo, promoviendo la expresión de genes dependientes de HIF-1 $\alpha$ , incluidos aquellos que codifican enzimas en la glucólisis pero también la propia IL-1 $\beta$ . Se produce un profundo cableado metabólico en los macrófagos activados por LPS con la acumulación del succinato intermedio del ciclo de Krebs. Se ha demostrado que este, a su vez, es oxidado por la enzima succinato deshidrogenasa (SDH) del ciclo de Krebs, lo que conduce al transporte inverso de electrones a través del

complejo I en las mitocondrias, impulsando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y promoviendo aún más el factor inducible por hipoxia activación 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ). También se ha demostrado que el LPS aumenta la producción de fumarato mediante la represión de la enzima fumarato hidratasa del ciclo de Krebs. Esto altera las mitocondrias a través de un aumento en el potencial de membrana mitocondrial, lo que lleva a la liberación de RNA bicatenario mitocondrial (dsRNA), que es detectado por los sensores de RNA gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) y la proteína asociada a la diferenciación del melanoma 5 (MDA-5), promoviendo la expresión de IFN- $\beta$ . Finalmente, también se ha demostrado que el LPS aumenta la expresión de la enzima aconitato descarboxilasa-1, codificada por el gen Irg-1.

Esto convierte el acónitato en itaconato, que tiene una amplia gama de efectos antiinflamatorios y actúa para limitar la actividad de los macrófagos inflamatorios. Estos estudios contribuyeron al campo del inmunometabolismo, que comenzó a surgir en serio a partir de 2013 (revisado en Day y O'Neill y Peace et al.). Es necesario seguir trabajando sobre las complejidades del inmunometabolismo en la inmunidad innata. Toda una multitud de metabolitos está cambiando dinámicamente, y estamos sólo en el comienzo del esfuerzo por determinar su papel en la regulación de las funciones efectoras de las células inmunitarias.

Todos estos descubrimientos se produjeron en un período de aproximadamente 20 años y son un triunfo de la inmunología molecular. Si bien muchos de nosotros en el campo

todavía nos rascábamos la cabeza al considerar las complejidades emergentes de los TLR, otros PRR entraron en escena y ampliaron aún más la visión.

## **Descubrimiento del inflammasoma**

La segunda área dentro de la inmunidad innata que ha experimentado un frenesí de actividad durante los últimos 20 años tiene que ver con los inflamasomas. "Inflamasoma" es un término para un complejo multiproteico que involucra uno de varios PRR que se forma en el citosol y desempeña funciones críticas en la activación de las citoquinas IL-1 $\beta$  e IL-18, así como en el procesamiento de proteínas de la familia gasdermina que median un tipo inflamatorio de muerte celular llamada piroptosis. Los sensores NLR que componen el inflammasoma responden a PAMP y DAMP. Aquí, brindamos una breve descripción

general de este campo y, para una descripción más detallada, lo dirigimos a las referencias bibliográficas indicadas abajo.

Una de las familias de PRR dominantes es la familia de proteínas que contienen LRR (NLR) del dominio de unión a nucleótidos (NBD). Estos vienen en dos tipos: aquellos que contienen un dominio pirina (PYD) en el extremo N, denominados NLRP, o aquellos que contienen un dominio CARD (CYD) en el extremo N, denominados NLRC. La activación de los inflamasomas conduce a la escisión proteolítica de la procaspasa-1 en su forma activada catalíticamente. La caspasa-1 procesa las proformas de IL-1 $\beta$  e IL-18 en sus formas activas, que se liberan a través de los poros formados en la célula por gasdermin D. La formación del poro de gasdermin D también provoca una forma especializada de muerte celular denominada piroptosis, que se asocia

con inflamación y activación posterior de células inmunes adaptativas (Figura 2). Hay varios miembros adicionales de la familia gasdermin, todos los cuales muestran patrones de expresión celulares y tisulares específicos con roles emergentes en la salud y las enfermedades humanas. Todas las gasderminas forman poros, pero los mecanismos exactos que impulsan su activación aún están bajo investigación (revisado en Broz et al.).

### Inflamasoma NLRP3

NLRP3 representa el inflamasoma mejor estudiado, con una amplia gama de procesos activadores que incluyen flujos de iones (eflujo de  $K^+$  y flujo de  $Ca^{2+}$ ); cambios metabólicos (mitocondrias y disfunción lisosómica, síntesis de ácidos grasos y estrés hiperosmótico); e incluso ácidos nucleicos (dsDNA, RNA viral y DNA oxidado). No está claro cómo tantas moléculas diferentes pueden

activar un solo sensor y sigue siendo un foco de intensa investigación. La activación del inflamasoma NLRP3 se produce en dos pasos. El paso 1 implica la regulación positiva de los componentes de la vía, generalmente a través de la activación de NF- $\kappa$ B, y la señal 2 implica la activación directa del sensor posterior. El requisito para el cebado difiere entre los tipos de células y los inflamasomas específicos. Si bien NLRP3 es ventajoso para el huésped en la respuesta a infecciones bacterianas y virales y a una variedad de estímulos nocivos, vale la pena señalar que la activación excesiva de esta vía se ha asociado con una serie de afecciones inflamatorias, incluido el síndrome de fiebre periódica asociada a criopirina (CAPS), que son hereditarios e implican mutaciones activadoras en NLRP3.

## **Detección de ácido nucleico.**

Otro avance quizás inesperado en la inmunidad innata fue el descubrimiento de sensores de DNA, que provocan la inmunidad innata. Por lo tanto, el DNA pasó de ser no sólo la molécula de información de la vida sino también un impulsor clave de la inmunidad y la inflamación, especialmente si aparecía en el lugar equivocado fuera del núcleo. O, para usar la frase de una figura central en el campo de la inmunidad innata, Vishva Dixit, si "violara la santidad del citosol". De hecho, allá por 1928, incluso antes de que se demostrara que el DNA era el material genético, el científico Frederick Griffith demostró un famoso "principio transformador" que activaba el sistema inmunológico, que más tarde resultó ser DNA. La razón por la que no respondemos a nuestro propio DNA es que está encerrado dentro de las paredes protectoras del núcleo o las mitocondrias y, por lo tanto, está oculto

a los PRR. Ahora sabemos que este proceso es propenso a errores y que el escape del DNA propio al citosol está asociado con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES). Desde mediados de la década de 2000, hubo un gran impulso para identificar y caracterizar los principales actores involucrados en la detección directa del DNA dentro del citoplasma. Se demostró que TLR9, que se localiza en los endosomas, es un receptor del DNA CpG, común en las bacterias. AIM2 (Ausente en el melanoma 2 ) se identificó como un sensor de DNA capaz de unirse directamente al DNA e inducir la formación de un inflamasoma que conduce a la liberación de IL-1 e IL-18. Sin embargo, se sabía menos sobre cómo el DNA que se detectó conducía a la producción de IFN tipo 1. Se demostró que varios receptores de DNA potenciales desempeñan algún papel,

incluidos IFI16, helicasas de caja DEAD (llamadas así por el motivo D-E-A-D [asp-glu-ala-asp]) y HNRNPA2B1. A partir de los primeros estudios, quedó claro que STING desempeñaba un papel clave en esta vía y, al principio, se consideró no solo el adaptador sino potencialmente el sensor directo. Sin embargo, el campo avanzó rápidamente con el descubrimiento de los dinucleótidos cíclicos y el importante papel del estimulador adaptador de genes de interferón (STING) en la regulación de esta vía.

cGAS es un sensor de DNA citosólico que activa los IFN tipo I mediante la producción del segundo mensajero cGAMP, que activa el adaptador STING. El cGAS está presente en el citosol en condiciones fisiológicas en estado autoinhibido. Una vez que cGAS se une al DNA, sufre cambios conformacionales que conducen a la producción de cGAMP a partir de las reservas celulares

de ATP y GTP. cGAMP luego funciona como un segundo mensajero para unirse y activar STING. Se sabía que STING se unía y respondía a segundos mensajeros bacterianos, pero cGAMP fue el primer ejemplo de un segundo mensajero derivado del huésped que activa esta vía. STING activa la quinasa TBK1, que fosforila el factor de transcripción IRF3, lo que lleva a su translocación al núcleo y la posterior activación de los IFN tipo 1. STING también puede activar NF- $\kappa$ B, lo que lleva a la producción de citocinas proinflamatorias.

Los principales receptores que reconocen el RNA dentro del citosol son RIG-I y MDA-5 (Figura 2). Estos receptores localizados citosólicamente son importantes en el reconocimiento de RNA monocatenario (ssRNA) y doblecatenario (dsRNA), respectivamente. Curiosamente, nuestro propio RNA

contiene modificaciones, incluidos cambios de adenosina a inosina (ediciones A a I), lo que ayuda a proteger nuestro propio RNA de activar estos receptores. Estos receptores desempeñan funciones clave en la protección contra infecciones virales por RNA, incluidas la influenza, la hepatitis y el virus del Nilo Occidental (revisado en Kato y Fujita). RIG-I puede reconocer estructuras clave en el RNA, incluido 5'ppp-, mientras que MDA-5 favorece el RNAbc largo. Cuando los receptores se activan, dan como resultado una inducción robusta de IFN tipo I (Figura 2).

Cómo la activación de las vías inmunes innatas controla la inmunidad adaptativa

Para muchos inmunólogos, la característica más importante de la inmunidad innata era cómo promueve la inmunidad adaptativa, y el

descubrimiento de esa conexión es quizás el hallazgo más importante en inmunología de los últimos 50 años. La segunda mitad del Premio Nobel de Medicina de 2011 fue otorgada al Dr. Ralph Steinman por su descubrimiento, hace casi exactamente 50 años, de las células dendríticas. Las células dendríticas (CD) a menudo se denominan células presentadoras de antígenos profesionales, ya que son fundamentales para capturar antígenos de sitios de tejido en todo el cuerpo y presentarlos a las células T dentro de los ganglios linfáticos especializados del sistema inmunológico. Las células dendríticas residen en la periferia y expresan altos niveles de PRR inmunes innatos. Una vez activadas, las células dendríticas experimentan una maduración que implica una mayor expresión de citocinas proinflamatorias, receptores de quimiocinas migratorias y una regulación positiva de proteínas de

superficie que interactúan con las células T y activan respuestas inmunitarias adaptativas posteriores. El papel crítico de la vía de señalización de TLR en la maduración de las CD se demostró cuando las CD de ratones deficientes en MyD88 no lograron madurar. Sin esa proteína adaptadora crítica utilizada por la mayoría de los TLR, solo la estimulación a través del adaptador TRIF alternativo aguas abajo de TLR4 podría activar la función de presentación de antígenos de los CD. Además, los primeros trabajos realizados con ratones con deficiencia de MyD88 resaltaron la importancia de la vía de señalización de TLR para impulsar las respuestas inflamatorias de las células T en particular, ya que los subtipos de células T menos inflamatorias y las células B conservaron la mayoría de las funciones en ausencia de la mayor parte de la señalización de TLR. Las células dendríticas no son un tipo unicelular y,

en los últimos años, se han caracterizado muchos subtipos de CD, incluidas aquellas que residen en tejidos dentro de cada órgano (revisado en Iwasaki y Medzhitov). Las CD interactúan con las células T citotóxicas (CTL) para la eliminación de patógenos virales y tumores. Los patógenos intracelulares y los protozoos son tratados por los CTL y Th1 (subtipo tipo 1) de células T, mientras que las células Th17 (subconjunto tipo 3) desempeñan un papel fundamental en el control de los patógenos extracelulares. Para una discusión más profunda sobre las CD y la inmunidad adaptativa, lo remitimos a los capítulos 2 y 3 del libro

**Descubrimiento de las Células Linfoides Innatas( ILC)**

Los miembros de la familia de células linfoides innatas se describieron por primera vez a mediados de la década de 1970, pero la nomenclatura utilizada hoy no se propuso hasta 2013. Las células linfoides innatas (ILC) desempeñan funciones clave en la regulación de las respuestas inmunitarias innatas. Las ILC actúan como contrapartes innatas de las células T, y los subtipos funcionales de estas células aparentemente reflejan los subtipos funcionales de las células T, pero sin el receptor de células T específico de antígeno. Los miembros fundadores de la familia ILC, las células asesinas naturales (NK), actúan de manera similar a los CTL CD8+, mientras que las ILC1 son similares a Th1, las ILC2 son similares a Th2 y las ILC3 son similares a los subtipos de células T tipo 3 (TH17, TH22). Las células NK fueron nombradas por primera vez en 1975 y demostraron ser importantes en las respuestas tempranas

a las infecciones virales. Las ILC generalmente funcionan dentro de los tejidos mucosos, donde normalmente están presentes en cantidades bajas y participan en la activación de la inflamación, la remodelación de tejidos, el control metabólico y la influencia en las respuestas inmunes adaptativas. Para una revisión en profundidad de la literatura sobre la ILC, recomendamos ver las referencias bibliográficas al final y el capítulo 3 del libro.

## Controles sobre la inmunidad innata

Otra área muy fructífera en los últimos 50 años ha sido la elucidación de múltiples controles sobre las vías inmunes innatas. La activación transitoria de las complejas cascadas de señalización aguas abajo de los PRR es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis. Por lo tanto, era importante comprender los actores clave

involucrados en el control del momento de estas cascadas inmunes. Como todos los aspectos de la respuesta inmune, existen capas de regulación que contribuyen a la sincronización exquisita observada en las células inmunes innatas. La velocidad del recambio de proteínas es una simple capa de regulación. Por ejemplo, el factor de transcripción p65 es retenido en el citoplasma por I $\kappa$ B y solo viaja al núcleo después de la activación de los PRR. Después de la estimulación, I $\kappa$ B sufre fosforilación y posterior degradación dentro del proteosoma 28S. Sin embargo, el recambio de I $\kappa$ B es rápido ya que él mismo es inducido por NF- $\kappa$ B y, por lo tanto, una vez que se produce I $\kappa$ B, retoma su función de retener p65 dentro del citoplasma, lo que contribuye a la naturaleza transitoria de la respuesta.

Se han identificado muchos procesos que desempeñan funciones en diversas etapas de la respuesta inmune innata. Aquí nos centraremos en dos controladores clave: (1) A20 y ubiquitinación y (2) RNA no codificantes, los cuales han visto un extenso conjunto de hallazgos en el últimos 20 años.

A20 y control de la ubiquitinación.

A20 (también conocida como TNFAIP3) es una proteína modificadora de ubiquitina expresada universalmente que a su vez se induce en sentido descendente de la señalización de NF- $\kappa$ B. A20 es único porque puede funcionar para agregar cadenas de ubiquitina o eliminarlas. A20 funciona para regular negativamente la señalización de NF- $\kappa$ B además de inhibir la muerte celular. Quedó claro que A20 es un componente crítico para el

mantenimiento de la homeostasis después de la generación de ratones con deficiencia de A20. Aunque los ratones nacen con las proporciones mendelianas esperadas, mueren rápidamente después del nacimiento debido a una inflamación multiorgánica, y el principal contribuyente de la señalización desregulada parece provenir de la vía TLR. A20 está fuertemente asociado con una serie de enfermedades inflamatorias, como el LES, debido a polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) identificados en el gen. A20 también ha sido implicado como un supresor de tumores, ya que los SNP están asociados con el linfoma.

Muchas ramas de las vías de señalización inmune innata se controlan mediante el proceso de ubiquitinación. Las marcas específicas de ubiquitina determinan si una proteína se elimina o se activa. Las cadenas de ubiquitina unidas a lisina 48 (K48) marcan las

proteínas para su degradación a través del proteosoma, mientras que las cadenas de ubiquitina unidas a lisina 63 (K63) actúan como andamios de activación para la señalización posterior. A20 media la regulación negativa de las vías de señalización TLR y NOD mediante la desubiquitinación de proteínas unidas a K63 y también se ha demostrado que controla el inflammasoma NLRP3.

Funciones emergentes del RNA no codificante en la regulación de la inmunidad innata

Aunque gran parte de los primeros trabajos sobre señalización inmune innata se centraron en cascadas de proteínas y fenotipos celulares, el desarrollo de la secuenciación de próxima generación ha abierto una caja de Pandora de transcripciones de RNA con aparente función reguladora.

La mayor parte del genoma humano se transcribe activamente, pero una pregunta importante ha sido: ¿cuántas transcripciones de RNA que no codifican proteínas son funcionalmente relevantes? El área de conocimiento más avanzada en lo que se refiere al RNA no codificante en la inmunidad innata es el campo de la investigación de microRNA. Los microRNA (miR) se identificaron por primera vez a principios de la década de 1990 y sus funciones específicas en el sistema inmunológico innato surgieron a finales de la década del 2000, con la descripción de miR155 y miR146a como reguladores de NF- $\kappa$ B. Los miRNA son RNA pequeños (23 nucleótidos de longitud), transcritos principalmente a partir de RNA polimerasa II, y algunos son transcritos de RNA polimerasa III. Pueden codificarse como genes independientes o surgir de los intrones de genes codificadores de proteínas. Una transcripción primaria se transcribe

y luego se procesa dentro del núcleo antes de exportarse al citoplasma, donde Dicer la escinde para formar un dúplex. Luego, una hebra del RNA se carga en el complejo silenciador inducido por RNA (RISC), que luego guía el complejo hacia las regiones no traducidas (UTR) 3' o mRNA diana, lo que lleva a la represión de la proteína diana.

miR155 y miR146 representan los dos miRNA mejor caracterizados dentro del sistema inmunológico innato, y la evidencia sugiere que incluso pueden contrarrestarse entre sí. Tanto miR155 como miR146 son altamente inducibles después de la activación inflamatoria con ligandos TLR o después de una infección. miR155 es proinflamatorio y se dirige a los reguladores negativos SHIP1 y SOCS-1, mientras que miR146 es antiinflamatorio dirigido a TRAF6 e IRAK1. Los ratones con deficiencia de miR146a muestran síntomas de

inflamación crónica y autoinmunidad, y estos ratones expresan niveles más altos de miR155, lo que agrega evidencia de que estos miRNA actúan como contrapesos a la respuesta inflamatoria homeostática. La deficiencia de miR155 en ratones tiene un amplio impacto en su sistema inmunológico. Muestran respuestas reducidas en modelos de shock endotóxico y sus respuestas inmunes adaptativas están sesgadas con efectos sobre las respuestas de las células T y B durante la infección o la autoinmunidad. Para obtener más información sobre los miARN en el sistema inmunológico innato, recomendamos las revisiones completas listadas en las referencias bibliográfica.

Aunque los microRNA fueron los primeros en tener una función reguladora comprendida, el grupo más grande de RNA producidos a partir del

genoma son los RNA largos no codificantes (lncRNA). Dependiendo del proceso de análisis, se predice que habrá entre 20.000 y 100.000 lncRNA, y se ha demostrado que una pequeña cantidad de estos loci codifican pequeños péptidos funcionales. En 2013, se demostró que un lncRNA llamado lincRNA-Cox2 afecta los genes del sistema inmunológico innato, y se produce una regulación negativa de genes como la IL-6 cuando se elimina el lincRNA-Cox2, mientras que los genes IFN se regulan positivamente. XIST representa el lncRNA mejor estudiado, identificado por primera vez en 1991. XIST está codificado en el cromosoma X y es necesario para la inactivación del cromosoma X en las mujeres. Curiosamente, TLR7 está codificado en el cromosoma X y es capaz de escapar de la inactivación de X. Se ha demostrado que esto es particularmente importante en las células T y vincula este importante

RNA no codificante con la regulación relacionada con la autoinmunidad, en particular el LES, que afecta de manera desproporcionada a las mujeres y a las personas con síndrome de Klinefelter que portan una copia adicional del cromosoma X. El exceso de TLR7 durante esta condición podría explicar algunos de los defectos de señalización observados (revisado en Syrett y Anguera). Un estudio reciente demostró que la simple sobreexpresión de XIST en ratones macho daba como resultado la formación de autoanticuerpos, y las células T y B de estos ratones se parecían a las de las hembras de tipo salvaje. Durante la última década, este campo se ha expandido enormemente, con muchas publicaciones sobre lncRNA e inmunidad.

### Posibilidades terapéuticas

El descubrimiento de los procesos inmunes innatos y su regulación fue

seguido por esfuerzos para explotar estos notables hallazgos con fines terapéuticos. Están surgiendo perspectivas nuevas y apasionantes.

La aplicación inmediata de la identificación de los PRR fue en la adyuvancia de las vacunas, ya que era muy probable que su descubrimiento explicara cómo el “pequeño secreto sucio” de Janeway podría funcionar en términos moleculares. A pesar de los grandes esfuerzos, el progreso en el diseño racional de adyuvantes para las vacunas ha sido lento y continúa.

La importancia de la inmunidad innata en la adyuvancia de la vacuna quedó elegantemente demostrada en un estudio realizado por Bali Pulendran y sus colegas, sobre la vacuna contra la fiebre amarilla, que comprende un virus vivo atenuado denominado YF-17D. Esta es una de las vacunas más eficaces jamás desarrolladas y brinda protección durante décadas con una sola inyección.

Para provocar sus efectos, se requiere una amplia gama de sensores innatos, que comprenden TLR2, TLR3, TLR7, TLR9, RIG-I y MDA-5, que presumiblemente detectan diversos PAMP en el virus. Por separado, se probaron versiones desintoxicadas de LPS, incluso antes de descubrir que TLR4 era el receptor de LPS y que el monofosforil lípido A (MPL) emergiera como adyuvante. Se utiliza en combinación con un extracto vegetal denominado QS-21 (que es un liposoma elaborado a partir de saponinas vegetales del árbol de la corteza del jabón chileno) y colesterol en una vacuna contra el herpes zóster, así como en una vacuna contra la malaria. AS04 es un adyuvante que comprende sales de aluminio con MPL y se utiliza en vacunas contra el virus del papiloma humano y el virus de la hepatitis B. Una forma modificada del DNA CpG, agonista de TLR9, se utiliza en una vacuna contra la hepatitis B. Actualmente se están

realizando ensayos clínicos con imiquimod (una pequeña molécula utilizada para tratar las verrugas genitales y que posteriormente se demostró que es un ligando de TLR7) en la influenza, flagelina (la ligando TLR5) en la influenza y un polímero de RNAbc (el ligando TLR3) en la influenza y la rabia. Además, existe un gran interés en los agonistas de STING, especialmente en el contexto de las vacunas antitumorales, pero también en la gripe, el VIH y la tuberculosis.

Las vacunas de mRNA para COVID-19 plantearon nuevas preguntas sobre cómo se relacionan los ligandos de activación inmune innatos con la adyuvancia. Las vacunas incluyen mRNA modificado que codifica la proteína Spike del SARS-CoV-2 en una nanopartícula lipídica (LNP) que comprende lípidos ionizables y colesterol. Se demostró que el propio LNP tiene propiedades adyuvantes

cuando se usa con un antígeno proteico, mientras que se demostró que las vacunas requieren MDA-5 para su inmunogenicidad y, curiosamente, no toda una gama de otros PRR. Se desconoce si MDA-5 detecta el RNA de la propia vacuna o el RNA endógeno, quizás de origen mitocondrial.

Aunque los adyuvantes de la vacunación aprovechan la activación de los PRR para preparar el sistema inmunológico, en la otra cara terapéutica de la moneda, también hay esfuerzos para bloquear los PRR en enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes. Los anticuerpos que se dirigen a TLR2 en afecciones como la lesión por isquemia-reperfusión y la artritis reumatoide mostraron resultados preclínicos prometedores, pero no han avanzado, en gran parte debido a la falta de eficacia en los ensayos clínicos en humanos. También se hicieron intentos

para apuntar a TLR4 en la sepsis, y el antagonista Eritoran mostró solo efectos marginales en los ensayos clínicos, lo que podría haberse debido al momento de la intervención clínica o quizás a la necesidad de una estratificación cuidadosa de los pacientes.

NLRP3 ha demostrado ser un objetivo de gran interés, dado su papel potencial en una amplia gama de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes, sobre todo en enfermedades del SNC como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Un inhibidor de molécula pequeña denominado CRID3/MCC950, que originalmente se demostró que bloqueaba la señal 2 para la producción de IL-1 $\beta$ , luego demostró que se dirige específicamente a NLRP3 al unirse al dominio de nucleósido trifosfatasa (NTPasa) (dominio NACHT), esencial para la oligomerización dependiente de ATP durante la activación del inflamasoma NLRP3.

Múltiples compuestos basados en este inhibidor, así como otros inhibidores de NLRP3, se encuentran en diversas etapas de desarrollo clínico, con ensayos en ejecución en CAPS, osteoartritis, gota, síndrome mielodisplásico, asma, enfermedad de Parkinson y enfermedad de las arterias coronarias. Bien puede ser que la inhibición de NLRP3, o incluso de otros inflamomas, tenga aplicabilidad terapéutica en múltiples enfermedades inflamatorias. Incluso podría ser posible que la inhibición de NLRP3 sea algo similar a los antibióticos y las enfermedades infecciosas: un fármaco que aporta beneficios en una serie de enfermedades, en este caso, enfermedades en las que la inflamación impulsada por células mieloides es patógena.

También existe un interés sustancial en atacar la vía cGAS-STING en afecciones como la artritis reumatoide, el accidente

cerebrovascular, el LES y los trastornos neurológicos.

La llegada de las citocinas condujo al desarrollo de múltiples terapias dirigidas a citocinas, así como inhibidores de señales impulsadas por citocinas, en particular en la familia de tirosina quinasas Janus quinasa (JAK), lo que aporta beneficios sustanciales a los pacientes. Dirigirse a citoquinas o señales específicas no ha sido especialmente problemático en términos de aumentar el riesgo de infección o cáncer. La esperanza es que atacar los PRR, o incluso las señales que activan, aporte beneficios clínicos similares, si no superiores, especialmente en enfermedades en las que atacar las citocinas podría no ser especialmente eficaz o aún no se ha demostrado.

## Observaciones finales

Hace 50 años, nuestra comprensión de la inmunidad innata era primitiva, ya que así era como se veía entonces la inmunidad innata. Un esfuerzo concertado, a través de muchos cientos de laboratorios y en el que participan miles de investigadores, desde asistentes de investigación hasta estudiantes de postgrado y científicos postdoctorales que publican su trabajo, ha revelado todo un mundo de procesos interconectados que son mucho más sofisticados que los supuestos primitivos. Se seguirán realizando hallazgos interesantes que probablemente revelarán aún más componentes de la inmunidad innata. Estos hallazgos futuros aumentarán aún más nuestra comprensión de estos procesos biológicos esenciales y más fundamentales, cuya orientación debe ser una gran promesa terapéutica para las enfermedades inflamatorias e inmunomediadas y el cáncer.

## Referencias Bibliográficas

- 1. Al B. Suen T.K. Placek K. Netea M.G. Innate (learned) memory.

*J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 152: 551-

566<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.06.014>

[View in Article Scopus \(7\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 2. Netea M.G. Domínguez-Andrés J. Barreiro L.B. Chavakis T. Divangahi

M. Fuchs E. Joosten L.A.B. van der

Meer J.W.M. Mhlanga M.M. Mulder

W.J.M. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease.

*Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 375-

388<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>

[View in Article Scopus \(1237\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 3. Sherwood E.R. Burelbach K.R. McBride M.A. Stothers C.L. Owen A.M. Hernandez A. Patil N.K. Williams D.L. Bohannon J.K. Innate immune memory and the host response to infection. *J. Immunol.* 2022; 208: 785-792 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2101058>

[View in Article Scopus \(22\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 4. Trouw L.A. Daha M.R. Role of complement in innate immunity and host defense. *Immunol. Lett.* 2011; 138: 35-37 <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.02.014>

[View in Article Scopus \(59\)](#)

PubMed  
Crossref  
Google Scholar

- 5. West E.E. Afzali B. Kemper C.  
Unexpected roles for intracellular  
complement in the regulation of Th1  
responses.  
*Adv. Immunol.* 2018; 138: 35-  
70[https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.  
02.001](https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.02.001)

[View in Article Scopus \(18\)](#)

PubMed  
Crossref  
Google Scholar

- 6. West E.E. Kemper C.  
Complosome – the intracellular  
complement system.  
*Nat. Rev. Nephrol.* 2023; 19: 426-  
439[https://doi.org/10.1038/s41581-  
023-00704-1](https://doi.org/10.1038/s41581-023-00704-1)

[View in Article Scopus \(35\)](#)

PubMed

Crossref  
Google Scholar

- 7. Kolev M. West E.E. Kunz N. Chauss D. Moseman E.A. Rahman J. Freiwald T. Balmer M.L. Lötscher J. Dimeloe S. et al. Diapedesis-induced integrin signaling via LFA-1 facilitates tissue immunity by inducing intrinsic complement C3 expression in immune cells.

*Immunity*. 2020; 52: 513-

527.e8 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.02.006>

[View in Article Scopus \(52\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 8. Niyonzima N. Rahman J. Kunz N. West E.E. Freiwald T. Desai J.V. Merle N.S. Gidon A. Sporsheim B.

Lionakis M.S. et al. Mitochondrial C5aR1 activity in macrophages controls IL-1 $\beta$  production underlying sterile inflammation.

*Sci. Immunol.* 2021;

6eabf2489 <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf2489>

[View in Article Scopus \(49\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 9, Desai J.V. Kumar D. Freiwald T. Chauss D. Johnson M.D. Abers M.S. Steinbrink J.M. Perfect J.R. Alexander B. Matzaraki V. et al. C5a-licensed phagocytes drive sterilizing immunity during systemic fungal infection.

*Cell.* 2023; 186: 2802-

2822.e22 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.04.031>

[View in Article Scopus \(13\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)  
[Google Scholar](#)

- 10. Wu M. Zheng W. Song X. Bao B. Wang Y. Ramanan D. Yang D. Liu R. Macbeth J.C. Do E.A. et al. Gut complement induced by the microbiota combats pathogens and spares commensals. *Cell*. 2024; 187: 897-913.e18 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.036>

[View in Article Scopus \(4\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 11. Nauseef W.M. Clark R.A. Intersecting stories of the phagocyte NADPH oxidase and chronic granulomatous disease. *Methods Mol. Biol.* 2019; 1982: 3-

16[https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9424-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9424-3_1)

[View in Article Scopus \(12\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 12. Dinarello C.A. Historical insights into cytokines. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37: S34-S45<https://doi.org/10.1002/eji.200737772>

[View in Article Scopus \(631\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 13. Zhang Q. Lenardo M.J. Baltimore D. 30 years of NF- $\kappa$ B: A blossoming of relevance to human pathobiology. *Cell.* 2017; 168: 37-57<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.012>

[View in Article Scopus \(1356\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 14. Hivroz C. Chemin K. Turret M. Bohineust A. Crosstalk between T lymphocytes and dendritic cells. *Crit. Rev. Immunol.* 2012; 32: 139-155<https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i2.30>

[View in Article Scopus \(82\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 15. Janeway C.A. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1989; 54: 1-13<https://doi.org/10.1101/sqb.1989.0>

54.01.003

[View in Article Scopus \(2531\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 16. Takeuchi O. Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140: 805-820 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>

[View in Article Scopus \(6478\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 17. Yamasaki S. Matsumoto M. Takeuchi O. Matsuzawa T. Ishikawa E. Sakuma M. Tateno H. Uno J. Hirabayashi J. Mikami Y. et al. C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus, *Malassezia*.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106:  
1897-

1902<https://doi.org/10.1073/pnas.0805177106>

[View in Article Scopus \(351\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 18. Gupta R.K. Gupta G.S. DC-SIGN family of receptors.

*Anim. Lectins: Form Funct. Clin. Appl.* 2012; : 773-

798[https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1065-2\\_36](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1065-2_36)

[View in Article Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 19. Barnett K.C. Li S. Liang K. Ting J.P.-Y. A 360° view of the

inflammasome: mechanisms of

activation, cell death, and diseases.

*Cell.* 2023; 186: 2288-

2312<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.012>

23.04.025

[View in Article Scopus \(45\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 20. Bauernfeind F.G. Horvath G. Stutz A. Alnemri E.S. MacDonald K. Speert D. Fernandes-Alnemri T. Wu J. Monks B.G. Fitzgerald K.A. et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J. Immunol.* 2009; 183: 787-

791 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901363>

[View in Article Scopus \(2153\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 21. Boyden E.D. Dietrich W.F. Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin. *Nat. Genet.* 2006; 38: 240-244<https://doi.org/10.1038/ng1724>  
[View in Article Scopus \(691\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)
- 22. Moretti J. Blander J.M. Increasing complexity of NLRP3 inflammasome regulation. *J. Leukoc. Biol.* 2021; 109: 561-571<https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0520-104RR>  
[View in Article Scopus \(62\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)
- 23. Swanson K.V. Deng M. Ting J.P.-Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to

therapeutics.

*Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19: 477-489 <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>

[View in Article Scopus \(2482\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 24. Sharma B.R. Kanneganti T.-D. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases.

*Nat. Immunol.* 2021; 22: 550-559 <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00886-5>

[View in Article Scopus \(438\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 25. Wang P. Zhu S. Yang L. Cui S. Pan W. Jackson R. Zheng Y. Rongvaux A. Sun Q. Yang G. et al. *Nlrp6* regulates intestinal antiviral innate

immunity.

*Science*. 2015; 350: 826-

830<https://doi.org/10.1126/science.aab3145>

[View in Article Scopus \(191\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 26. Richards N. Schaner P. Diaz A. Stuckey J. Shelden E. Wadhwa A. Gumucio D.L. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 39320-39329<https://doi.org/10.1074/jbc.M104730200>

[View in Article Scopus \(255\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 27. The International FMF Consortium Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997; 90: 797-807 [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80539-5)  
[View in Article Scopus \(0\)](#)  
[PubMed](#)  
[Abstract](#)  
[Full Text](#)  
[Full Text PDF](#)  
[Google Scholar](#)

- 28. Sun L. Wu J. Du F. Chen X. Chen Z.J. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*. 2013; 339: 786-791 <https://doi.org/10.1126/science.1232458>  
[View in Article Scopus \(3048\)](#)  
[PubMed](#)

[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 29. Schwartz S.L. Conn G.L. RNA regulation of the antiviral protein 2'-5'-oligoadenylate synthetase (OAS). *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2019; 10e1534<https://doi.org/10.1002/wrna.1534>

[View in Article Scopus \(53\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 30. Clemens M.J. Elia A. The double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR: structure and function. *J. Interferon Cytokine Res.* 1997; 17: 503-524<https://doi.org/10.1089/jir.1997.17.503>

[View in Article Scopus \(526\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

## Google Scholar

- 31. Unterholzner L. Keating S.E. Baran M. Horan K.A. Jensen S.B. Sharma S. Sirois C.M. Jin T. Latz E. Xiao T.S. et al. IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 997-1004 <https://doi.org/10.1038/ni.1932>  
[View in Article Scopus \(1276\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 32. Alexopoulou L. Holt A.C. Medzhitov R. Flavell R.A. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by toll-like receptor 3. *Nature.* 2001; 413: 732-738 <https://doi.org/10.1038/35099560>  
[View in Article Scopus \(5124\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)

## Google Scholar

- 33. Hayashi F. Smith K.D. Ozinsky A. Hawn T.R. Yi E.C. Goodlett D.R. Eng J.K. Akira S. Underhill D.M. Aderem A. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by toll-like receptor 5.

*Nature*. 2001; 410: 1099-

1103<https://doi.org/10.1038/35074106>

[View in Article Scopus \(2913\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 34. Heil F. Hemmi H. Hochrein H. Ampenberger F. Kirschning C. Akira S. Lipford G. Wagner H. Bauer S. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8.

*Science*. 2004; 303: 1526-

1529<https://doi.org/10.1126/science.1093620>

[View in Article Scopus \(3220\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 35. Diebold S.S. Kaisho T. Hemmi H. Akira S. Reis e Sousa C. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA.

*Science*. 2004; 303: 1529-

1531 <https://doi.org/10.1126/science.1093616>

[View in Article Scopus \(2852\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 36. Lund J.M. Alexopoulou L. Sato A. Karow M. Adams N.C. Gale N.W. Iwasaki A. Flavell R.A. Recognition of single-stranded RNA viruses by toll-like receptor 7.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101:

5598-

5603<https://doi.org/10.1073/pnas.0400937101>

[View in Article Scopus \(1547\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

37. Hemmi H. Takeuchi O. Kawai T. Kaisho T. Sato S. Sanjo H. Matsumoto M. Hoshino K. Wagner H. Takeda K. et al. A toll-like receptor recognizes bacterial DNA.

*Nature*. 2000; 408: 740-745

<https://doi.org/10.1038/35047123>

[View in Article Scopus \(5551\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 38. Fore F. Indriputri C. Mamutse J. Nugraha J. TLR10 and its unique anti-inflammatory properties and potential use as a target in therapeutics.

*Immune Netw.* 2020; 20:  
e21<https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e21>

[View in Article Scopus \(53\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 39. Henrick B.M. Yao X.-D. Zahoor M.A. Abimiku A. Osawe S. Rosenthal K.L. TLR10 senses HIV-1 proteins and significantly enhances HIV-1 infection.

*Front. Immunol.* 2019;  
10482<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00482>

[View in Article Scopus \(64\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 40. Zhang D. Zhang G. Hayden M.S. Greenblatt M.B. Bussey C. Flavell R.A. Ghosh S. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic

bacteria.

*Science*. 2004; 303: 1522-

1526<https://doi.org/10.1126/science.1094351>

[View in Article Scopus \(903\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 41. Koblansky A.A. Jankovic D. Oh H. Hieny S. Sungnak W. Mathur R. Hayden M.S. Akira S. Sher A. Ghosh S. Recognition of profilin by toll-like Receptor 12 is critical for host resistance to *Toxoplasma gondii*.

*Immunity*. 2013; 38: 119-

130<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.09.016>

[View in Article Scopus \(253\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

## Google Scholar

- 42. Oldenburg M. Krüger A. Ferstl R. Kaufmann A. Nees G. Sigmund A. Bathke B. Lauterbach H. Suter M. Dreher S. et al. TLR13 recognizes bacterial 23S rRNA devoid of erythromycin resistance-forming modification.

*Science*. 2012; 337: 1111-

1115 <https://doi.org/10.1126/science.1220363>

[View in Article Scopus \(333\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 43. Li X.-D. Chen Z.J. Sequence specific detection of bacterial 23S ribosomal RNA by TLR13.

*eLife*. 2012;

1e00102 <https://doi.org/10.7554/eLife.00102>

[View in Article Scopus \(110\)](#)

Crossref  
Google Scholar

- 44. Hidmark A. von Saint Paul A. Dalpke A.H. Cutting edge: TLR13 is a receptor for bacterial RNA. *J. Immunol.* 2012; 189: 2717-2721 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200898>

[View in Article Scopus \(106\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 45. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002; 296: 301-305 <https://doi.org/10.1126/science.1071059>

[View in Article Scopus \(3480\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

• 46. Medzhitov R. Preston-Hurlburt P. Janeway C.A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388: 394-397 <https://doi.org/10.1038/41131>  
[View in Article Scopus \(4588\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

• 47. Poltorak A. He X. Smirnova I. Liu M.Y. Van Huffel C. Du X. Birdwell D. Alejos E. Silva M. Galanos C. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science*. 1998; 282: 2085-2088 <https://doi.org/10.1126/science.282.5396.2085>  
[View in Article Scopus \(6651\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)

## Google Scholar

- 48. Hoffman H.M. Mueller J.L. Broide D.H. Wanderer A.A. Kolodner R.D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat. Genet.* 2001; 29: 301-305 <https://doi.org/10.1038/ng756>  
View in Article Scopus (1370)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 49. Aksentijevich I. Nowak M. Mallah M. Chae J.J. Watford W.T. Hofmann S.R. Stein L. Russo R. Goldsmith D. Dent P. et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the

expanding family of pyrin-associated  
autoinflammatory diseases.

*Arthritis Rheum.* 2002; 46: 3340-  
3348<https://doi.org/10.1002/art.10688>

[View in Article Scopus \(622\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 50. Aganna E. Martinon F.  
Hawkins P.N. Ross J.B. Swan D.C.  
Booth D.R. Lachmann H.J. Bybee A.  
Gaudet R. Woo P. et al. Association of  
mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1  
gene with a broad phenotype including  
recurrent fever, cold sensitivity,  
sensorineural deafness, and AA  
amyloidosis.

*Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2445-  
2452<https://doi.org/10.1002/art.10509>

[View in Article Scopus \(314\)](#)

[PubMed](#)

Crossref  
Google Scholar

- 51. Martinon F. Burns K. Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta.

*Mol. Cell.* 2002; 10: 417-

426[https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00599-3)

[View in Article Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 52. Brown C.J. Ballabio A. Rupert J.L. Lafreniere R.G. Grompe M. Tonlorenzi R. Willard H.F. A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome.

*Nature*. 1991; 349: 38-

44<https://doi.org/10.1038/349038a0>

[View in Article Scopus \(1241\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 53. Yoneyama M. Kikuchi M. Matsumoto K. Imaizumi T. Miyagishi M. Taira K. Foy E. Loo Y.-M. Gale M. Akira S. et al. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity.

*J. Immunol.* 2005; 175: 2851-

2858<https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.2851>

[View in Article Scopus \(1356\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 54. Yoneyama M. Kikuchi M. Natsukawa T. Shinobu N. Imaizumi T. Miyagishi M. Taira K. Akira S. Fujita T.

The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses.

*Nat. Immunol.* 2004; 5: 730-

737<https://doi.org/10.1038/ni1087>

[View in Article Scopus \(3247\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 55. Rathinam V.A.K. Jiang Z. Waggoner S.N. Sharma S. Cole L.E. Waggoner L. Vanaja S.K. Monks B.G. Ganesan S. Latz E. et al. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses.

*Nat. Immunol.* 2010; 11: 395-

402<https://doi.org/10.1038/ni.1864>

[View in Article Scopus \(1036\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 56. Pålsson-McDermott E.M. O'Neill L.A.J. Building an immune system from nine domains. *Biochem. Soc. Trans.* 2007; 35: 1437-1444 <https://doi.org/10.1042/BST0351437>

[View in Article Scopus \(106\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 57. McInnes I.B. Gravallesse E.M. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21: 680-686 <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00603-1>

[View in Article Scopus \(99\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 58. O'Neill L.A.J. Golenbock D. Bowie A.G. The history of toll-like

receptors - redefining innate immunity.

*Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 453-

460<https://doi.org/10.1038/nri3446>

[View in Article Scopus \(1258\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 59. Janeway C.A. Medzhitov R.

Innate immune recognition.

*Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 197-

216[https://doi.org/10.1146/annurev.i](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359)

[mmunol.20.083001.084359](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359)

[View in Article Scopus \(6474\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 60. Greene C.M. McElvaney N.G.

Toll-like receptor expression and function in airway epithelial cells.

*Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).*

2005; 53: 418-427[View in Article](#)

[PubMed](#)

## Google Scholar

- 61. Opitz B. Eitel J. Meixenberger K. Suttorp N. Role of toll-like receptors, NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in endothelial cells and systemic infections.

*Thromb. Haemost.* 2009; 102: 1103-1109 <https://doi.org/10.1160/TH09-05-0323>

[View in Article Scopus \(100\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 62. Dinarello C.A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism.

*Blood.* 1991; 77: 1627-1652 [View in](#)

[Article PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 63. Hashimoto C. Hudson K.L. Anderson K.V. The Toll gene of

*Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein.

*Cell*. 1988; 52: 269-

279[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90516-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90516-8)

[View in Article Scopus \(826\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 64. Gay N.J. Keith F.J. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor.

*Nature*. 1991; 351: 355-

356<https://doi.org/10.1038/351355b0>

[View in Article Scopus \(486\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 65. Belvin M.P. Anderson K.V. A conserved signaling pathway: the

Drosophila toll-dorsal pathway.

*Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1996; 12:

393-

416<https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.12.1.393>

[View in Article Scopus \(712\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 66. Whitham S. Dinesh-Kumar S.P. Choi D. Hehl R. Corr C. Baker B. The product of the tobacco mosaic virus resistance gene N: similarity to toll and the interleukin-1 receptor.

*Cell.* 1994; 78: 1101-

1115[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90283-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90283-6)

[View in Article Scopus \(1110\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 67. Lemaitre B. Nicolas E. Michaut L. Reichhart J.M. Hoffmann J.A. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults.

*Cell*. 1996; 86: 973-

983[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80172-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80172-5)

[View in Article Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 68. Lemaitre B. Reichhart J.M. Hoffmann J.A. *Drosophila* host defense: differential induction of antimicrobial peptide genes after infection by various classes of microorganisms.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94: 14614-

14619<https://doi.org/10.1073/pnas.9>

4.26.14614

[View in Article Scopus \(835\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 69. Ip Y.T. Reach M. Engstrom Y. Kadalayil L. Cai H. González-Crespo S. Tatei K. Levine M. Dif, a dorsal-related gene that mediates an immune response in *Drosophila*.

*Cell*. 1993; 75: 753-

763[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90495-c](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90495-c)

[View in Article Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 70. Meng X. Khanuja B.S. Ip Y.T. Toll receptor-mediated *drosophila* immune response requires Dif, an NF- $\kappa$ B factor.

Genes Dev. 1999; 13: 792-797  
<https://doi.org/10.1101/gad.13.7.792>

[View in Article Scopus \(220\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 71. Lemaitre B. Kromer-Metzger E. Michaut L. Nicolas E. Meister M. Georgel P. Reichhart J.M. Hoffmann J.A. A recessive mutation, immune deficiency (*imd*), defines two distinct control pathways in the *Drosophila* host defense.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 9465-9469  
<https://doi.org/10.1073/pnas.92.21.9465>

[View in Article Scopus \(500\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 72. Qureshi S.T. Larivière L. Leveque G. Clermont S. Moore K.J. Gros P. Malo D. Endotoxin-tolerant mice have mutations in toll-like receptor 4 (Tlr4).

*J. Exp. Med.* 1999; 189: 615-

625<https://doi.org/10.1084/jem.189.4.615>

[View in Article Scopus \(1375\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 73. Hoshino K. Takeuchi O. Kawai T. Sanjo H. Ogawa T. Takeda Y. Takeda K. Akira S. Cutting edge: toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product.

*J. Immunol.* 1999; 162: 3749-

3752<https://doi.org/10.4049/jimmunol.162.7.3749>

[View in Article PubMed](#)

[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 74. Kayagaki N. Wong M.T. Stowe I.B. Ramani S.R. Gonzalez L.C. Akashi-Takamura S. Miyake K. Zhang J. Lee W.P. Muszyński A. et al. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4.

*Science*. 2013; 341: 1246-1249 <https://doi.org/10.1126/science.1240248>

[View in Article Scopus \(1148\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 75. Hagar J.A. Powell D.A. Aachoui Y. Ernst R.K. Miao E.A. Cytoplasmic LPS activates caspase-1: implications in TLR4-independent endotoxic shock.

*Science*. 2013; 341: 1250-

1253<https://doi.org/10.1126/science.1240988>

[View in Article Scopus \(940\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 76. Shi J. Zhao Y. Wang Y. Gao W. Ding J. Li P. Hu L. Shao F. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature*. 2014; 514: 187-192<https://doi.org/10.1038/nature13683>

[View in Article Scopus \(1581\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 77. Pålsson-McDermott E.M. O'Neill L.A.J. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology*. 2004; 113: 153-

162<https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01976.x>

[View in Article Scopus \(1023\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 78. Wright S.D. Ramos R.A. Tobias P.S. Ulevitch R.J. Mathison J.C. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990; 249: 1431-1433<https://doi.org/10.1126/science.1698311>

[View in Article Scopus \(3447\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 79. Park B.S. Song D.H. Kim H.M. Choi B.-S. Lee H. Lee J.-O. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex.

*Nature*. 2009; 458: 1191-1195<https://doi.org/10.1038/nature07830>

[View in Article Scopus \(1766\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 80. Gay N.J. Symmons M.F. Gangloff M. Bryant C.E. Assembly and localization of toll-like receptor signalling complexes.

*Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14: 546-558<https://doi.org/10.1038/nri3713>

[View in Article Scopus \(592\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 81. Muzio M. Ni J. Feng P. Dixit V.M. IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling.

*Science*. 1997; 278: 1612-

1615<https://doi.org/10.1126/science.278.5343.1612>

[View in Article Scopus \(1009\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 82. Wesche H. Henzel W.J. Shillinglaw W. Li S. Cao Z. MyD88: an adapter that recruits IRAK to the IL-1 receptor complex.

*Immunity*. 1997; 7: 837-

847[https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80402-1](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80402-1)

[View in Article Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 83. Horng T. Barton G.M. Flavell R.A. Medzhitov R. The adaptor molecule TIRAP provides signalling

specificity for toll-like receptors.

*Nature*. 2002; 420: 329-

333<https://doi.org/10.1038/nature01180>

[View in Article Scopus \(698\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 84. Fitzgerald K.A. Palsson-McDermott E.M. Bowie A.G. Jefferies C.A. Mansell A.S. Brady G. Brint E. Dunne A. Gray P. Harte M.T. et al. Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction.

*Nature*. 2001; 413: 78-

83<https://doi.org/10.1038/35092578>

[View in Article Scopus \(1026\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 85. Medzhitov R. Preston-Hurlburt P. Kopp E. Stadlen A. Chen C. Ghosh S.

Janeway C.A. MyD88 is an adaptor protein in the hToll/IL-1 receptor family signaling pathways.

*Mol. Cell.* 1998; 2: 253-

258[https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80136-7](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80136-7)

[View in Article PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 86. De Nardo D. Balka K.R. Cardona Gloria Y. Rao V.R. Latz E. Masters S.L. Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) plays a dual role in myddosome formation and toll-like receptor signaling.

*J. Biol. Chem.* 2018; 293: 15195-

15207<https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003314>

[View in Article Scopus \(79\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 87. Tan Y. Kagan J.C. Innate immune signaling organelles display natural and programmable signaling flexibility.

*Cell*. 2019; 177: 384-

398.e11 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.039>

[View in Article Scopus \(80\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 88. Cohen P. Strickson S. The role of hybrid ubiquitin chains in the MyD88 and other innate immune signalling pathways.

*Cell Death Differ*. 2017; 24: 1153-

1159 <https://doi.org/10.1038/cdd.201>

7.17

[View in Article Scopus \(85\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 89. Yamamoto M. Sato S. Mori K. Hoshino K. Takeuchi O. Takeda K. Akira S. Cutting edge: a novel Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter that preferentially activates the IFN-beta promoter in the toll-like receptor signaling.

*J. Immunol.* 2002; 169: 6668-

6672 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.12.6668>

[View in Article Scopus \(1040\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 90. Oshiumi H. Matsumoto M. Funami K. Akazawa T. Seya T. TICAM-1, an adaptor molecule that participates

in toll-like receptor 3-mediated  
interferon-beta induction.

*Nat. Immunol.* 2003; 4: 161-  
167<https://doi.org/10.1038/ni886>

[View in Article Scopus \(1032\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 91. Fitzgerald K.A. Rowe D.C.  
Barnes B.J. Caffrey D.R. Visintin A. Latz  
E. Monks B. Pitha P.M. Golenbock D.T.  
LPS-TLR4 signaling to IRF-3/7 and NF-  
kappaB involves the toll adapters TRAM  
and TRIF.

*J. Exp. Med.* 2003; 198: 1043-  
1055<https://doi.org/10.1084/jem.20031023>

[View in Article Scopus \(968\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 92. Oshiumi H. Sasai M. Shida K. Fujita T. Matsumoto M. Seya T. TIR-containing adapter molecule (TICAM)-2, a bridging adapter recruiting to toll-like receptor 4 TICAM-1 that induces interferon-beta.

*J. Biol. Chem.* 2003; 278: 49751-49762 <https://doi.org/10.1074/jbc.M305820200>

[View in Article Scopus \(336\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 93. Kagan J.C. Su T. Horng T. Chow A. Akira S. Medzhitov R. TRAM couples endocytosis of toll-like receptor 4 to the induction of interferon-beta.

*Nat. Immunol.* 2008; 9: 361-368 <https://doi.org/10.1038/ni1569>

[View in Article Scopus \(994\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 94. Tannahill G.M. Curtis A.M. Adamik J. Palsson-McDermott E.M. McGettrick A.F. Goel G. Frezza C. Bernard N.J. Kelly B. Foley N.H. et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 $\beta$  through HIF-1 $\alpha$ . *Nature*. 2013; 496: 238-242 <https://doi.org/10.1038/nature11986>

[View in Article Scopus \(2580\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 95. Palsson-McDermott E.M. Curtis A.M. Goel G. Lauterbach M.R. Sheedy F.J. Gleeson L.E. van den Bosch M.M. Quinn S.R. Domingo-Fernandez R. Johnston D.W. et al. Pyruvate kinase M2 regulates HIF-1 $\alpha$  activity and IL-1 $\beta$  induction and is a critical determinant of

the Warburg effect in LPS-activated macrophages.

*Cell Metab.* 2015; 21: 65-

80<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.005>

[View in Article Scopus \(822\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 96. Mills E.L. Kelly B. Logan A. Costa A.S.H. Varma M. Bryant C.E. Tournalomousis P. Däbritz J.H.M. Gottlieb E. Latorre I. et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages.

*Cell.* 2016; 167: 457-

470.e13<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.064>

[View in Article Scopus \(1301\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)  
[Full Text](#)  
[Full Text PDF](#)  
[Google Scholar](#)

- 97. Hoofman A. Peace C.G. Ryan D.G. Day E.A. Yang M. McGettrick A.F. Yin M. Montano E.N. Huo L. Toller-Kawahisa J.E. et al. Macrophage fumarate hydratase restrains mtRNA-mediated interferon production. *Nature*. 2023; 615: 490-498 <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05720-6>

[View in Article Scopus \(44\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 98. Mills E.L. Ryan D.G. Prag H.A. Dikovskaya D. Menon D. Zaslona Z. Jedrychowski M.P. Costa A.S.H. Higgins M. Hams E. et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates

Nrf2 via alkylation of KEAP1.

*Nature*. 2018; 556: 113-

117<https://doi.org/10.1038/nature25986>

[View in Article Scopus \(1020\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 99. Day E.A. O'Neill L.A.J. Protein targeting by the itaconate family in immunity and inflammation.

*Biochem. J*. 2022; 479: 2499-

2510<https://doi.org/10.1042/BCJ20220364>

[View in Article Scopus \(8\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 100. Peace C.G. O'Carroll S.M. O'Neill L.A.J. Fumarate hydratase as a metabolic regulator of immunity.

*Trends Cell Biol*. 2023;

<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.10.005>

[View in Article Scopus \(4\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 101. Liston A. Masters S.L. Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17: 208-214 <https://doi.org/10.1038/nri.2016.151>

[View in Article Scopus \(303\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 102. Broz P. Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling.

*Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16: 407-420<https://doi.org/10.1038/nri.2016.58>

[View in Article Scopus \(2180\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 104. Heilig R. Dick M.S. Sborgi L. Meunier E. Hiller S. Broz P. The gasdermin-D pore acts as a conduit for IL-1 $\beta$  secretion in mice.

*Eur. J. Immunol.* 2018; 48: 584-592<https://doi.org/10.1002/eji.201747404>

[View in Article Scopus \(251\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 105. Evavold C.L. Ruan J. Tan Y. Xia S. Wu H. Kagan J.C. The pore-forming protein gasdermin D regulates interleukin-1 secretion from living

macrophages.

*Immunity*. 2018; 48: 35-

44.e6<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.013>

[View in Article Scopus \(725\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 106. Broz P. Pelegrín P. Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 143-157<https://doi.org/10.1038/s41577-019-0228-2>

[View in Article Scopus \(836\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 107. Franchi L. Eigenbrod T. Núñez G. Cutting edge: TNF- $\alpha$  mediates

sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial Stimulation1.

*J. Immunol.* 2009; 183: 792-

796<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900173>

[View in Article Scopus \(476\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 108. Strowig T. Henao-Mejia J. Elinav E. Flavell R. Inflammasomes in health and disease.

*Nature.* 2012; 481: 278-

286<https://doi.org/10.1038/nature10759>

[View in Article Scopus \(1836\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 109. Griffith F. The significance of pneumococcal types.

*J. Hyg.* 1928; 27: 113-159  
<https://doi.org/10.1017/s0022172400031879>

[View in Article PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 110. Ma Z. Ni G. Damania B. Innate sensing of DNA virus genomes. *Annu. Rev. Virol.* 2018; 5: 341-

362  
<https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092917-043244>

[View in Article Scopus \(97\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 11. Humphries F. Fitzgerald K.A. hnRNPA2B1: fueling antiviral immunity from the nucleus.

*Mol. Cell.* 2019; 76: 8-

10  
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.021>

[View in Article Scopus \(9\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 112. Burdette D.L. Monroe K.M. Sotelo-Troha K. Iwig J.S. Eckert B. Hyodo M. Hayakawa Y. Vance R.E. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP. *Nature*. 2011; 478: 515-518 <https://doi.org/10.1038/nature10429>

[View in Article Scopus \(1165\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 113. Ishikawa H. Ma Z. Barber G.N. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature*. 2009; 461: 788-

792<https://doi.org/10.1038/nature08476>

[View in Article Scopus \(1930\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 114. Chen Q. Sun L. Chen Z.J. Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing.

*Nat. Immunol.* 2016; 17: 1142-

1149<https://doi.org/10.1038/ni.3558>

[View in Article Scopus \(1273\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 115. Ablasser A. A billion-year-old mechanism of innate immunity uncovered.

*Nat. Rev. Immunol.* 2021;

21620<https://doi.org/10.1038/s41577-021-00613-z>

[View in Article Scopus \(2\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 116. Yang S. Deng P. Zhu Z. Zhu J. Wang G. Zhang L. Chen A.F. Wang T. Sarkar S.N. Billiar T.R. et al. ADAR1 limits RIG-I RNA detection and suppresses IFN production responding to viral and endogenous RNAs. *J. Immunol.* 2014; 193: 3436-3445 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401136>

[View in Article Scopus \(65\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 117. Kato H. Fujita T. Cytoplasmic viral RNA sensors: RIG-I-like receptors. *Encycl. Immunobiol.* 2016; : 352-359 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374279-7.02005-1>

[View in Article Scopus \(4\)](#)

[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 118. Steinman R.M. Cohn Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J. Exp. Med.* 1973; 137: 1142-1162 <https://doi.org/10.1084/jem.137.5.1142>

[View in Article Scopus \(1891\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 119. Kawai T. Adachi O. Ogawa T. Takeda K. Akira S. Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. *Immunity.* 1999; 11: 115-122 [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80086-2](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80086-2)

[View in Article Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)  
[Full Text](#)  
[Full Text PDF](#)  
[Google Scholar](#)

- 120. Schnare M. Barton G.M. Holt A.C. Takeda K. Akira S. Medzhitov R. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses.

*Nat. Immunol.* 2001; 2: 947-

950<https://doi.org/10.1038/ni712>

[View in Article Scopus \(1201\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 121. Iwasaki A. Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system.

*Nat. Immunol.* 2015; 16: 343-

353<https://doi.org/10.1038/ni.3123>

[View in Article Scopus \(1351\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

## Google Scholar

- 122. Collin M. Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*. 2018; 154: 3-20<https://doi.org/10.1111/imm.12888>  
[View in Article Scopus \(781\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 123. Spits H. Artis D. Colonna M. Diefenbach A. Di Santo J.P. Eberl G. Koyasu S. Locksley R.M. McKenzie A.N.J. Mebius R.E. et al. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 145-149<https://doi.org/10.1038/nri3365>  
[View in Article Scopus \(1907\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

• 124. Kiessling R. Klein E. Pross H. Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur. J. Immunol.* 1975; 5: 117-121 <https://doi.org/10.1002/eji.1830050209>  
[View in Article Scopus \(857\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

• 125. Vivier E. Artis D. Colonna M. Diefenbach A. Di Santo J.P. Eberl G. Koyasu S. Locksley R.M. McKenzie A.N.J. Mebius R.E. et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell.* 2018; 174: 1054-1066 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.017>  
[View in Article Scopus \(1323\)](#)  
[PubMed](#)  
[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 126. Nanda S.K. Venigalla R.K. Ordureau A. Patterson-Kane J.C. Powell D.W. Toth R. Arthur J.S. Cohen P. Polyubiquitin binding to ABIN1 is required to prevent autoimmunity. *J. Exp. Med.* 2011; 208: 1215-1228 <https://doi.org/10.1084/jem.20102177>

[View in Article Scopus \(126\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 127. Bowes J. Orozco G. Flynn E. Ho P. Brier R. Marzo-Ortega H. Coates L. McManus R. Ryan A.W. Kane D. et al. Confirmation of TNIP1 and IL23A as susceptibility loci for psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 1641-1644 <https://doi.org/10.1136/ard.2011020177>

1.150102

[View in Article Scopus \(101\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 128. Han J.-W. Zheng H.-F. Cui Y. Sun L.-D. Ye D.-Q. Hu Z. Xu J.-H. Cai Z.-M. Huang W. Zhao G.-P. et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus.

*Nat. Genet.* 2009; 41: 1234-

1237 <https://doi.org/10.1038/ng.472>

[View in Article Scopus \(813\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 129. Mele A. Cervantes J.R. Chien V. Friedman D. Ferran C. Single nucleotide polymorphisms at the TNFAIP3/A20 locus and

susceptibility/resistance to inflammatory and autoimmune diseases.

*Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 809: 163-183[https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0398-6\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0398-6_10)

[View in Article Scopus \(26\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 130. Sun S.-C. CYLD: a tumor suppressor deubiquitinase regulating NF- $\kappa$ B activation and diverse biological processes.

*Cell Death Differ.* 2010; 17: 25-34<https://doi.org/10.1038/cdd.2009.43>

[View in Article Scopus \(320\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 131. Li H.D. Li D.N. Yang L. Long C. Deficiency of the CYLD impairs fear

memory of mice and disrupts neuronal activity and synaptic transmission in the basolateral amygdala.

*Front. Cell. Neurosci.* 2021;

15740165<https://doi.org/10.3389/fncel.2021.740165>

[View in Article Scopus \(11\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 132. Trang D.T. Giang N.H. Trang B.K. Ngoc N.T. Giang N.V. Canh N.X. Vuong N.B. Xuan N.T. Prevalence of CYLD mutations in Vietnamese patients with polycythemia vera.

*Adv. Clin. Exp. Med.* 2022; 31: 369-

380<https://doi.org/10.17219/acem/144027>

[View in Article Scopus \(4\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 133. Kayagaki N. Phung Q. Chan S. Chaudhari R. Quan C. O'Rourke K.M. Eby M. Pietras E. Cheng G. Bazan J.F. et al. DUBA: a deubiquitinase that regulates type I interferon production. *Science*. 2007; 318: 1628-1632 <https://doi.org/10.1126/science.1145918>

[View in Article Scopus \(390\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 134. Rutz S. Kayagaki N. Phung Q.T. Eidenschenk C. Noubade R. Wang X. Lesch J. Lu R. Newton K. Huang O.W. et al. Deubiquitinase DUBA is a post-translational brake on interleukin-17 production in T cells. *Nature*. 2015; 518: 417-421 <https://doi.org/10.1038/nature13979>

[View in Article Scopus \(101\)](#)

PubMed  
Crossref  
Google Scholar

- 135. Berg D.J. Davidson N. Kühn R. Müller W. Menon S. Holland G. Thompson-Snipes L. Leach M.W. Rennick D. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses.

*J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1010-1020  
<https://doi.org/10.1172/JCI118861>

[View in Article Scopus \(997\)](#)

PubMed  
Crossref  
Google Scholar

- 136. Supino D. Minute L. Mariancini A. Riva F. Magrini E. Garlanda C. Negative regulation of the IL-1 system by IL-1R2 and IL-1R8:

relevance in pathophysiology and disease.

*Front. Immunol.* 2022;

13804641<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.804641>

[View in Article Scopus \(15\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 138. Shimizu K. Nakajima A. Sudo K. Liu Y. Mizoroki A. Ikarashi T. Horai R. Kakuta S. Watanabe T. Iwakura Y. IL-1 receptor type 2 suppresses collagen-induced arthritis by inhibiting IL-1 signal on macrophages.

*J. Immunol.* 2015; 194: 3156-

3168<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402155>

[View in Article Scopus \(57\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 139. Niu F. Wang T. Li J. Yan M. Li D. Li B. Jin T. The impact of genetic variants in IL1R2 on cervical cancer risk among Uygur females from China: A case-control study.

*Mol. Genet. Genomic Med.* 2019;  
7e00516<https://doi.org/10.1002/mgg.3.516>

[View in Article Scopus \(11\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 140. Balaci L. Spada M.C. Olla N. Sole G. Loddo L. Anedda F. Naitza S. Zuncheddu M.A. Maschio A. Altea D. et al. IRAK-M is involved in the pathogenesis of early-onset persistent asthma.

*Am. J. Hum. Genet.* 2007; 80: 1103-1114<https://doi.org/10.1086/518259>

[View in Article Scopus \(127\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)  
[Google Scholar](#)

- 141. Kobayashi K. Hernandez L.D. Galán J.E. Janeway C.A. Medzhitov R. Flavell R.A. IRAK-M is a negative regulator of toll-like receptor signaling. *Cell*. 2002; 110: 191-202 [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00827-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00827-9)

[View in Article Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 142. Feng Y. Duan T. Du Y. Jin S. Wang M. Cui J. Wang R.-F. LRRC25 functions as an inhibitor of NF- $\kappa$ B signaling pathway by promoting p65/RelA for autophagic degradation. *Sci. Rep.* 2017; 713448 <https://doi.org/10.1038/s4159>

8-017-12573-3

[View in Article Scopus \(37\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 143. Du Y. Duan T. Feng Y. Liu Q. Lin M. Cui J. Wang R.F. LRRC25 inhibits type I IFN signaling by targeting ISG15-associated RIG-I for autophagic degradation.

*EMBO J.* 2018; 37: 351-

366<https://doi.org/10.15252/emboj.201796781>

[View in Article Scopus \(119\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 144. Chowdhury D. Gardner J.C. Satpati A. Nookala S. Mukundan S. Porollo A. Landero Figueroa J.A. Subramanian Vignesh K. Metallothionein 3-zinc axis suppresses caspase-11 inflammasome activation

and impairs antibacterial immunity.

*Front. Immunol.* 2021;

12755961<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.755961>

[View in Article Scopus \(6\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 145. Koumura A. Kakefuda K. Honda A. Ito Y. Tsuruma K. Shimazawa M. Uchida Y. Hozumi I. Satoh M. Inuzuka T. et al. Metallothionein-3 deficient mice exhibit abnormalities of psychological behaviors.

*Neurosci. Lett.* 2009; 467: 11-

14<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.09.051>

[View in Article Scopus \(23\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 146. Koh J.-Y. Lee S.-J.

Metallothionein-3 as a multifunctional

player in the control of cellular processes and diseases.

*Mol. Brain.* 2020;

13116<https://doi.org/10.1186/s13041-020-00654-w>

[View in Article Scopus \(39\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 147. Yu M. Cao T. Yu D. Huang F.

Association study between

Metallothionein-3 protein

polymorphisms and autism.

*Neurotox. Res.* 2018; 34: 74-

78<https://doi.org/10.1007/s12640-017-9858-y>

[View in Article Scopus \(2\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 148. Janssens S. Burns K. Tschopp J. Beyaert R. Regulation of interleukin-1- and lipopolysaccharide-induced NF-

kappaB activation by alternative splicing of MyD88.

*Curr. Biol.* 2002; 12: 467-

471[https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(02\)00712-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(02)00712-1)

[View in Article Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 149. Moore C.B. Bergstralh D.T. Duncan J.A. Lei Y. Morrison T.E. Zimmermann A.G. Accavitti-Loper M.A. Madden V.J. Sun L. Ye Z. et al. NLRX1 is a regulator of mitochondrial antiviral immunity.

*Nature.* 2008; 451: 573-

577<https://doi.org/10.1038/nature06501>

[View in Article Scopus \(480\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

## Google Scholar

- 150. Xia X. Cui J. Wang H.Y. Zhu L. Matsueda S. Wang Q. Yang X. Hong J. Songyang Z. Chen Z.J. et al. NLRX1 negatively regulates TLR-induced NF- $\kappa$ B signaling by targeting TRAF6 and IKK. *Immunity*. 2011; 34: 843-853 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.02.022>

[View in Article Scopus \(229\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 151. Allen I.C. Moore C.B. Schneider M. Lei Y. Davis B.K. Scull M.A. Gris D. Roney K.E. Zimmermann A.G. Bowzard J.B. et al. NLRX1 protein attenuates inflammatory responses to virus infection by interfering with the RIG-I-MAVS signaling pathway and

TRAF6 ubiquitin ligase.

*Immunity*. 2011; 34: 854-

865<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.026>

[View in Article Scopus \(305\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 152. Tong Y. Cui J. Li Q. Zou J. Wang H.Y. Wang R.-F. Enhanced TLR-induced NF- $\kappa$ B signaling and type I interferon responses in NLRC5 deficient mice.

*Cell Res*. 2012; 22: 822-

835<https://doi.org/10.1038/cr.2012.53>

[View in Article Scopus \(103\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

• 153. Cui J. Chen Y. Wang H.Y. Wang R.-F. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014; 10: 3270-3285 <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.979640>  
[View in Article Scopus \(222\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

• 154. Kumar H. Pandey S. Zou J. Kumagai Y. Takahashi K. Akira S. Kawai T. NLRC5 deficiency does not influence cytokine induction by virus and bacteria infections. *J. Immunol.* 2011; 186: 994-1000 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002094>  
[View in Article Scopus \(96\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)

## Google Scholar

- 155. Zhong J. Liu L. Lu Y. Gu Y. Zhao J. Chen B. Zhou W. Su X. NLRP3, NLRC4 and NLRC5 gene polymorphisms associate with susceptibility of pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients.

*J. Clin. Med.* 2022;

111870<https://doi.org/10.3390/jcm11071870>

[View in Article Scopus \(6\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 156. Meissner T.B. Li A. Biswas A. Lee K.-H. Liu Y.-J. Bayir E. Iliopoulos D. van den Elsen P.J. Kobayashi K.S. NLR family member NLRC5 is a transcriptional regulator of MHC class I genes.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107: 13794-

13799<https://doi.org/10.1073/pnas.1>

008684107

[View in Article Scopus \(323\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 157. Biswas A. Meissner T.B. Kawai T. Kobayashi K.S. Cutting edge: impaired MHC class I expression in mice deficient for Nlrp5/class I transactivator. *J. Immunol.* 2012; 189: 516-520 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200064>

[View in Article Scopus \(87\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 158. Ellwanger K. Becker E. Kienes I. Sowa A. Postma Y. Cardona Gloria Y. Weber A.N.R. Kufer T.A. The NLR family pyrin domain-containing 11 protein contributes to the regulation of inflammatory signaling.

*J. Biol. Chem.* 2018; 293: 2701-2710 <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000152>

[View in Article Scopus \(28\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 159. Wu C. Su Z. Lin M. Ou J. Zhao W. Cui J. Wang R.-F. NLRP11 attenuates toll-like receptor signalling by targeting TRAF6 for degradation via the ubiquitin ligase RNF19A.

*Nat. Commun.* 2017;

81977 <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02073-3>

[View in Article Scopus \(55\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 160. Watanabe T. Kitani A. Murray P.J. Strober W. NOD2 is a

negative regulator of toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses.

*Nat. Immunol.* 2004; 5: 800-

808<https://doi.org/10.1038/ni1092>

[View in Article Scopus \(713\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 161. Liu Y. Qu L. Liu Y. Roizman B. Zhou G.G. PUM1 is a biphasic negative regulator of innate immunity genes by suppressing LGP2.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114: E6902-

E6911<https://doi.org/10.1073/pnas.1708713114>

[View in Article Scopus \(28\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 162. Yoon D.S. Lee K.-M. Choi Y. Ko E.A. Lee N.-H. Cho S. Park K.H. Lee

J.-H. Kim H.-W. Lee J.W. TLR4 downregulation by the RNA-binding protein PUM1 alleviates cellular aging and osteoarthritis.  
*Cell Death Differ.* 2022; 29: 1364-1378<https://doi.org/10.1038/s41418-021-00925-6>  
[View in Article Scopus \(33\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 163. Lin K. Qiang W. Zhu M. Ding Y. Shi Q. Chen X. Zsiros E. Wang K. Yang X. Kurita T. et al. Mammalian Pum1 and Pum2 control body size via translational regulation of the cell cycle inhibitor Cdkn1b.  
*Cell Rep.* 2019; 26: 2434-2450.e6<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.111>  
[View in Article Scopus \(35\)](#)  
[PubMed](#)  
[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 164. Gennarino V.A. Palmer E.E. McDonell L.M. Wang L. Adamski C.J. Koire A. See L. Chen C.-A. Schaaf C.P. Rosenfeld J.A. et al. A mild PUM1 mutation is associated with adult-onset ataxia, whereas haploinsufficiency causes developmental delay and seizures.

*Cell*. 2018; 172: 924-

936.e11 [https://doi.org/10.1016/j.cell.](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.006)

2018.02.006

[View in Article Scopus \(84\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 165. Divanovic S. Trompette A. Atabani S.F. Madan R. Golenbock D.T.

Visintin A. Finberg R.W. Tarakhovsky A. Vogel S.N. Belkaid Y. et al. Negative regulation of toll-like receptor 4 signaling by the toll-like receptor homolog RP105.

*Nat. Immunol.* 2005; 6: 571-

578<https://doi.org/10.1038/ni1198>

[View in Article Scopus \(329\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 166. Casas E. Garcia M.D. Wells J.E. Smith T.P.L. Association of single nucleotide polymorphisms in the ANKRA2 and CD180 genes with bovine respiratory disease and presence of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis(1).

*Anim. Genet.* 2011; 42: 571-

577[https://doi.org/10.1111/j.1365-](https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2011.02189.x)

[2052.2011.02189.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2011.02189.x)

[View in Article Scopus \(14\)](#)

[PubMed](#)

Crossref  
Google Scholar

- 167. Nakagawa R. Naka T. Tsutsui H. Fujimoto M. Kimura A. Abe T. Seki E. Sato S. Takeuchi O. Takeda K. et al. SOCS-1 participates in negative regulation of LPS responses.

*Immunity*. 2002; 17: 677-

687 [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(02\)00449-1](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(02)00449-1)

[View in Article Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 168. Kinjyo I. Hanada T. Inagaki-Ohara K. Mori H. Aki D. Ohishi M. Yoshida H. Kubo M. Yoshimura A. SOCS1/JAB is a negative regulator of LPS-induced macrophage activation. *Immunity*. 2002; 17: 583-

591 [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(02\)00446-6](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(02)00446-6)

[View in Article Scopus \(0\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 169. Lamana A. Villares R. Seoane I.V. Andrés N. Lucas P. Emery P. Vital E.M. Triguero-Martínez A. Marquez A. Ortiz A.M. et al. Identification of a human SOCS1 polymorphism that predicts rheumatoid arthritis severity. *Front. Immunol.* 2020; 11:1336 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01336>

[View in Article Scopus \(9\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 170. Hadjadj J. Castro C.N. Tusseau M. Stolzenberg M.-C. Mazerolles F. Aladjidi N. Armstrong M. Ashrafian H. Cutcutache I. Ebetsberger-Dachs G. et al. Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency. *Nat. Commun.* 2020; 11:5341 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18925-4>  
[View in Article Scopus \(70\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 171. Gingras S. Parganas E. de Pauw A. Ihle J.N. Murray P.J. Re-examination of the role of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) in the regulation of toll-like receptor signaling. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 54702-54707 <https://doi.org/10.1074/jbc.M411043200>  
[View in Article Scopus \(118\)](#)

[PubMed](#)  
[Abstract](#)  
[Full Text](#)  
[Full Text PDF](#)  
[Google Scholar](#)

- 172. Griesenauer B. Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8:475 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00475>

[View in Article Scopus \(407\)](#)

[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 173. Hayakawa H. Hayakawa M. Kume A. Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 26369-26380 <https://doi.org/10.1074/jbc.M704916200>

[View in Article Scopus \(460\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 174. Garlanda C. Riva F. Polentarutti N. Buracchi C. Sironi M. De Bortoli M. Muzio M. Bergottini R. Scanziani E. Vecchi A. et al. Intestinal inflammation in mice deficient in Tir8, an inhibitory member of the IL-1 receptor family.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 3522-

3526 <https://doi.org/10.1073/pnas.0308680101>

[View in Article Scopus \(238\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 175. Wald D. Qin J. Zhao Z. Qian Y. Naramura M. Tian L. Towne J. Sims J.E.

Stark G.R. Li X. SIGIRR, a negative regulator of toll-like receptor-interleukin 1 receptor signaling.

*Nat. Immunol.* 2003; 4: 920-

927<https://doi.org/10.1038/ni968>

[View in Article Scopus \(518\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 176. Riva F. Bonavita E. Barbati E. Muzio M. Mantovani A. Garlanda C. TIR8/SIGIRR is an interleukin-1 receptor/toll like receptor family member with regulatory functions in inflammation and immunity.

*Front. Immunol.* 2012;

3322<https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00322>

012.00322

[View in Article Scopus \(68\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 177. Liew F.Y. Xu D. Brint E.K. O'Neill L.A.J. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses.

*Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5: 446-458<https://doi.org/10.1038/nri1630>

[View in Article Scopus \(1291\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 178. Zhang G. Ghosh S. Negative regulation of toll-like receptor-mediated signaling by Tollip.

*J. Biol. Chem.* 2002; 277: 7059-

7065<https://doi.org/10.1074/jbc.M109537200>

[View in Article Scopus \(512\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 179. Burns K. Clatworthy J. Martin L. Martinon F. Plumpton C. Maschera B. Lewis A. Ray K. Tschopp J. Volpe F. Tollip, a new component of the IL-1RI pathway, links IRAK to the IL-1 receptor. *Nat. Cell Biol.* 2000; 2: 346-351 <https://doi.org/10.1038/35014038>

[View in Article Scopus \(468\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 180. Ito Y. Schaefer N. Sanchez A. Francisco D. Alam R. Martin R.J. Ledford J.G. Stevenson C. Jiang D. Li L. et al. Toll-interacting protein, Tollip, inhibits IL-13-mediated pulmonary eosinophilic inflammation in mice. *J. Innate Immun.* 2018; 10: 106-118 <https://doi.org/10.1159/000485850>

[View in Article Scopus \(18\)](#)

[PubMed](#)

Crossref  
Google Scholar

- 181. Bonella F. Campo I. Zorzetto M. Boerner E. Ohshimo S. Theegarten D. Taube C. Costabel U. Potential clinical utility of MUC5B und TOLLIP single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the management of patients with IPF. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021; 16111<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01750-3>

[View in Article Scopus \(25\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 182. López-Gómez C. Pino-Ángeles A. Órpez-Zafra T. Pinto-Medel M.J. Oliver-Martos B. Ortega-Pinazo J. Arnáiz C. Guijarro-Castro C. Varadé J. Álvarez-Lafuente R. et al. Candidate gene study of TRAIL and TRAIL receptors: association with response to

interferon beta therapy in multiple sclerosis patients.

*PLoS One*. 2013;

8e62540<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062540>

[View in Article Scopus \(14\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 183. George A.J. Dong B. Lail H. Gomez M. Hoffiz Y.C. Ware C.B. Fang N. Murphy A.Z. Hrabovszky E. Wanders D. et al. The E3 ubiquitin ligase RNF216/TRIAD3 is a key coordinator of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *iScience*. 2022;

25104386<https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104386>

[View in Article Scopus \(5\)](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

## Google Scholar

- 184. Diehl G.E. Yue H.H. Hsieh K. Kuang A.A. Ho M. Morici L.A. Lenz L.L. Cado D. Riley L.W. Winoto A. TRAIL-R as a negative regulator of innate immune cell responses.

*Immunity*. 2004; 21: 877-

889<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.11.008>

[View in Article Scopus \(211\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 185. Zhao Z. Su Z. Liang P. Liu D. Yang S. Wu Y. Ma L. Feng J. Zhang X. Wu C. et al. USP38 couples histone ubiquitination and methylation via KDM5B to resolve inflammation.

*Adv. Sci. (Weinh)*. 2021;

8e2101964<https://doi.org/10.1002/a>

[dvs.202101964](#)

[View in Article Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 186. Lin M. Zhao Z. Yang Z. Meng Q. Tan P. Xie W. Qin Y. Wang R.-F. Cui J. USP38 inhibits Type I interferon signaling by editing TBK1 ubiquitination through NLRP4 signalosome.

*Mol. Cell.* 2016; 64: 267-

281<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.08.029>

[View in Article Scopus \(102\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 187. Manjurano A. Sepúlveda N. Nadjm B. Mtove G. Wangai H. Maxwell C. Olomi R. Reyburn H. Drakeley C.J. Riley E.M. et al. USP38, FREM3, SDC1, DDC, and LOC727982

gene polymorphisms and differential susceptibility to severe malaria in Tanzania.

*J. Infect. Dis.* 2015; 212: 1129-1139 <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv192>

[View in Article Scopus \(23\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 188. Ma A. Malynn B.A. A20: linking a complex regulator of ubiquitylation to immunity and human disease.

*Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12: 774-785 <https://doi.org/10.1038/nri3313>

[View in Article Scopus \(407\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 189. Lee E.G. Boone D.L. Chai S. Libby S.L. Chien M. Lodolce J.P. Ma A.

Failure to regulate TNF-induced NF-kappaB and cell death responses in A20-deficient mice.

*Science*. 2000; 289: 2350-

2354<https://doi.org/10.1126/science.289.5488.2350>

[View in Article Scopus \(1235\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 190. Turer E.E. Tavares R.M. Mortier E. Hitotsumatsu O. Advincula R. Lee B. Shifrin N. Malynn B.A. Ma A. Homeostatic MyD88-dependent signals cause lethal inflammation in the absence of A20.

*J. Exp. Med.* 2008; 205: 451-

464<https://doi.org/10.1084/jem.20071108>

[View in Article Scopus \(234\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

## Google Scholar

- 191. Adrianto I. Wen F. Templeton A. Wiley G. King J.B. Lessard C.J. Bates J.S. Hu Y. Kelly J.A. Kaufman K.M. et al. Association of a functional variant downstream of TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus.

*Nat. Genet.* 2011; 43: 253-

258 <https://doi.org/10.1038/ng.766>

[View in Article Scopus \(225\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 192. Shembade N. Ma A. Harhaj E.W. Inhibition of NF-kappaB signaling by A20 through disruption of ubiquitin enzyme complexes.

*Science.* 2010; 327: 1135-

1139 [https://doi.org/10.1126/science.](https://doi.org/10.1126/science.1182364)

[1182364](#)

[View in Article Scopus \(488\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 193. Vande Walle L. Van Opdenbosch N. Jacques P. Fossoul A. Verheugen E. Vogel P. Beyaert R. Elewaut D. Kanneganti T.-D. van Loo G. et al. Negative regulation of the NLRP3 inflammasome by A20 protects against arthritis.

*Nature*. 2014; 512: 69-

73 <https://doi.org/10.1038/nature13322>

[View in Article Scopus \(405\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 194. Lee R.C. Feinbaum R.L. Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75: 843-854 <https://doi.org/10.1016/0092->

8674(93)90529-Y

[View in Article Scopus \(10336\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 195. Wightman B. Ha I. Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*.

*Cell*. 1993; 75: 855-

862[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90530-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90530-4)

[View in Article Scopus \(3315\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 196. O'Connell R.M. Taganov K.D. Boldin M.P. Cheng G. Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the

macrophage inflammatory response.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104:  
1604-  
1609<https://doi.org/10.1073/pnas.0610731104>

[View in Article Scopus \(1618\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 197. Taganov K.D. Boldin M.P. Chang K.-J. Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103: 12481-12486<https://doi.org/10.1073/pnas.0605298103>

[View in Article Scopus \(3760\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 198. Thai T.-H. Calado D.P. Casola S. Ansel K.M. Xiao C. Xue Y. Murphy A. Frendewey D. Valenzuela D. Kutok J.L. et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155.

*Science*. 2007; 316: 604-

608 <https://doi.org/10.1126/science.1141229>

[View in Article Scopus \(1319\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 199. O'Connell R.M. Rao D.S. Baltimore D. microRNA regulation of inflammatory responses.

*Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30: 295-

312 <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075013>

[View in Article Scopus \(763\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 200. O'Neill L.A. Sheedy F.J. McCoy C.E. MicroRNAs: the fine-tuners of toll-like receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11: 163-175<https://doi.org/10.1038/nri2957>  
[View in Article Scopus \(745\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 201. Mattick J.S. Amaral P.P. Carninci P. Carpenter S. Chang H.Y. Chen L.-L. Chen R. Dean C. Dinger M.E. Fitzgerald K.A. et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2023; 24: 430-447<https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8>  
[View in Article Scopus \(295\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)

## Google Scholar

- 202. Carpenter S. Aiello D. Atianand M.K. Ricci E.P. Gandhi P. Hall L.L. Byron M. Monks B. Henry-Bezy M. Lawrence J.B. et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes. *Science*. 2013; 341: 789-792 <https://doi.org/10.1126/science.1240925>

[View in Article Scopus \(783\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 203. Souyris M. Cenac C. Azar P. Daviaud D. Canivet A. Grunenwald S. Pienkowski C. Chaumeil J. Mejía J.E. Guéry J.-C. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci. Immunol.* 2018; 3:eap8855 <https://doi.org/10.1126/sci>

immunol.aap8855

[View in Article Scopus \(361\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 204. Syrett C.M. Anguera M.C. When the balance is broken: X-linked gene dosage from two X chromosomes and female-biased autoimmunity. *J. Leukoc. Biol.* 2019; 106: 919-932 <https://doi.org/10.1002/JLB.6RI0319-094R>

[View in Article Scopus \(36\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 205. Dou D.R. Zhao Y. Belk J.A. Zhao Y. Casey K.M. Chen D.C. Li R. Yu B. Srinivasan S. Abe B.T. et al. Xist ribonucleoproteins promote female sex-biased autoimmunity. *Cell.* 2024; 187: 733-

749.e16<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.037>

[View in Article Scopus \(6\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 206. Peltier D.C. Roberts A. Reddy P. LNCing RNA to immunity.

*Trends Immunol.* 2022; 43: 478-

495<https://doi.org/10.1016/j.it.2022.04.002>

[View in Article Scopus \(13\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 207. Rinn J.L. Chang H.Y. Long noncoding RNAs: molecular modalities to organismal functions.

*Annu. Rev. Biochem.* 2020; 89: 283-308 <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062917-012708>

[View in Article Scopus \(161\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 208. Robinson E.K. Covarrubias S. Carpenter S. The how and why of lncRNA function: an innate immune perspective.

*Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2020;

1863194419 <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2019.194419>

[View in Article Scopus \(194\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 209. Verma S.K. Mahajan P. Singh N.K. Gupta A. Aggarwal R. Rappuoli R. Johri A.K. New-age vaccine adjuvants,

their development, and future perspective.

*Front. Immunol.* 2023;

141043109<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1043109>

[View in Article Scopus \(23\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 210. Pulendran B. S Arunachalam P. O'Hagan D.T. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants.

*Nat. Rev. Drug Discov.* 2021; 20: 454-475<https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>

[View in Article Scopus \(566\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 211. Querec T. Bennouna S. Alkan S. Laouar Y. Gorden K. Flavell R. Akira S. Ahmed R. Pulendran B. Yellow fever vaccine YF-17D activates multiple

dendritic cell subsets via TLR2, 7, 8, and 9 to stimulate polyvalent immunity.

*J. Exp. Med.* 2006; 203: 413-

424<https://doi.org/10.1084/jem.20051720>

[View in Article Scopus \(450\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 212. Van Herck S. Feng B. Tang L. Delivery of STING agonists for adjuvanting subunit vaccines.

*Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021;

179114020<https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114020>

[View in Article Scopus \(66\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 213. Arslan F. Houtgraaf J.H. Keogh B. Kazemi K. de Jong R. McCormack W.J. O'Neill L.A.J.

McGuirk P. Timmers L. Smeets M.B. et al. Treatment with OPN-305, a humanized anti-Toll-Like receptor-2 antibody, reduces myocardial ischemia/reperfusion injury in pigs. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5: 279-287 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967596>  
[View in Article Scopus \(87\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)  
[Google Scholar](#)

- 214. Chen F. Zou L. Williams B. Chao W. Targeting toll-like receptors in sepsis: from bench to clinical trials. *Antioxid. Redox Signal.* 2021; 35: 1324-1339 <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0005>  
[View in Article Scopus \(25\)](#)  
[PubMed](#)  
[Crossref](#)

## Google Scholar

- 215. Coll R.C. Schroder K. Pelegrín P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases.

*Trends Pharmacol. Sci.* 2022; 43: 653-668 <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.04.003>

[View in Article Scopus \(213\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

[Google Scholar](#)

- 216. Coll R.C. Robertson A.A.B. Chae J.J. Higgins S.C. Muñoz-Planillo R. Inerra M.C. Vetter I. Dungan L.S.

Monks B.G. Stutz A. et al. A small molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome is a potential therapeutic for inflammatory diseases.

*Nat. Med.* 2015; 21: 248-

255 <https://doi.org/10.1038/nm.3806>

[View in Article Scopus \(1861\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 217. Hochheiser I.V. Pils I. M. Hagelueken G. Moecking J. Marleaux M. Brinkschulte R. Latz E. Engel C. Geyer M. Structure of the NLRP3 decamer bound to the cytokine release inhibitor CRID3.

*Nature*. 2022; 604: 184-

189<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04467-w>

[View in Article Scopus \(98\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 218. Theuretzbacher U. Blasco B. Duffey M. Piddock L.J.V. Unrealized targets in the discovery of antibiotics for Gram-negative bacterial infections.

*Nat. Rev. Drug Discov*. 2023; 22: 957-

975<https://doi.org/10.1038/s41573-023-00791-6>

[View in Article Scopus \(5\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 219. Chauhan C. Kaundal R.K. The role of cGAS-STING signaling in ischemic stroke: from immune response to therapeutic targeting.

*Drug Discov. Today.* 2023;

28103792<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103792>

[View in Article Scopus \(2\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 220. Hu Y. Chen B. Yang F. Su Y. Yang D. Yao Y. Wang S. Wu Y. Tao L. Xu T. Emerging role of the cGAS-STING signaling pathway in autoimmune diseases: biologic function, mechanisms

and clinical prospection.

*Autoimmun. Rev.* 2022;

21103155<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103155>

[View in Article Scopus \(20\)](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 221. Huang S. Yuan S. Guo L. Yu Y. Li J. Wu T. Liu T. Yang M. Wu K. Liu H. et al. Genomic analysis of the immune gene repertoire of amphioxus reveals extraordinary innate complexity and diversity.

*Genome Res.* 2008; 18: 1112-

1126<https://doi.org/10.1101/gr.069674.107>

[View in Article Scopus \(319\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 222. Nishimura M.T. Dangl J.L. Arabidopsis and the plant immune

system.

*Plant J.* 2010; 61: 1053-

1066<https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2010.04131.x>

[View in Article Scopus \(148\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 223. Morehouse B.R. Govande A.A. Millman A. Keszei A.F.A. Lowey B. Ofir G. Shao S. Sorek R. Kranzusch P.J. STING cyclic dinucleotide sensing originated in bacteria.

*Nature.* 2020; 586: 429-

433<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2719-5>

[View in Article Scopus \(195\)](#)

[PubMed](#)

[Crossref](#)

[Google Scholar](#)

- 224. Li Y. Slavik K.M. Toyoda H.C. Morehouse B.R. de Oliveira Mann C.C.

Elek A. Levy S. Wang Z. Mears K.S. Liu J. et al. cGLRs are a diverse family of pattern recognition receptors in innate immunity.

*Cell*. 2023; 186: 3261-

3276.e20 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.05.038>

[View in Article Scopus \(22\)](#)

[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

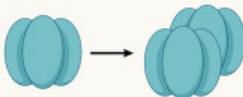
[Google Scholar](#)

## 50 years of innate immunity

**1973**  
Dendritic cells discovered



**1975**  
Tumor necrosis factor (TNF) is cloned



**1989**  
Proposal of pattern recognition receptors (PRR)



**1994**  
Proposal of danger theory



**1996-1998**  
Toll in fly and TLR4 in mammals



**Discovery of N protein as a PRR in plants**



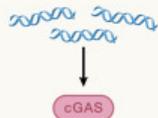
**2000-2001**  
TLR9, TLR3, and TLR5 are described



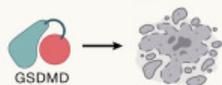
**2002**  
The inflammasome is described



**2013**  
cGAS identified as DNA sensor



**2015**  
Gasdermin D (GSDMD) causes pyroptosis



**2022**  
NLRP3 inhibitors enter clinic



Figura 1. Descubrimientos clave en inmunidad innata en los últimos 50 años. Aquí, se resume los descubrimientos clave sobre la inmunidad innata a lo largo de las décadas. Comienza con el descubrimiento de las células dendríticas en 1973 y avanza a través de los acontecimientos clave de la clonación de citocinas (TNF); identificación de los receptores (TLR, inflammasoma y cGAS); y mecanismos de acción hasta el desarrollo final de fármacos dirigidos a las vías identificadas (inhibidores de NLRP3).

## Cells of the immune system

### Myeloid cells



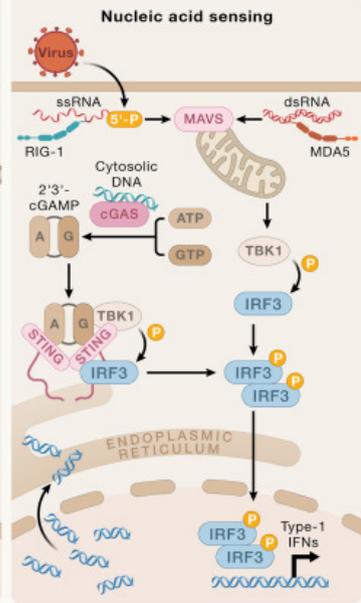
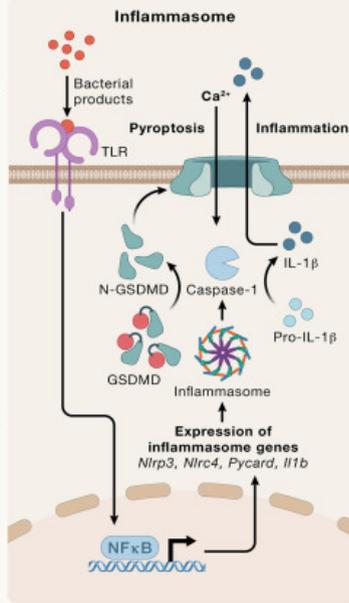
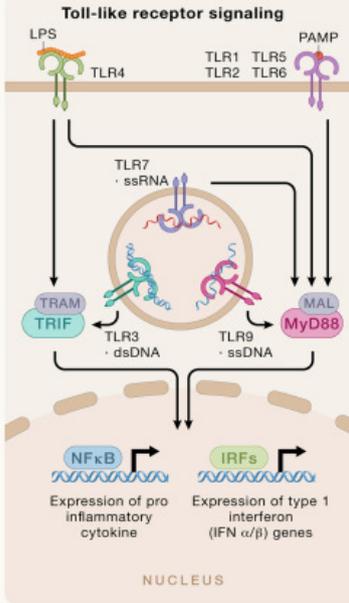
### ILCs



### Adaptive cells



## Signaling in the innate immune system



## Non-coding RNA regulation in immunity

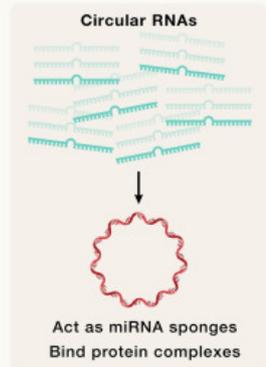
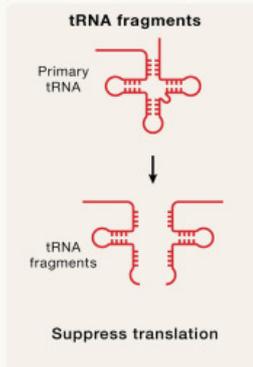
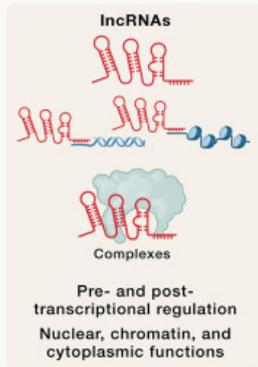
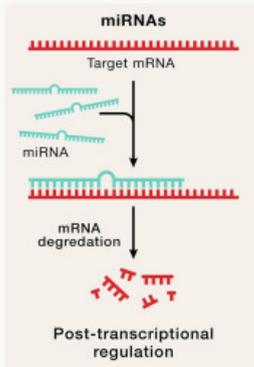


Figura 2. Los patrones moleculares inducen una variedad de respuestas celulares a través de distintas vías de detección.

Señalización de TLR: los TLR unidos a la membrana plasmática o localizados en endosomas envían señales a través de adaptadores y quinasas situadas en el citosol para impulsar las citocinas inflamatorias y las respuestas del interferón tipo 1 (IFN).

Inflamasoma: el inflamasoma es un complejo multiproteico formado en el citosol en respuesta a ligandos microbianos o señales de peligro del huésped. La activación conduce a la actividad de caspasa-1, escisión y liberación de IL-1 $\beta$  o IL-18.

Detección de ácidos nucleicos: el ADN es reconocido por cGAS dentro del citosol, lo que lleva a la producción del segundo mensajero cGAMP, que envía señales a través de STING para inducir

IFN tipo 1. RIG-I o MDA-5 detectan el ARN para inducir IFN tipo I.

Regulación no codificante: muchas familias de ARN no codificantes, incluidos lncRNA, fragmentos de tRNA, miRNA y circRNA, han surgido como reguladora clave de procesos biológicos que incluyen la transcripción, el empalme y la traducción, que pueden afectar la inmunidad.

## **CAPÍTULO 2**

**Principios y aplicaciones terapéuticas de la inmunidad adaptativa.**

### **Resumen**

La inmunidad adaptativa proporciona protección contra enfermedades infecciosas y malignas. Estos efectos están mediados por linfocitos que detectan y responden con precisión específica a las perturbaciones inducidas por patógenos y daños tisulares. Aquí, revisamos los principios clave que subyacen a la inmunidad adaptativa orquestada por distintas poblaciones de células T y B y sus extensiones a las terapias de enfermedades, pensando en un público en general. Discutimos los procesos intracelulares e intercelulares que dan forma a la especificidad y el reconocimiento del antígeno en la activación inmune y las funciones de los linfocitos en la mediación de las

respuestas efectoras y de memoria. También describimos cómo los linfocitos equilibran la inmunidad protectora contra autoinmunidad y la inmunopatología, incluso durante la tolerancia inmune, la respuesta a la estimulación crónica de antígenos y la adaptación a tejidos no linfoides para coordinar la inmunidad tisular y la homeostasis. Finalmente, analizamos las señales extracelulares y los programas intrínsecos de las células que sustentan la inmunidad adaptativa y concluimos resumiendo los avances clave en la vacunación y la ingeniería de respuestas inmunes adaptativas para intervenciones terapéuticas. Una comprensión más profunda de estos principios promete descubrir nuevos medios para mejorar la salud humana.

## **Introducción**

La inmunidad adaptativa es esencial para la protección del huésped contra

enfermedades infecciosas y malignas, pero también contribuye a los trastornos autoinmunes e inflamatorios en condiciones fisiopatológicas. El sistema inmunológico adaptativo es el conjunto de células, factores y mecanismos efectores que, a través de receptores especializados, reconocen y responden a antígenos específicos, que pueden derivarse de entidades externas al cuerpo (p. ej., patógenos y alérgenos) o dentro del propio cuerpo (ej., tumores y tejidos propios). La función del sistema inmunológico es análoga a la del sistema nervioso, con medios evolucionados para sentir, responder y recordar el mundo. La especificidad y la activación retardada de la inmunidad adaptativa contrastan con la respuesta inmune innata más rápida y relativamente inespecífica. Además, el sistema inmunológico adaptativo se define por la aparición de la memoria inmune, la notable capacidad de los linfocitos para

responder con rapidez y precisión a un antígeno derivado de un patógeno que encontraron antes, mediando así una protección mejorada (o completa) contra la reinfección. Para lograr esto, el sistema inmunológico adaptativo utiliza una variedad de diversos tipos de células inmunes "profesionales" que actúan como efectores individuales pero interdependientes, junto con numerosas interacciones críticas con células estromales y parenquimatosas en todos los tejidos.

Los principales actores celulares de la inmunidad adaptativa son los linfocitos, específicamente las células T y las células B (Figura 1A). Las poblaciones de células T  $\text{CD4}^+$  convencionales se clasifican además como células T auxiliares (de ayuda)  $\text{CD4}^+$  y células T citotóxicas  $\text{CD8}^+$ . Las células T  $\text{CD4}^+$  ejercen múltiples funciones efectoras, mediadas tanto por factores solubles como por interacciones

célula-célula. Las células T CD8<sup>+</sup> actúan principalmente mediante la destrucción de células diana específicas. Las células B secretan moléculas efectoras solubles llamadas anticuerpos y también pueden funcionar como células presentadoras de antígenos (APC), que presentan antígenos específicos a las células T.

Los anticuerpos se unen a antígenos diana con alta afinidad e interfieren con numerosos procesos patógenos, como bloquear la unión de patógenos a las células huésped y a las superficies de los tejidos, entre otras funciones. Este proceso previene la entrada de patógenos a las células, lo que puede proporcionar una protección esterilizante contra la infección por patógenos intracelulares obligados. La unión de anticuerpos a superficies patógenas o células infectadas también "marca" las células como objetivos para la destrucción mediada por células

inmunes innatas, promoviendo así la eliminación de patógenos.

La comunicación entre estos linfocitos se produce a través de dos modalidades principales: secreción de proteínas solubles como citocinas y quimiocinas e interacciones ligando-receptor de superficie. Estas señales alteran el estado funcional de la célula receptora (y a veces de la emisora). En conjunto, estas poblaciones de células, mediadores solubles, receptores de superficie y sus ligandos comprenden una red de redes que se superponen para generar funciones emergentes clasificadas como inmunidad adaptativa. La redundancia intrínseca y la robustez son características clave del sistema que mantiene la función incluso cuando lesiones perjudiciales obstaculizan un componente. Por el contrario, también están conectados numerosos circuitos de retroalimentación e interacciones

inhibidoras con poblaciones inmunosupresoras, lo que proporciona un equilibrio esencial que restringe las respuestas autorreactivas y potencialmente dañinas para preservar la homeostasis y prevenir la inmunopatología.

En este capítulo, resumimos las distintas características de la inmunidad adaptativa, incluida cómo se generan los linfocitos para reconocer amenazas inmunológicas específicas (en lo sucesivo denominadas amenazas) e iniciar la inmunidad adaptativa. Luego describimos cómo los linfocitos se especializan y se adaptan a la estimulación antigénica en tejidos linfoides y no linfoides, incluida la discusión de los estímulos inmunes adicionales y los procesos de señalización que cooperan con la activación del receptor de antígenos para orquestar la inmunidad adaptativa.

Es importante destacar que a lo largo de estas discusiones se describen los mecanismos reguladores que existen para prevenir la inmunopatología y mantener o restablecer la homeostasis. Finalmente, resumimos cómo se aprovechan o adaptan las respuestas inmunes adaptativas para obtener beneficios terapéuticos, incluso en la vacunación contra enfermedades infecciosas y la ingeniería inmune para intervenciones contra el cáncer y los trastornos mediados por el sistema inmunológico, y cerramos con discusiones sobre direcciones emergentes y futuras en este campo.

### **¿Cómo “ven” el mundo las células inmunitarias adaptativas?**

Las células B y las células T son los efectores esenciales de la inmunidad adaptativa y están exquisitamente sintonizadas para atacar patógenos específicos. Una cascada de eventos

precede a la activación y expansión de los linfocitos para garantizar que su potente función efectora se centre en verdaderas amenazas patógenas. Aquí, discutimos la formación gradual de una respuesta primaria y la generación única de receptores de antígenos que definen el linaje de linfocitos adaptativos y median el reconocimiento de antígenos. La amplia diversidad de receptores de antígenos debe regularse mediante eventos de selección para limitar el desarrollo de respuestas que puedan dañar al huésped.

### **Descripción general de las respuestas inmunes adaptativas**

Un encuentro inicial con el antígeno da como resultado la preparación de células inmunes adaptativas, que posteriormente se convierten en células efectoras para la defensa inmune y células de memoria para mediar en la memoria inmune. Para comprender este

proceso, es útil considerar el curso de una respuesta inmune primaria (Figura 1B). Por ejemplo, después de una infección inicial por un virus respiratorio, las células epiteliales y las células inmunes innatas locales responden en el transcurso de horas o días para intentar controlar el patógeno. Los linfocitos que eventualmente atacarán esta infección se encuentran en un estado inactivo y circulan por la sangre y los vasos linfáticos. Para iniciar esta respuesta, las células dendríticas (DC, un tipo de APC) y los vasos linfáticos transportan antígenos virales a los ganglios linfáticos regionales. Aquí, al secretar quimiocinas, estas CD atraerán células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> vírgenes. Luego, las células T "probarán" si reconocen alguno de los antígenos derivados del virus "presentados" en la superficie de las CD en complejo con una molécula huésped llamada complejo mayor de histocompatibilidad (MHC; en humanos,

estas proteínas también se denominan antígenos leucocitarios humanos [HLA]). Las células T “ven” el complejo péptido-MHC (pMHC) a través de su receptor de antígeno, llamado receptor de células T (TCR), con correceptores CD4 y CD8 que definen subconjuntos de células T que reconocen los antígenos pMHC a través de diferentes moléculas de MHC (clase II versus clase I, respectivamente). Los receptores de antígenos son proteínas de superficie que son los sensores esenciales del reconocimiento inmunológico adaptativo. Dentro de un organismo, cada célula T, en una primera aproximación, contiene un TCR único. De cualquier virus determinado, se pueden reconocer entre 5 y 50 pMHC diana, con las correspondientes aproximadamente 250 a 25 000 células T vírgenes capaces de reconocer y activarse uniéndose con una avidéz que desencadena suficiente señalización de TCR. Si un TCR reconoce pMHC en una CD en las condiciones

inflamatorias apropiadas, la célula T se activa para iniciar la respuesta inmune adaptativa posterior.

Para las células T vírgenes, la activación de TCR conduce a una salida del estado de reposo mediante la activación de vías de señalización posteriores y la reprogramación metabólica. Los eventos transcripcionales, epigenéticos y traduccionales masivos promueven la expresión alterada de proteínas de superficie y la secreción de citocinas y quimiocinas, que reclutan más células T vírgenes en el ganglio linfático local para permitir una "detección" antigénica adicional. Después de la salida de la inactividad, se inicia un programa de replicación llamado expansión clonal. En consecuencia, hay una acumulación pronunciada de células T específicas de antígeno que normalmente están presentes en frecuencias bajas y variables, aumentando así las respuestas

contra patógenos que se dividen rápidamente. Esta replicación se produce a través de un temporizador programado parcialmente regulado por el factor de transcripción *Myc*, y la célula se replica tantas veces como sea posible dentro de la ventana del temporizador. Las células T, una vez que salen del estado de reposo, tienen uno de los tiempos de división más rápidos de las células sanas en el cuerpo de los mamíferos (estimaciones de  $\sim 10$  h para las células T CD4+ y de 6 a 8 h para las células T CD8+) activado de manera similar y porta un TCR idéntico, amplificando así el "conocimiento" del reconocimiento de antígenos.

La activación y expansión de una respuesta de células T CD4+ brinda apoyo a la activación y expansión de células T CD8+ en el ganglio linfático local. Las moléculas coestimuladoras (p.

ej., CD28 y 4-1BB) y las citocinas, como la interleucina (IL)-12 y la IL-2 secretadas por células inmunitarias innatas y células T CD4+, mejoran la activación de las células T CD8+, prolongando la división y estimulando la transcripción específica de programas. A medida que las células T CD8+ se dividen y diferencian, expresan moléculas de superficie, incluidos ligandos para receptores de muerte para inducir la apoptosis (muerte celular) en las células infectadas objetivo, y también generan citoquinas inflamatorias y liberan reservas intracelulares de moléculas citolíticas, incluidas granzimas y perforina. Después de su activación y expansión inicial, los gradientes de quimiocinas guían a las células T CD8+ hacia el tráfico desde el ganglio linfático hasta el sitio de la infección, donde finalmente ejecutan la función efectora, en este caso destruir a las células infectadas que contienen el agente infeccioso patógeno.

En el mismo ganglio linfático, las células B vírgenes también prueban sus receptores de células B (BCR) para detectar la unión de antígenos virales. En lugar de pMHC, las BCR reconocen proteínas completas e intactas, y las BCR pueden unirse a epítomos conformacionales tridimensionales en la superficie de una proteína viral. Luego, las cascadas metabólicas y transcripcionales de señalización inducidas por BCR, comparables a las inducidas por la señalización de TCR, activan las células B e inician la diferenciación y replicación. Las células B activadas y las células T CD4<sup>+</sup> se encuentran en la interfaz de las zonas de células T y B (borde T-B), donde las células B activadas por BCR pueden presentar proteínas virales procesadas como pMHC. Las células T CD4<sup>+</sup> promueven aún más la diferenciación de las células B a través de interacciones adicionales ligando-receptor (p. ej.,

CD40L-CD40 e ICOS-ICOSL) y la secreción de citoquinas (p. ej., IL-4 e IL-21) que dirigen el cambio de clase a varios isotipos (inmunoglobulina)[Ig]M, IgG, IgA e IgE). Estas interacciones promueven la diferenciación de las células B en una de dos vías divergentes. Algunas células B pueden convertirse en células secretoras de anticuerpos de vida corta llamadas plasmablastos, mientras que otras pueden ingresar a estructuras organizadas y especializadas llamadas centros germinales. En los centros germinales, las células B se someten a un proceso llamado hipermutación somática, donde las BCR se diversifican y su especificidad se altera mediante la introducción de mutaciones por la citidina desaminasa inducida por activación enzimática (AID). Las BCR recién mutadas se someten a una segunda ronda de interacciones competitivas con células T-B, denominada selección, en la que deben

demostrar su capacidad para unirse y presentar antígeno a células T CD4+ especializadas localizadas en el centro germinal. Dependiendo del momento y las características específicas de las interacciones de las células T CD4+ y las células B en los centros germinales, se produce una segunda divergencia de destino en la que algunas células B "seleccionadas" se convierten en células B de memoria (Bmem) que son capaces de responder a infecciones posteriores, mientras que otras se convierten en células plasmáticas productoras de anticuerpos de larga duración que residen predominantemente en la médula ósea. En el momento de su activación completa, una sola célula plasmática puede producir y secretar miles de anticuerpos por segundo.

A medida que esta respuesta primaria madura, los esfuerzos coordinados de los linfocitos localizados y sistémicos y

sus funciones efectoras sinérgicas controlan el patógeno. Después de la resolución de la infección, >90% de las células T efectoras CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, junto con una porción sustancial de células B plasmablasticas de vida corta, experimentan un proceso regulado de muerte celular apoptótica (llamado contracción). Después de esta fase de contracción, todavía hay un aumento relativo en el número de células B y células T específicas de antígeno que pueden reconocer la infección que acaba de ocurrir (en comparación con el compartimento sin tratamiento previo). Estas células forman el reservorio de células de memoria que pueden reactivarse rápidamente en desafíos posteriores, lo que subyace a la inmunidad a la reinfección.

## **Reconocimiento del receptor de antígeno**

El evento de reconocimiento crítico para iniciar una respuesta inmune adaptativa

es la unión del receptor de antígeno (TCR o BCR) al antígeno (pMHC o epítopos de proteínas intactas, respectivamente).

¿Cómo es posible sembrar el repertorio ingenuo (el conjunto de receptores de antígenos dentro de un organismo) con TCR y BCR suficientemente diversos para reconocer varios epítopos (el componente antigénico reconocido por el TCR o BCR), incluidos aquellos que son completamente nuevos desde un punto de vista evolutivo? ¿perspectiva? Una estimación extremadamente conservadora sugiere que existen al menos 10 “billones” clones de células T únicos en el repertorio ingenuo (un número cinco órdenes de magnitud mayor que el número de genes en todo el genoma). La solución a esta limitación es que cada célula T o B experimenta un proceso altamente coordinado de recombinación somática para generar un receptor de antígeno único con una

cadena pesada y una ligera. Los linfocitos maduros cambian sus genomas reorganizando y ligando segmentos de genes para generar nuevas secuencias codificantes (Figura 1C). En humanos, los TCR son  $\alpha\beta$  o  $\gamma\delta$  (con las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  correspondientes a las cadenas ligeras). Para las BCR, la cadena pesada se denomina IgH, mientras que la cadena ligera es Ig $\lambda$  o Ig $\kappa$ . Los loci TCR y BCR son extremadamente grandes (varios cientos de kilobases), con regiones de múltiples variantes de segmentos genéticos. Cada cadena tiene un casete de regiones "variables" o V y un casete de unión o regiones "J", y la cadena pesada contiene un casete adicional de regiones "diversidad" o D. Para generar un receptor, el ADN se corta mediante las enzimas del gen activador de la recombinasa (RAG) y luego se vuelve a unir utilizando un proceso especializado de reparación de ADN de rotura de doble cadena que

fusiona una región V, una D (para cadenas pesadas) y una J. Los componentes de reparación del ADN Ku, la proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PK), Artemis, la ADN ligasa IV y XRCC4 participan en el mantenimiento de la proximidad de las cadenas de ADN cortadas y en su religación. Además, la desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) introduce nucleótidos independientes de la plantilla en la unión cortada antes de la ligadura y reparación, proporcionando así una fuente adicional de diversidad en la generación de receptores para reconocer una amplia gama de antígenos.

En conjunto, estas fuentes de diversidad (selección de segmentos genéticos, diversidad combinatoria, diversidad de unión y emparejamiento de cadenas pesadas y ligeras) dan como resultado aproximadamente 10<sup>6</sup> cadenas TCR

potencialmente únicas. Este número es excepcionalmente grande, mucho más alto que el de todas las células T que se han generado o se generarán alguna vez en humanos. En condiciones de recombinación aleatoria, esperaríamos que no surgieran dos células T dentro o entre individuos con un receptor idéntico. Aunque la aparición de tales receptores “públicos” es poco común para la combinación completa de dos cadenas, para las cadenas simples se observa compartición en aproximadamente el 15% de las cadenas TCR $\alpha$ . Esta observación indica que el proceso de recombinación está fuertemente sesgado hacia la generación de algunas cadenas receptoras más que otras. Un logro importante de los últimos años, facilitado por la gran cantidad de datos del repertorio de receptores de antígenos producidos por análisis de secuenciación profunda, es el cálculo preciso de la probabilidad de generar cualquier TCR

o BCR determinado. Estos enfoques proporcionan estimaciones confiables de cómo es probable que se produzcan ciertos receptores, lo que se puede verificar midiendo el grado en que los receptores se comparten entre la población. Estas herramientas tienen múltiples aplicaciones, incluso para el diagnóstico y la detección temprana de enfermedades, incluidas infecciones crónicas, tumores y autoinmunidad.

Más allá de la diversidad intrínsecamente amplia disponible en el repertorio ingenuo, las células B tienen un mecanismo adicional para la diversificación de sus receptores de antígenos. En el contexto de la estructura del centro germinal descrita anteriormente, la comunicación entre las células T CD4<sup>+</sup> y las células B conduce a la inducción de la enzima AID. La AID provoca la desaminación de la citidina, convirtiéndola en uracilo en el ADN que

codifica el receptor del antígeno. La vía de reparación del ADN luego lo convierte en timina o en otras bases dependiendo de la vía de reparación activada, introduciendo así una mutación puntual en la secuencia codificante. Si esta mutación aumenta la afinidad del BCR por su ligando, la célula B recibirá una señal de supervivencia. De lo contrario, sufrirá apoptosis (una forma de muerte celular programada). Este proceso conduce a la maduración de la afinidad del BCR (y los posteriores anticuerpos secretados), y la progresión de la reacción del centro germinal da como resultado un aumento de dos logaritmos en la afinidad medida de los anticuerpos secretados en el transcurso de una respuesta.

Los procesos de recombinación V(D)J y maduración de afinidad son intrínsecamente peligrosos para la célula y el huésped, ya que implican la rotura,

religación y/o mutación intencionada del ADN. Muchos tumores pediátricos y algunos tumores de adultos son impulsados por genes de fusión creados por recombinación V(D)J ilegítima, lo que demuestra el potencial incorporado de transformación maligna en estos procesos. Estos incluyen la leucemia mielógena crónica, que puede contener una translocación entre el propio BCR y la quinasa Abl, y la leucemia linfoblástica aguda de células T, que puede surgir de la recombinación mediada por RAG entre dos genes receptores no antigénicos, SIL y TAL1. Como resultado, la recombinación del receptor de antígeno está altamente regulada por la inducción transcripcional (tanto de la maquinaria de recombinación como en el locus de recombinación) y el secuestro físico de los loci del receptor de antígeno dentro del núcleo en "fábricas de recombinación".

Existen muchas estrategias preventivas y terapéuticas que podrían surgir al aprovechar este medio central de reconocimiento inmunológico. La capacidad de decodificar el repertorio es, por tanto, el foco de varios investigadores y a menudo se la llama "el santo grial" de la inmunología, aunque sigue siendo difícil de alcanzar. Aunque no podemos realizar un mapeo simple entre la secuencia de un receptor de antígeno y la identidad de su objetivo, se han logrado avances significativos en la extracción de información de secuencias del repertorio. Los receptores que reconocen los mismos antígenos a menudo tienen un aspecto muy similar entre sí. Encontrar receptores de cadena emparejada idénticos entre individuos (receptores "verdaderos públicos") es extremadamente improbable, pero los receptores que comparten un alto grado de homología son muy comunes. Estos

motivos conservados sugieren fuertemente que el proyecto de decodificar el repertorio probablemente tenga éxito, ya que apunta a un conjunto conservado y limitado de soluciones subyacentes a cómo los receptores de antígenos ven un antígeno en particular. Es de destacar que solo 17 epítomos con al menos 50 TCR emparejados únicos se seleccionan en la base de datos en línea más grande hasta la fecha (a la que se accedió y analizó en enero de 2024). Otra complicación para la predicción de la especificidad es el grado poco conocido de reactividad cruzada posible para cualquier receptor determinado. Se sabe que es cierto que los receptores deben tener reactividad cruzada. Se han realizado estimaciones de hasta un millón de objetivos únicos por TCR, lo que impone mayores desafíos al problema de la decodificación. Sin embargo, el potencial traslacional de resolver el código del repertorio y los

avances recientes en el modelado estructural mantienen este problema como un foco importante de la investigación actual sobre receptores de antígenos.

**Equilibrando el reconocimiento de uno mismo versus el no reconocimiento de uno mismo: selección positiva y negativa**

Teniendo en cuenta la naturaleza intrínsecamente estocástica de la recombinación, la generación de TCR y BCR autorreactivos parece muy probable. Para los TCR, una limitación adicional es que necesitan reconocer péptidos en el contexto del MHC para funcionar correctamente. Entonces, ¿cómo garantiza el desarrollo de células T que cumplan tales condiciones (es decir, tanto la falta de autorreactividad como la restricción por parte del MHC)? Para las células T, su desarrollo en el timo incluye un proceso riguroso de selección tanto positiva como negativa, a

menudo denominado "educación tímica". Después de la recombinación, los receptores deben unirse al MHC para proporcionar una señal de supervivencia; si esto no ocurre, la célula sufre apoptosis, eliminándola de la población. Un receptor que se une al MHC con una afinidad demasiado fuerte puede inducir apoptosis debido a una señal de activación excesiva, lo que ayuda a eliminar las especificidades autorreactivas del repertorio (llamada tolerancia central). Para permitir que las células T identifiquen adecuadamente sus receptores contra antígenos que eventualmente se verán en todo el cuerpo, existen mecanismos para expresar diversas proteínas de cada sistema de órganos y tejidos principales en el timo, con el factor de transcripción Aire, expresado principalmente por las células epiteliales medulares del timo, desempeñando un papel central en este proceso. Además, es probable que las

células T CD4<sup>+</sup> con afinidad de unión de moderada a alta por los autoantígenos regule positivamente la expresión del regulador transcripcional Foxp3, lo que les confiere la capacidad de desarrollarse en un linaje distinto conocido como células T reguladoras (Treg). Después de salir del timo, las células Treg median una función inmunosupresora crucial para prevenir la autoinmunidad, pero también desempeñan funciones emergentes en el apoyo a la reparación y la fisiología de los tejidos; estos dos efectos se describen más adelante.

Las células B en desarrollo también se someten a procesos de selección mientras se desarrollan en la médula ósea. Las células B inmaduras y autorreactivas se pueden eliminar o, alternativamente, sus BCR pueden someterse a una "edición de receptores", lo que permite eventos adicionales de

recombinación de genes para producir un BCR no autorreactivo. En conjunto, dados los efectos potencialmente nocivos de las respuestas inmunes adaptativas a los tejidos del huésped, estos procesos de desarrollo son cruciales para "educar" a las células T y B al equiparlas con receptores de antígenos adecuados para mediar respuestas inmunes productivas y al mismo tiempo evitar la autodestrucción.

**¿Qué tipo de respuestas genera la inmunidad adaptativa en la periferia?**

La activación adecuada de la inmunidad adaptativa requiere la reprogramación de linfocitos vírgenes en células efectoras, que son cruciales para defender al huésped contra patógenos invasores o para influir en otras células inmunes o tisulares (Figura 2).

**¿Cómo responde inicialmente el sistema inmunológico adaptativo de los órganos**

linfoides periféricos (que consisten principalmente en el bazo y los ganglios linfáticos) a diversas amenazas, se reencuentra con ellas después de la eliminación inicial o se adapta para enfrentarlas constantemente? Además, ¿qué mecanismos impiden que la inmunidad adaptativa lleve a cabo reacciones autoinmunes en respuesta a autoantígenos expresados en los tejidos periféricos (llamada tolerancia

periférica)? Discutimos las respuestas efectoras y de memoria, la adaptación funcional de las células T a la estimulación crónica de antígenos y la tolerancia periférica mediada por Treg y la restricción de la inflamación (Figura 3), que en conjunto equilibran la inmunidad protectora contra las reacciones autoinmunes.

**Diversas respuestas efectoras: responder a diferentes tipos de amenazas**

**¿Cómo responde el sistema inmunológico a la gran diversidad de patógenos invasores y agresiones inmunológicas?**

Una solución es la generación de células efectoras especializadas que muestren diversidad funcional basada en señales derivadas de las APC de cebado y entornos cambiantes. Por ejemplo, las células T CD4<sup>+</sup> responden a señales proinflamatorias y se diferencian en células efectoras, incluidos los subconjuntos Th1, Th2 y Th17 (“h” significa “ayudante”; es decir, la función de ayudar a otras células inmunitarias como las células T CD8<sup>+</sup> células o células B) de células que median respuestas inmunes protectoras después de infecciones bacterianas, helmínticas y fúngicas, respectivamente.

Estas funciones están orquestadas por factores de transcripción específicos del

linaje (T-bet, Gata3 y ROR $\gamma$ t), citocinas características y otras moléculas efectoras. Además, las células auxiliares foliculares T CD4<sup>+</sup> (Tfh) que expresan Bcl6 son cruciales para respaldar las respuestas de anticuerpos mediadas por células B (Figura 3A).

Sin embargo, las células efectoras no son simplemente linajes fijos y adaptan sus funciones a señales microambientales e inmunológicas en constante cambio, un fenómeno llamado plasticidad. Es de destacar que las células Th17 muestran más plasticidad que las células Th1 o Th2. Por ejemplo, las células Th17 pueden adoptar características similares a Th1 mediadas por IL-23 con mayor capacidad para inducir autoinmunidad e inflamación, y el recableado metabólico dependiente del complejo de rapamicina 1 (mTORC1) contribuye a este proceso. Las células Th17 también pueden transdiferenciarse en células productoras

de IL-10 (Tr1) con función inmunosupresora para resolver la inflamación. Además, las células Th17 pueden producir IL-4 en infecciones por helmintos y posiblemente en asma alérgica. Más allá de la plasticidad, las respuestas efectoras son funcionalmente heterogéneas. Por ejemplo, las células Th17 homeostáticas (no patógenas) promueven la homeostasis tisular y la prevención de infecciones microbianas en estado estacionario, especialmente en sitios mucosos como el intestino, mientras que las células Th17 patógenas precipitan enfermedades inflamatorias y autoinmunes. La patogenicidad de las células Th17 se asocia con la coexpresión de IFN $\gamma$  y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y requiere una reconfiguración del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las poliaminas. Además, la función de las células Tfh se adapta en respuesta a agresiones

inmunológicas específicas, lo que respalda el cambio de clase a varios isotipos de anticuerpos que brindan inmunidad protectora contra diferentes tipos de patógenos. La plasticidad y heterogeneidad inherentes de las células T CD4<sup>+</sup> para adaptarse funcionalmente a entornos cambiantes pueden aprovecharse para intervenciones terapéuticas.

Las células B activadas proliferan y migran al borde T-B en el ganglio linfático, donde interactúan con las células Tfh. Las células Tfh proporcionan múltiples señales auxiliares, incluidas citocinas que dirigen el cambio de clase de inmunoglobulina (de isotipos IgD e IgM a IgG, IgE o IgA), lo que da como resultado un conjunto de células B con funciones diversificadas. Los perfiles de alta dimensión recientes, especialmente la secuenciación de RNA unicelular (scRNA-seq), han revelado una

heterogeneidad adicional de células T, células B y otras células inmunitarias adaptativas, incluso en poblaciones de pacientes con cáncer, artritis reumatoide y síndrome respiratorio agudo severo por Infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, la secuencia de scRNA de pacientes con cáncer de vejiga reveló la existencia de estados de células T CD4<sup>+</sup> citotóxicas expandidas clonalmente. Estas células tienen la capacidad de matar células tumorales autólogas y su firma genética predice la respuesta al tratamiento anti-PD-L1, lo que respalda aún más la noción de diversidad y heterogeneidad de las respuestas inmunitarias adaptativas.

### **Memoria inmune: Recordando las amenazas al reencontrarse**

La memoria inmune, un sello distintivo de la inmunidad adaptativa (Figura 2), permite una respuesta inmune rápida y

mejorada tras el reencuentro con el antígeno. Este efecto se asocia con una mayor frecuencia de células T específicas de antígeno con una funcionalidad intrínsecamente mejorada en comparación con poblaciones ingenuas y se estudia en todos los linfocitos, especialmente en las células T CD8<sup>+</sup> (Figura 3B). Mientras que la mayoría de las células T efectoras específicas de antígeno se contraen, las células T CD8<sup>+</sup> de larga vida pueden descender de un subconjunto de células efectoras que conservan la capacidad de volver a adquirir características similares a las del estado original (es decir, moléculas distintivas expresadas por células T vírgenes). Esta transición del efector a las células de memoria es un proceso de "desdiferenciación" orquestado por mecanismos epigenéticos como la desmetilación del DNA . Alternativamente, las células de memoria pueden surgir de una población que se

renueva a sí misma antes o durante la fase de expansión clonal después de la estimulación antigénica, vinculando así la diferenciación con la historia replicativa. Además, la partición asimétrica de moléculas de señalización clave durante la primera división celular puede reforzar la formación de la memoria. Las vías transcripcionales y metabólicas controlan la diferenciación de las células T CD8<sup>+</sup> de memoria, que requieren TCF-1, Myb y Foxo1, así como procesos metabólicos (p. ej., fosforilación oxidativa mitocondrial [OXPHOS] y dinámica mitocondrial). Se necesitan estudios futuros que utilicen herramientas de seguimiento de linaje de vanguardia para conciliar o unificar estos modelos de diferenciación e identificar los mecanismos subyacentes. Para que se produzca una respuesta de memoria eficaz tras la nueva exposición al patógeno, participan todas las células T CD8<sup>+</sup> de memoria que se encuentran

en el sitio de la infección, en los órganos linfoides y en la circulación, y cada subconjunto muestra capacidades diferenciales de autorrenovación, longevidad y función citotóxica. El conjunto de memoria incluye principalmente células de memoria central (TCM), memoria efectora (TEM) y memoria residente en tejido (TRM). Las células de la TCM son células de memoria inactivas que expresan niveles bajos de marcadores citotóxicos y niveles altos de marcadores de localización en el tejido linfoide (p. ej., CCR7 y CD62L) para su localización en los tejidos linfoides. Las células de TCM pueden autorrenovarse en respuesta a IL-7 e IL-15 y diferenciarse en células TEM. Por el contrario, las células TEM muestran una longevidad intermedia, expresan niveles más bajos de estos marcadores de localización y circulan entre la sangre y los tejidos inflamados no linfoides. Tras la reinfección, las

células TEM se reclutan rápidamente de la circulación para proporcionar defensa inmune debido a su función citotóxica inherente.

Los centros germinales apoyan la generación del conjunto de células B de memoria, que se forma después de un proceso iterativo de diversificación de BCR y maduración de afinidad. Surgen dos poblaciones diferentes de células B de memoria: células plasmáticas secretoras de anticuerpos de larga vida y células Bmem. Las células plasmáticas de larga vida, residentes habitualmente en la médula ósea, producen anticuerpos séricos que pueden neutralizar un patógeno y prevenir infecciones. Las células Bmem se reactivan rápidamente tras el posterior reencuentro con el antígeno y la interacción del BCR, lo que hace que proliferen y produzcan rápidamente poblaciones expandidas de células

secretoras de anticuerpos. Las células Bmem circulan y examinan el cuerpo en busca de su antígeno (o una variante estrechamente relacionada) o, alternativamente, residen en los tejidos para proteger contra la reinfección. Por tanto, subconjuntos diversificados de células T y B participan en el establecimiento de la memoria inmunitaria.

### **Agotamiento de las células T: enfrentar las amenazas todo el tiempo**

Aunque los linfocitos efectores funcionan para eliminar los patógenos invasores en la infección aguda, la infección crónica, como el HIV, ocurre cuando los patógenos no se resuelven, lo que lleva a una estimulación antigénica persistente. En tales condiciones, las células T gradualmente se agotan funcionalmente, un estado asociado con una función efectora amortiguada, que también se observa en tumores

progresivos (Figura 3B). El agotamiento de las células T previene el daño tisular y la inmunopatología excesiva, al mismo tiempo que contribuye a la reducción del crecimiento de patógenos y tumores, lo que refleja un estado de adaptación hipofuncional. Las células T CD8<sup>+</sup> agotadas regulan positivamente la expresión de moléculas coinhibidoras (a saber, PD-1, LAG3, TIM-3 y TIGIT); reducir gradualmente la proliferación; y muestran un paisaje de cromatina único en comparación con las células T efectoras y de memoria. TOX es el regulador transcripcional maestro para inducir el programa de agotamiento, pero es en gran medida prescindible para la formación de células T efectoras o de memoria durante una infección aguda.

Dadas las funciones de las células T CD8<sup>+</sup> en la mediación de la inmunidad adaptativa a los tumores y las

infecciones crónicas, se están investigando activamente los mecanismos subyacentes al agotamiento de las células T y cómo revitalizar su funcionalidad. Estos esfuerzos llevaron al descubrimiento de que las células T agotadas se separan en dos subconjuntos funcionales principales: células T (Tex) precursoras agotadas (Tpex) de TCF-1+ y células T (Tex) agotadas terminalmente (Figura 3B). Las células Tpex exhiben una capacidad inherente de células madres y autorrenovación y responden directamente a las inmunoterapias basadas en anticuerpos (llamadas bloqueo de puntos de control inmunológico [ICB]) al producir una explosión proliferativa de células T CD8+ funcionales para controlar patógenos o tumores. Entre las células Tpex, una población de células Tpex CD62L+ transcripcionalmente distinta conserva el potencial proliferativo a largo plazo y la

multipotencia de una manera dependiente de Myb. Las células T CD8+ agotadas transitorias (con función efectora intensificada) son un estado intermedio entre las células T<sub>pex</sub> y T<sub>ex</sub>. Además, los regulomas transcripcionales programan la diferenciación gradual de las células T CD8+ agotadas y refuerzan la salida de inactividad de las células T<sub>pex</sub> y la acumulación transitoria de células T<sub>ex</sub> ambos refuerzan los efectos antitumorales. Es de destacar que las células T específicas de antígeno también pueden sufrir un agotamiento terminal sin progresión a través de un estado efector funcional. La trayectoria de diferenciación de las células T agotadas en infecciones crónicas discretas o tumores justifica una mayor investigación.

El control espacio-temporal de las respuestas de las células T CD8+ es evidente en los tumores. Los ganglios

linfáticos que drenan tumores (tdLN) contienen una abundante población de células T<sub>pex</sub> (posiblemente derivadas de células de memoria específicas de tumores (TSM)), que requiere una interacción dependiente de MHC-I con DC convencionales tipo 1 (cDC1) en las células T y zonas marginales de tdLN para su mantenimiento. Cuando las células T<sub>pex</sub> migran de tdLN al tumor, experimentan una diferenciación terminal. Además, la estructura linfoide terciaria facilita la entrada de células B y T en el sitio del tumor, lo que se ha demostrado que soporta distintos subconjuntos de células T agotadas. Las aplicaciones de tecnologías de transcriptómica espacial y herramientas de rastreo de linaje ayudarán a descifrar las transiciones del estado celular e interacciones célula-célula que subyacen a la adaptación de los linfocitos a través del espacio y el tiempo.

## **Las células Treg limitan la autoinmunidad y la inflamación**

Una característica definitoria del sistema inmunológico adaptativo es la capacidad de distinguir los antígenos propios de los tejidos de los "no propios" (p. ej., patógenos invasores) (Figura 2). Aunque la tolerancia central es crucial para la homeostasis inmunitaria, sólo es parcialmente eficaz. Por lo tanto, existen mecanismos de tolerancia periférica para prevenir reacciones autoinmunes, incluidos mecanismos intrínsecos de las células (p. ej., inactividad, ignorancia, anergia y senescencia de los linfocitos, como se revisó en otra parte) y control extrínseco, mediado predominantemente por células Treg. La pérdida de estas células o de su factor de transcripción Foxp3, que define el linaje, desencadena una autoinmunidad fatal de inicio temprano en ratones y humanos, lo que sugiere que las células

Treg actúan como un "freno" celular para evitar que la inmunidad adaptativa se dirija al tejido propio (Figura 3C). Las células Treg requieren Foxp3 para su función y también se adaptan para imponer una regulación inmune específica del contexto mediada por citocinas inmunosupresoras (p. ej., IL-10, TGF- $\beta$  e IL-35); molécula coinhibidora CTLA4; y ectonucleotidasas CD39 y CD73 para agotar el ATP extracelular proinflamatorio. Estos diversos mecanismos contribuyen a las funciones inmunosupresoras de las células Treg en la tolerancia propia y tumoral.

Para equilibrar las respuestas efectoras, las células Treg se adaptan en la periferia. En comparación con las células T vírgenes, las células Treg muestran un fenotipo activado y experimentado por antígenos debido a su reconocimiento del tejido propio mediado por TCR y también requieren señalización de IL-2 y

metabolismo anabólico mediado por mTORC1 para su aptitud funcional, citocinas específicas y señales inflamatorias, las células Treg cooptan los programas transcripcionales y de tráfico de las células T efectoras, asemejándose a las respuestas efectoras plásticas (Figura 3A). Por ejemplo, en condiciones propensas a Th1, las células Treg adquieren la expresión de T-bet y CXCR3 y una programación similar a Th1 para contrarrestar las células T CD4+ y CD8+ que expresan T-bet. Además, las células Treg foliculares expresan Bcl6 y CXCR5 para modular negativamente Thf, la actividad celular y reacciones del centro germinal. La plasticidad de las células Treg asegura un control espacio-temporal preciso de las respuestas efectoras específicas del contexto al tiempo que limita la inmunopatología.

Aunque las células Treg son beneficiosas para mediar en la protección contra la autoinmunidad, restringir las respuestas efectoras puede ser perjudicial en ciertas condiciones. En particular, la acumulación intratumoral de células Treg es una barrera clave para la inmunidad antitumoral y la inmunoterapia y se correlaciona con una menor supervivencia del paciente (Figura 3C). Las células Treg intratumorales son heterogéneas, y solo la subpoblación FOXP3<sup>hi</sup>, pero no FOXP3<sup>lo</sup>, muestra capacidades inmunosupresoras en pacientes con cáncer colorrectal. Además, las células Treg similares a Th1 se acumulan en los tumores y se ubican conjuntamente con las cDC1 productoras de CXCL9 para suprimir la función de las células T CD8<sup>+</sup>. Sin embargo, la adaptación intratumoral de las células Treg puede dar como resultado una expresión aberrante de IFN $\gamma$  que reprograma el microambiente tumoral

para que sea más inflamatorio, aumentando así la inmunidad antitumoral. Las células Treg intratumorales muestran requisitos únicos para la absorción de nutrientes como el ácido láctico y los lípidos, así como la síntesis de lípidos de novo, y dependen de CTLA4 para mantener la homeostasis metabólica y la estabilidad del linaje. Las estrategias para el direccionamiento terapéutico de las células Treg para la terapia tumoral incluyen su agotamiento y reprogramación funcional mediante la modulación de la señalización del receptor coinhibidor (p. ej., CTLA4), citoquinas (p. ej., IL-2) y receptores de quimiocinas (p. ej., CCR4 y CCR8). Sin embargo, los eventos adversos inmunoasociados siguen siendo un desafío para las inmunoterapias contra el cáncer dirigidas a células Treg, y es probable que las terapias futuras se beneficien de una mejor comprensión de la programación funcional específica del

contexto del tumor. También se justifican estudios adicionales para determinar las contribuciones funcionales de otras poblaciones inmunosupresoras (p. ej., células Tr1, células T KIR+ CD8+ y células B reguladoras) a la salud y la enfermedad inmunitarias, ya que su interacción con las células Treg probablemente sea esencial para equilibrar las células proinflamatorias y respuestas inmunosupresoras a diferentes agresiones.

### **¿Cómo equilibra el sistema inmunológico la inmunidad tisular y la homeostasis?**

En una respuesta inmune aguda exitosa, el agente agresor se elimina, la inflamación se resuelve y se restablece la homeostasis. Es importante destacar que una respuesta inmune primaria deja al tejido previamente infectado más capaz de defenderse contra una infección posterior. Los linfocitos de memoria residentes ingresan a los tejidos no

linfoides (aunque algunos también pueblan los tejidos linfoides), donde perciben y responden a señales ambientales y se mantienen durante largos períodos de tiempo. Defienden contra futuros encuentros con patógenos y previenen la peligrosa patología asociada con las defensas inmunes innatas desencadenadas durante una respuesta primaria. La incapacidad de volver a los puntos de ajuste homeostáticos normales da como resultado inflamación crónica y múltiples enfermedades, incluidas enfermedades alérgicas, fibrosis, autoinmunidad y trastornos neurodegenerativos, y tales efectos se contrarrestan mediante diversas interacciones intra e inter tisulares entre linfocitos y células y factores tisulares. En esta sección, analizamos los diversos tipos de linfocitos tisulares y definimos cómo estos "centinelas" contribuyen a la defensa contra las infecciones al mismo tiempo

que respaldan la función tisular y la homeostasis del organismo.

## **Los linfocitos de memoria residentes en los tejidos son centinelas de por vida**

Los linfocitos experimentados por antígenos forman poblaciones tanto circulantes como TRM. Las células TRM específicas de antígeno alteran las reglas de participación de las respuestas inmunes posteriores al mismo agente invasor, ya que estas células altamente especializadas eliminan patógenos a un ritmo exponencialmente más rápido que la mayoría de los mecanismos innatos. A las pocas horas de la reinfección, las células TRM reclutan, localizan y activan las células inmunes innatas en los tejidos, un proceso que lleva hasta un día en su ausencia. Las células TRM y B residentes en tejidos (BRM) son anatómica, transcripcional, epigenética y funcionalmente distintas de sus contrapartes circulantes. Aunque las

células TRM CD8<sup>+</sup> están bien estudiadas, también existe un interés creciente en las células TRM CD4<sup>+</sup> descritas más recientemente y células BRM.

Las células de memoria residentes están optimizadas para eliminar los agentes agresores a través de sus interacciones tanto con el agente agresor encontrado previamente como con el entorno tisular en el que necesitan participar funcionalmente. A medida que avanza la respuesta inmune, se produce un continuo de dos sitios de diferenciación espacio-temporal de los linfocitos: los linfocitos están preparados para adquirir propiedades funcionales en los tejidos linfoides y luego aprenden a comunicarse con sus vecinos y sirven como centinelas al ingresar al tejido. En ambos sitios, se producen procesos de diferenciación de modo que amplias clases de linfocitos contribuyen al conjunto de memoria: algunos que están

más diferenciados terminalmente con capacidad para ejercer fuertes funciones efectoras y otros que sirven como una población de reserva proliferativa más plástica que puede repoblar el sistema efector formando algo así como un pool. A continuación, analizamos las características de los linfocitos que pueblan los tejidos para brindar protección contra patógenos y al mismo tiempo regular la homeostasis y la reparación de tejidos (Figura 4).

### **Diversidad funcional de los linfocitos de memoria residentes.**

Las células CD8<sup>+</sup> TRM son fundamentales para impartir protección inmunitaria local contra diferentes infecciones. Además, las células CD8<sup>+</sup> TRM aceleran el control inmunológico de infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias. En los seres humanos, las células TRM están presentes en prácticamente todos los tejidos

examinados. El perfil transcripcional de células T humanas de varios sitios de tejido reveló un programa transcripcional conservado que es distinto de las células T con memoria circulantes pero que comparte perfiles de expresión genética clave con las células TRM de ratón. En los seres humanos, la frecuencia de células TRM específicas de antígeno se correlaciona con un mejor control de los virus, incluido el virus de la hepatitis B en el hígado, el HIV en el tejido linfóide y el SRV en los pulmones.

Aunque la mayoría de las células TRM CD8<sup>+</sup> comparten algunas firmas centrales asociadas con la migración y la adhesión, también existe una heterogeneidad significativa asociada con el tipo de agresión inmunológica que desencadena la respuesta y el sitio posterior de residencia de la TRM. Debido a esta heterogeneidad, diversos

programas transcripcionales y metabólicos regulan la formación de cada población TRM única. Por ejemplo, la eliminación del factor de transcripción Runx3 tiene efectos variables sobre los números de TRM CD8<sup>+</sup> que expresan IFN $\gamma$  en distintos tejidos no linfoides, y las células TRM CD8<sup>+</sup> residentes en la piel que producen IL-17 tras una infección bacteriana y la cicatrización de heridas requieren c-Maf pero no Runx3 para su generación. Incluso existe heterogeneidad intratisular entre las células TRM específicas de antígeno. Por ejemplo, las células CD8<sup>+</sup> TRM dentro de un tejido expresan niveles variables de moléculas clave asociadas a TRM (p. ej., CD69, CD103, IL18R, TCF-1 y T-bet), y la frecuencia de las células que expresan estas moléculas puede cambiar con el tiempo. En el intestino delgado, se observan dos subconjuntos distintos de células TRM: uno con potencial de memoria mejorado que expresa niveles

altos de Id3 y TCF-1 pero niveles bajos de Blimp1, mientras que el otro expresa niveles altos de Blimp1 pero niveles bajos de Id3. Es interesante destacar que los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) CD8+ también pueden mostrar características de las células TRM en ciertos cánceres de ratón y humanos, que generalmente se correlacionan con una mejor inmunidad antitumoral. Comprender las distinciones entre estos subconjuntos y cómo regular adecuadamente su distribución y función, puede ser pertinente para mejorar la inmunidad protectora contra infecciones y tumores. Aunque las células CD8+ TRM pueden estar en una posición óptima para matar patógenos en el sitio de la infección, las células CD4+ TRM son los grandes comunicadores del sistema. Al igual que las células T CD4+ en una respuesta inmune primaria, las células CD4+ TRM interactúan con muchos tipos de células

a través de interacciones ligando-receptor y secretan una amplia gama de citoquinas. Además, las poblaciones de TRM CD4<sup>+</sup> funcionalmente diversas contribuyen al control de infecciones por virus, bacterias y parásitos. Las células CD4<sup>+</sup> TRM comparten programas transcripcionales con las células CD8<sup>+</sup> TRM y dependen de la señalización de IL-2 en el tejido linfoide para convertirse en residentes del tejido. Las células CD4<sup>+</sup> TRM también pueden sufrir una mayor diversificación dentro de los tejidos, y algunas conservan un fenotipo más parecido a un efector y otras comportándose más como células Tfh. Si esta división del trabajo es una característica de las células TRM tipo Th1 que expresan únicamente T-bet durante la infección por influenza o también es una característica general de las células TRM CD4<sup>+</sup> que responden a otros tipos de agresiones inmunológicas requiere más investigación.

Las células BRM también pueden proteger contra la reinfección. Estudios recientes que utilizan sondas marcadas con fluorescencia han caracterizado las células B de memoria específicas de la influenza y han comenzado a arrojar luz sobre el fenotipo, la longevidad, los atributos funcionales y las interacciones con otras poblaciones inmunes residentes en los tejidos, las células BRM se distribuyen aleatoriamente por todo el pulmón, cerca de los alvéolos locales. Tras la reinfección, estas células BRM activadas migran rápidamente a los sitios de infección, donde producen anticuerpos para ayudar a eliminar el virus. Un estudio de tejidos humanos y de ratones caracterizó las células Bmem en los tejidos pulmonares e intestinales que expresan marcadores fenotípicos únicos y compartidos, lo que ayudará a comprender las células BRM.

**Las células Treg tisulares apoyan la homeostasis y la reparación de los tejidos.**

La funcionalidad óptima de las células TRM puede ser un arma de doble filo al proporcionar protección inmune y contribuir a la inmunopatología. Por ejemplo, las células CD4<sup>+</sup> TRM pueden promover enfermedades alérgicas y autoinmunes de la piel, los pulmones, el sistema nervioso y el intestino. Como tales, las células Treg contribuyen a contrarrestar estos efectos promoviendo la homeostasis de los tejidos, así como la regeneración y reparación en respuesta a diversas agresiones. Las células Treg en tejidos no linfoides, como las del tejido adiposo visceral (VAT), se adaptan a señales microambientales específicas y, en consecuencia, las células Treg VAT tienen perfiles de transcriptoma distintos (en parte mediados por PPAR $\alpha$  e IL-33) y

repertorios de TCR que las células Treg esplénicas. Estas células VAT Treg orquestan la homeostasis del tejido a través de la regulación local y sistémica del metabolismo, en parte modulando a la baja la inflamación del tejido que puede predisponer a la diabetes tipo 2 y los síndromes metabólicos, y su generación requiere un proceso de diferenciación gradual en múltiples sitios. Más allá del VAT, el perfil scRNA-seq revela firmas de células Treg específicas de tejido y su adaptación progresiva a sitios de tejido en estado estacionario. Las células Treg de tejido también promueven la regeneración de tejidos a través de la interfaz con células madre. Por ejemplo, en la piel, las células Treg se localizan en los folículos pilosos, donde estimulan la función o la regeneración de las células madre mediante la señalización Notch. En un modelo de vitíligo en ratones, la posición y función adecuadas de las células Treg

de la piel están mediadas por la señalización CCR5, que probablemente se extiende a los pacientes humanos con vitíligo. Finalmente, en respuesta a agresiones específicas de los tejidos, las células Treg apoyan la reparación del tejido y la función fisiológica mediante la producción de factores de crecimiento. En particular, tras una lesión tisular, las células Treg producen anfirregulina para promover la reparación y regeneración de tejidos en el músculo esquelético, los pulmones y el cerebro. En un modelo de ratón de infección por influenza, la anfirregulina derivada de células Treg previene el daño del tejido pulmonar sin afectar las respuestas inmunes antivirales, lo que revela funciones discretas de las células Treg en la mediación de la supresión inmune y la reparación de tejidos. El grado en que las células Treg interactúan con las células de los tejidos y afectan la función fisiológica y la reparación de los tejidos,

y los procesos subyacentes, son áreas fructíferas de estudios futuros.

Los microbios comensales interactúan con el sistema inmunológico en los tejidos de barrera, y las células Treg de tejido especializadas llamadas células Treg periféricas (pTreg) previenen la reactividad inmune a la microbiota para preservar la homeostasis del tejido. Tras la estimulación con antígeno, las células pTreg se derivan de células T vírgenes en respuesta a señales derivadas de microbios comensales (p. ej., ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares secundarios y ácido retinoico) o TGF- $\beta$ . En los intestinos, estas células pTreg están marcadas por la expresión de ROR $\gamma$ t y c-Maf. La exposición a antígenos alimentarios también induce la diferenciación de células pTreg. Las APC ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> son cruciales para la generación de células pTreg intestinales, en parte, a través de la expresión de la integrina

□V□8 que permite la activación del TGF-□. La identificación de las interacciones entre las APC ROR□t+ y las células pTreg revela un mecanismo importante para la tolerancia periférica que distingue a los microbios comensales de los invasores que puedan causar insultos dañinos. La prevalencia y funcionalidad de las células pTreg y sus APC correspondientes en otros tejidos justifican una mayor investigación.

**¿Dónde encajan los linfocitos en la homeostasis del organismo?**

La homeostasis del organismo mantiene la estabilidad interna del huésped mientras se ajusta a las condiciones externas cambiantes, incluidas las alteraciones de la temperatura, la exposición a toxinas o agentes infecciosos o cambios en la dieta. La detección de estas agresiones externas por parte del sistema inmunológico no sólo activa mecanismos de defensa

directos, sino que, si se percibe que la vida está amenazada, también provoca cambios locales y de todo el sistema para eliminar el agente agresor. En una emergencia fisiológica (por ejemplo, infección con un patógeno que se replica y lesión o estrés tisular), el sistema inmunológico anula los puntos de ajuste normales de la homeostasis para ayudar a controlar la infección o curar la lesión, un proceso denominado inflamación. El sistema inmunológico también contribuye al restablecimiento de la homeostasis del organismo mediante interacciones con los demás sistemas del cuerpo. Como se analiza más adelante, la comunicación entre los sistemas inmunológico y nervioso crea una red homeostática compleja que mejora sinérgicamente la función individual de cada sistema. Aunque las células linfoides innatas (ILC) contribuyen a detectar y responder a las perturbaciones de la homeostasis de manera independiente del antígeno,

estudios recientes han identificado tipos similares de interacciones entre los linfocitos y el sistema nervioso que dependen de la detección de un antígeno específico, con importantes implicaciones para la salud y las intervenciones terapéuticas. Los linfocitos y las neuronas se comunican utilizando un lenguaje común de citocinas, hormonas, neuropéptidos, quimiocinas y sus receptores, y se observan interacciones neuroinmunes en los sistemas nerviosos central y periférico. La evidencia reciente ha puesto de relieve la capacidad de los linfocitos específicos de antígeno para dirigir la actividad neuronal en múltiples sitios de tejido. En la dermis de la piel, las células TRM CD4<sup>+</sup> productoras de IL-17 que son específicas de la microbiota comensal se localizan con fibras nerviosas sensoriales, donde promueven el crecimiento axonal y la regeneración nerviosa tras una lesión. En el intestino,

la sensibilización a los alérgenos alimentarios impulsa una conducta de evitación específica de antígenos que depende de la IgE secretada por las células B, lo que sugiere que los anticuerpos pueden expandir la capacidad sensorial del sistema nervioso. Sorprendentemente, esta respuesta específica al alérgeno persiste durante al menos 48 semanas después de la sensibilización alérgica, lo que sugiere además un papel específico de los linfocitos de memoria residentes en el intestino. Sin embargo, estas respuestas aditivas no

siempre son protectoras. Por ejemplo, los nervios nociceptivos que expresan IL-5R $\alpha$  en el pulmón son activados por la IL-5 producida por las células ILC2 y Th2, creando un circuito de retroalimentación que mejora la inmunopatología.

El sistema nervioso periférico también modula las respuestas inmunes en

órganos linfoides y no linfoides. En respuesta al ayuno, las neuronas catecolaminérgicas se activan en la médula ventrolateral, lo que puede desviar las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> desde la sangre y los órganos linfoides secundarios hacia la médula ósea de una manera dependiente de CXCR4. Las catecolaminas contribuyen al agotamiento de las células T CD8<sup>+</sup> en ambos infección viral crónica y cáncer, lo que proporciona evidencia adicional de la intersección de la regulación neuronal de la respuesta inmune del tejido. Específicamente, las células T CD8<sup>+</sup> específicas de antígeno agotadas están muy cerca de los nervios simpáticos, y la ablación de la señalización  $\alpha$ -adrenérgica crea sinergia con el ICB para mejorar la función efectora de las células T, lo que revela una nueva modalidad terapéutica potencial( uso de beta bloqueadores en este tipo de pacientes). En conjunto,

estos estudios resaltan la importancia de comprender las interacciones neuroinmunes en los tejidos y en el contexto más amplio de cómo el cuerpo responde a las perturbaciones homeostáticas en todos los sistemas.

### **¿Cómo se regulan las distintas respuestas inmunes?**

Las células inmunes adaptativas emplean estrategias similares y únicas contra diferentes amenazas, orquestadas por procesos moleculares extrínsecos e intrínsecos que varían en el espacio y el tiempo (Figura 5). Las señales extrínsecas de los antígenos, la coestimulación y las citocinas (señales 1 a 3) provienen predominantemente de las CD activadas. Los nutrientes (señal 4) y otras interacciones celulares también regulan la especialización de los linfocitos. Estas señales extrínsecas están integradas por vías de señalización intrínsecas de las células, metabolismo y

programas epigenéticos, que culminan en una transcripción genética alterada y la traducción de proteínas que instruyen el estado y el destino de las células.

## **Las señales extrínsecas impulsan la inmunidad adaptativa**

Los diversos estímulos de la inmunidad adaptativa convergen en gran medida en las señales 1 a 3, que median la especificidad, la fuerza y la durabilidad de las respuestas inmunitarias (Figura 5). Durante la activación de las células T vírgenes, la estimulación del TCR (señal 1) se produce tras el reconocimiento del pMHC presentado por DC, lo que lleva a la formación de sinapsis inmunológica, que da forma a la señalización y la fuerza mecánica del TCR. Corriente abajo de los receptores de antígenos, la expresión graduada de IRF4 establece el destino y la función de las células T CD8+, las células T CD4+ y las células B. La estimulación antigénica aguda y

persistente promueve la generación de células T efectoras y agotadas, respectivamente. Es de destacar que la interacción pMHC-TCR se encuentra entre los sistemas de interacción ligando-receptor más complejos para dirigir respuestas biológicas específicas, asociadas con la gran diversidad de antígenos y receptores de antígenos como se describió anteriormente.

Sin embargo, la señalización de TCR no es suficiente para provocar una respuesta inmune adaptativa productiva, y esto sirve para prevenir la activación espuria de las células T y la inflamación descontrolada. En cambio, las señales coestimuladoras (señal 2) y de citocinas (señal 3) actúan en coordinación con la estimulación antigénica para instruir la inmunidad adaptativa. Por ejemplo, CD28 (señal 2) e IL-12 (señal 3) ayudan a promover la activación de células T vírgenes. Otras señales coestimuladoras

(p. ej., ICOS) y coinhibitorias (p. ej., PD-1, CTLA4, LAG3, TIM-3 y TIGIT) también sirven como “aceleradores” y “frenos” respectivos para la señal 2. Para la señal 3, las citocinas inmunoestimulantes (p. ej., IL-1, IL-2 e IL-6) e inmunosupresoras (p. ej., TGF- $\beta$  e IL-10) dan forma al destino de las células T. Es importante destacar que la interacción entre las señales 1 a 3 organiza respuestas inmunes adaptativas, incluso mediante la activación del recableado metabólico (p. ej., a través de TCR y CD28) o el ajuste de la señalización posterior (p. ej., activación de la fosfatidilinositol 3-quinasa [PI3K] mediada por ICOS para respuestas Tfh). Además, las terapias con ICB dirigidas a PD-1 mejoran la función efectora dependiente de CD28 y la acumulación de células T CD8<sup>+</sup> en infecciones crónicas y cáncer y también actúan en sinergia con la señalización de IL-2. Cómo se administran estas señales coestimuladoras y de citoquinas por

estímulos y células innatos específicos, incluidas las APC "no tradicionales" (p. ej., células epiteliales), así como el impacto de otras señales no tradicionales (p. ej., proteínas amiloides A séricas derivadas de células epiteliales intestinales que actúan en colaboración con Th17 citocinas promotoras de células), será importante explorarlos.

Los nutrientes y metabolitos otorgan inmunidad a las células T al funcionar como señal 4, incluida la acción sobre las células T CD8<sup>+</sup> intratumorales. En particular, la glucosa y la glutamina son limitantes para los linfocitos intratumorales debido a la mayor capacidad de las células mieloides intratumorales y de las células tumorales para adquirir y consumir estos nutrientes. En consecuencia, la restricción de glucosa intratumoral perjudica la activación y función de las células T. De manera similar, la glutamina da forma a

la reprogramación metabólica y la función específica del contexto de las células T, así como de los cDC1 intratumorales. La administración intratumoral de glutamina rectifica la inmunidad antitumoral defectuosa de las células T CD8<sup>+</sup> dependientes de cDC1 y supera la resistencia terapéutica a las inmunoterapias en modelos animales. Otros aminoácidos, como la arginina y la metionina, también son necesarios para la función de las células T, en parte al orquestar la activación de mTORC1, mientras que la absorción de ácido láctico y lípidos oxidados es en gran medida perjudicial para la función de las células T intratumorales. Finalmente, los receptores acoplados a la proteína G orquestan la inmunidad de las células T, en parte mediando señales de hormonas asociadas al estrés (p. ej., catecolaminas) o el nutriente dietético ácido transvaccénico. Las investigaciones futuras deberían

explorar cómo la inmunidad adaptativa está determinada por la disponibilidad y el uso de nutrientes en diversos tejidos o por fuentes dietéticas y derivadas de la microbiota.

## **Programas intrínsecos a la célula**

**¿Cómo interpretan e integran los linfocitos estas diversas señales?**

La participación del antígeno y del receptor coestimulador induce una serie de eventos de fosforilación y otras modificaciones postraduccionales, lo que lleva a la activación de factores de transcripción clave, el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (a través de la señalización IKK), AP-1 (a través de la señalización ERK) y NFAT (a través de señalización de calcio-calcineurina). Además, las citocinas activan principalmente la vía JAK- STAT, mientras que la señalización dependiente de nutrientes está mediada

por un proceso de tres niveles compuesto por transportadores, sensores y transductores

de nutrientes. Al igual que con las señales 1 a 4, la diafonía y la integración de dichas vías de señalización regulan la inmunidad adaptativa, como lo ilustra la cooperación entre NFAT y AP-1 o STAT y factores de transcripción específicos del linaje, lo que conduce a la activación transcripcional de citoquinas distintivas y moléculas efectoras. También existen mecanismos de control de retroalimentación para prevenir la hiperactivación de las células T, incluidos los mediados por las proteínas de la familia Cbl y Regnase-1. En particular, los estudios emergentes destacan las importantes funciones del recableado metabólico y epigenético que dan forma a la transcripción genética y las elecciones del destino celular.

Durante la última década se ha revelado la regulación metabólica de la inmunidad adaptativa. La glucólisis promueve la diferenciación de las células Treg efectoras y el metabolismo de los ácidos grasos contribuye a la generación de células T de memoria. Además, la desregulación mitocondrial es un sello distintivo de las células T CD8+ "agotadas." Por ejemplo, mTORC1 integra las señales 1 a 4 y muestra una interacción recíproca con Myc, impulsando así el metabolismo anabólico, la salida en reposo y la diferenciación de las células T. Más allá de generar ATP, las mitocondrias son

centros de señalización en la biología de las células T, como metabolitos mitocondriales específicos (p. ej.,  $\alpha$ -cetoglutarato y el oncometabolito d-2-hidroxi-glutarato) impactan el paisaje epigenético o la actividad proteica en las células T. Además, mediante exámenes

genéticos basados en CRISPR se identificaron nuevos reguladores metabólicos del destino de las células T, incluida la fosfatidiletanolamina y la señalización de guanosina difosfato (GDP)-fucosa, que impulsan respectivamente la diferenciación de las células T Tfh y CD8+ efectoras terminales, se caracteriza por perfiles metabólicos únicos, requerimientos de nutrientes y reguladores específicos de tejido. La adaptación metabólica representa un medio clave para alterar la aptitud y la función de las células inmunes adaptativas al contexto inmunológico específico.

La remodelación epigenética confiere estabilidad fenotípica a las células inmunes y refleja más las alteraciones del destino celular que los eventos transcripcionales y metabólicos. Como tal, los análisis epigenéticos pueden resolver cuestiones clave en las

respuestas inmunitarias adaptativas. Por ejemplo, los análisis del estado de la cromatina muestran que las células T CD8+ "agotadas" representan un linaje de células T separado en infecciones crónicas y cáncer. Los

análisis de accesibilidad a la cromatina también revelaron la diferenciación progresiva de las células T agotadas, mientras que el mapeo global de la metilación de histonas en la función efectora de las células CD4+ .Las células T exponen patrones específicos de subconjuntos de citoquinas distintivas y plasticidad para factores de transcripción maestros. En consecuencia, apuntar a la DNA metiltransferasa Dnmt3a altera la diferenciación de las células T CD8+ en respuestas agudas y crónicas, mientras que la alteración del complejo de remodelación de la cromatina SWI/SNF afecta la diferenciación de las células T CD8+ y la

activación y función de las células Treg. Estos hallazgos ofrecen nuevas oportunidades para la orientación terapéutica de programas epigenéticos para el cáncer y enfermedades inmunomediadas.

### **Inmunidad de ingeniería: vacunas y terapéutica**

Las características distintivas de las respuestas de las células T y B (funciones citotóxicas y auxiliares y secreción de anticuerpos) son los componentes centrales que median una protección eficaz y duradera en el contexto de las vacunas. Además, estas características

se aprovechan como herramientas para intervenciones terapéuticas, incluido el uso de terapias con células adoptivas (ACT) basadas en células T como "drogas vivas" y anticuerpos monoclonales (mAb). Aprovechar el poder y las características únicas del

sistema inmunológico adaptativo es muy prometedor para tratar una amplia gama de enfermedades, que se describen brevemente a continuación, principalmente desde las perspectivas de la vacunación para enfermedades infecciosas y las terapias diseñadas para el cáncer.

## **La vacunación como medio para comprender y utilizar la inmunidad adaptativa**

La vacunación es, en muchos sentidos, donde comenzó la comprensión de la inmunidad adaptativa, con la vacuna jenneriana contra la viruela . Las vacunas tienen como objetivo generar una memoria inmune protectora que ayudará a la eliminación y limitará la patología y la inflamación de un desafío infeccioso. La mayoría de las vacunas se comparan según su capacidad para inducir respuestas de anticuerpos séricos, que generalmente son fuertes

correlatos de protección para la mayoría de las vacunas. Si bien los modelos animales y los estudios en humanos han informado correlaciones entre la eficacia de la vacuna y las características de respuesta de las células T, incluida la magnitud y la calidad en varios sistemas, no existen correlaciones de protección basadas en células T rigurosamente validadas y epidemiológicamente establecidas para ninguna vacuna en uso clínico. Probablemente esto se deba a que los ensayos para la enumeración y caracterización de células T requieren más tiempo, son más caros y son más difíciles de comparar que los ensayos de anticuerpos. Aunque pocos estudios han comparado directamente el poder predictivo de los anticuerpos versus las respuestas celulares en pacientes humanos, las contribuciones de las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> versus las células B se pueden definir mecanísticamente

con estudios de ablación y eliminación genéticos en modelos animales. El reciente interés de definir correlatos de protección de las vacunas COVID-19 ha puesto de relieve la utilidad de los modelos animales para determinar los mecanismos precisos de protección y la necesidad de ensayos humanos mejorados que puedan evaluar múltiples brazos de inmunidad.

La comprensión de la vacunología humana ha avanzado significativamente durante la pandemia de COVID-19. Un hallazgo sorprendente fue la duración de las reacciones del centro germinal después de la vacunación con ModRNA contra la COVID-19. En estudios con ratones, la mayoría de las reacciones del centro germinal inducidas por la inmunización se resuelven en seis semanas; sin embargo, en humanos, todavía se detectan respuestas ingenuas a la vacuna de ModRNA de COVID-19

tanto para las células Tfh como para las células B 6 meses después del refuerzo, cuando la respuesta alcanza su punto máximo en muchos individuos. También se midieron las células plasmáticas de larga vida residentes en la médula ósea. La rápida decadencia dinámica de la respuesta plasmablastica corresponde a disminuciones medidas en los anticuerpos séricos. Sin embargo, junto con el conocimiento de la función y producción continua del centro germinal (medido por un mayor número de células Bmem), la maduración de anticuerpos mejorados y de mayor afinidad todavía se produce, a pesar de la disminución de los niveles totales de anticuerpos. La rápida evolución del SARS-CoV-2 llevó a escapar de las respuestas de anticuerpos neutralizantes generadas contra los antígenos vacunales ancestrales. Sin embargo, las respuestas de las células T CD4+ y CD8+ están bien caracterizadas para estas vacunas, y existe evidencia

sólida de que las células T desempeñan un papel importante en la limitación de patologías graves asociadas a infecciones. Estos datos se derivaron tanto de estudios en animales como de humanos que estaban en tratamientos que suprimieron la respuesta de las células B. Una mayor comprensión de la contribución cuantitativa de las respuestas de las células T a la protección de las vacunas humanas ayudará a futuros programas de diseño de vacunas.

Inducir una memoria inmune potente mediante la vacunación requiere un equilibrio entre la activación de respuestas sólidas de los linfocitos y la causa de secuelas inflamatorias. Este acto de equilibrio se puede lograr mediante adyuvantes, "el pequeño y sucio secreto del inmunólogo" descrito por Charles Janeway antes de que se comprendieran los mecanismos de

acción de las vacunas. En las vacunas modernas, se están probando adyuvantes que activan una única vía inmune innata (por ejemplo, receptores tipo Toll específicos) para determinar su capacidad de preparar una respuesta inmune adaptativa adecuada. Además, el diseño de vacunas modernas también se centra en impulsar formas específicas de memoria inmune adaptativa. Por ejemplo, la generación de células TRM CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> es una prioridad importante de las iniciativas de vacunas de próxima generación, y se están probando plataformas

de vacunas mucosas, como virus inactivados y vacunas inhaladas en las vías respiratorias. El objetivo es localizar la memoria de los linfocitos en las vías respiratorias superiores o inferiores para reflejar más fielmente las potentes respuestas TRM generadas por una infección patógena del sistema

respiratorio. Sin embargo, al igual que con la infección patógena, la inflamación inducida por la vacuna en las vías respiratorias, los pulmones, los intestinos o la mucosa genital a través de una vacuna debe regularse cuidadosamente para limitar cualquier inmunopatología. Más allá de las enfermedades infecciosas, existen esfuerzos cada vez mayores en materia de vacunación contra antígenos tumorales, incluidos antígenos no mutados asociados a tumores y neoantígenos personalizados o públicos. Para la mayoría de las vacunas contra tumores, la inmunización se produce después de que el tumor se ha formado y busca provocar respuestas de células T CD4+ y CD8+ citotóxicas contra el tumor. La inmunización contra antígenos tumorales presenta complicaciones debido a la relación estrecha o idéntica del antígeno diana con los autoantígenos y el entorno implacable del tumor y los linfáticos

locales. Como tal, el microambiente del tumor puede limitar la actividad de las células T al suprimir la función y limitar la migración. Sin embargo, los recientes esfuerzos de vacunación contra tumores se han mostrado muy prometedores en tumores sólidos, incluidos el cáncer de páncreas y el melanoma. Además, ciertos tumores son promovidos por infecciones virales, incluido el virus del papiloma humano (HPV), que desempeña un papel causal en el desarrollo de muchos cánceres de cuello uterino y de cabeza y cuello. La introducción de las vacunas contra el HPV ha reducido profundamente el riesgo de cáncer en las poblaciones receptoras, lo que demuestra la eficacia potencial de las vacunas preventivas contra el cáncer para tumores en los que existen antígenos establecidos y compartidos. En combinación con otros enfoques inmunoterapéuticos, las vacunas contra tumores son un área

importante para futuras investigaciones mecanicistas.

## **Las células T como drogas vivas**

Las terapias con células T se basan en décadas de investigación básica. La convergencia de la inmunobiología y la biología sintética (llamada inmunología sintética) ha ampliado la aplicabilidad de las terapias celulares, especialmente al ser pionero en el uso de células T genéticamente reprogramadas para tratar tumores, enfermedades infecciosas y autoinmunidad. Las terapias celulares para el cáncer incluyen el uso de células T que se expanden después del aislamiento del sitio del tumor (TIL), células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T) y células T diseñadas con TCR (TCR-T) (Figura 6A). La terapia TIL ha demostrado una eficacia prometedora y fue aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (FDA) en 2024

para tratar el melanoma (Amtagvi). Sin embargo, el aislamiento y la preparación de abundantes células T específicas de tumores siguen siendo difíciles en otros tipos de cáncer. Los CAR son proteínas de fusión que combinan los dominios de unión a antígeno de los anticuerpos con los dominios de señalización de las células T y reconocen los antígenos de la superficie de las células cancerosas independientemente de la presentación de péptidos mediada por el MHC. La terapia CAR-T ha logrado resultados clínicos sólidos en el tratamiento de neoplasias malignas de células B, lo que llevó a la aprobación de la FDA de CAR dirigidos a CD19 para tratar leucemias y linfomas de células B. Por el contrario, las células CAR-T han mostrado una eficacia limitada contra los tumores sólidos, cuyo microambiente tumoral inmunosupresor a menudo provoca la exclusión y el agotamiento de las células CAR-T. Además, sigue siendo

un desafío identificar antígenos diana con expresión homogénea y de alto nivel en tumores sólidos pero no en tejidos normales. Las células CAR-T de activación lógica, que expresan dos CAR diferentes en su superficie y deben detectar dos antígenos separados para su activación, pueden superar este obstáculo. Finalmente, la terapia TCR-T utiliza un TCR expresado ectópicamente que reconoce un antígeno tumoral para expandir las células T específicas del tumor para mejorar la actividad de destrucción. Las células TCR-T están sujetas a restricción del MHC y, por lo tanto, solo funcionarán en individuos con ese MHC.

Nuevas estrategias para modificar las vías metabólicas, de proliferación y de supervivencia intracelulares pueden aumentar aún más la eficacia de estas terapias celulares. Además, la tecnología CRISPR cuenta con ingeniería

genética avanzada para mejorar la potencia de las células T al ofrecer aplicaciones como pantallas funcionales imparciales y modificaciones genéticas específicas del sitio. Recientes exámenes CRISPR in vivo o multimodales en células T identificaron nuevos objetivos que, cuando se eliminan, reprograman las células para estimular la función de las células CAR-T. Los exámenes CRISPR in vitro descubrieron que la señalización de IFN $\gamma$  es necesaria para la duración y avidéz de la unión de CAR en tumores sólidos pero no líquidos. Además, insertar la expresión de CAR en loci genéticos específicos (p. ej., TRAC o PDCD1) a través de la tecnología CRISPR mejora aún más la eficiencia de CAR-T. Finalmente, las células T diseñadas pueden actuar como vehículos para administrar "cargas útiles" terapéuticas para mejorar la función efectora. Estas cargas útiles incluyen citocinas (p. ej., IL-15 e IL-10 para

mejorar la persistencia y la resistencia a la disfunción, respectivamente), receptores dominantes negativos como "sumidero" para citocinas inmunosupresoras (p. ej., TGF- $\beta$ ) o anticuerpos (p. ej., anti-PD-1 para superar el agotamiento). Más allá del cáncer, están surgiendo terapias celulares basadas en células T para enfermedades infecciosas y otras enfermedades inmunomediadas, como la ingeniería de células CAR-Treg para tratar enfermedades autoinmunes y trasplantes. Aún quedan oportunidades y desafíos para estos medicamentos vivos en el futuro para estas enfermedades no malignas.

### **Anticuerpos como terapias.**

Debido a su alta especificidad por los antígenos diana, los mAb representan una categoría importante de terapias

para el cáncer, la inflamación y otras enfermedades (Figura 6B). Tras la aprobación de la primera terapia con mAb anti-CD3 para el rechazo de trasplantes (muromonab, más comúnmente llamado OKT3) en 1986, las terapias basadas en anticuerpos han surgido rápidamente con notable éxito clínico y comercial. Además, la ingeniería de mAb ha evolucionado desde la primera generación (anticuerpos de ratón con nombres que terminan en -omab) a la segunda (quimera humano-ratón, -ximab), la tercera (humanizada, -zumab) y, finalmente, la cuarta (completamente humana, -umab) generación, cada una asociada a diversos mecanismos de acción.

Al atacar moléculas cohibidoras como CTLA4 y PD-1 (o su ligando PD-L1) a través de anticuerpos terapéuticos, la terapia con ICB desencadena

directamente respuestas de células T endógenas para atacar el cáncer. Aunque muchos pacientes experimentan una regresión tumoral duradera, la mayoría de los pacientes no responden o desarrollan resistencia a las formas actuales de ICB. Predecir la respuesta al ICB sigue siendo un desafío, aunque la composición o los perfiles de expresión genética de las células inmunes en los tumores y la periferia sirven como los marcadores más pertinentes. Más allá del contexto del cáncer, se están probando inmunoterapias ICB para tratar la malaria y la infección por HIV. Otros anticuerpos que bloquean las interacciones ligando- receptor son muy eficaces en la clínica, como lo demuestra el bloqueo de citoquinas (p. ej., TNF- $\alpha$  por adalimumab, IL-4R $\alpha$  por dupilumab e IL-17 por secukinumab) que han transformado el tratamiento de enfermedades autoinmunes y enfermedades alérgicas. Además de

apuntar a las interacciones ligando-receptor, estos anticuerpos terapéuticos dirigen la citotoxicidad mediada por células hacia los tumores. Por ejemplo, los mAb anti-CD20 pueden inducir la muerte celular programada independiente de caspasa de células B malignas, mientras que los anticuerpos dirigidos a los receptores de muerte causan apoptosis dependiente de caspasa. Además, los anticuerpos provocan reacciones inmunitarias mediadas por células, mediante las cuales otras células inmunitarias (es decir, células asesinas naturales [NK] y fagocitos) atacan y destruyen las células diana que expresan antígenos unidas por los anticuerpos terapéuticos. En comparación con los mAb que utilizan anticuerpos IgG de longitud completa, el activador biespecífico de células T (BiTE) está compuesto por un fragmento de anticuerpo para activar la cadena TCR-CD3 y un antígeno específico del tumor

para unir la interacción entre las células T y las células cancerosas diana, de esta manera inducir una sinapsis inmune artificial que promueve la muerte de células diana mediada por células T independientemente de la especificidad de TCR. Finalmente, existe un interés creciente en los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) compuestos por un anticuerpo dirigido a un antígeno tumoral, un conector y una toxina de carga útil (agentes de unión a tubulina o dirigidos al DNA ). Una vez que las células tumorales diana internalizan el ADC, el conector se escinde para liberar la toxina. Mejorar la eficacia relacionada con el ADC y al mismo tiempo reducir los efectos secundarios requiere una mayor optimización.

Aparte del uso directo de células T y anticuerpos como terapias, las terapias basadas en citocinas, como los inhibidores de moléculas pequeñas de

JAK, han logrado éxito clínico en la autoinmunidad y la inflamación. Mientras que el uso directo de citoquinas ha mostrado efectos limitados, posiblemente debido a sus efectos pleiotrópicos y su rápida difusión, las innovaciones en bioingeniería han producido recientemente nuevas tecnologías prometedoras para modular la inmunidad adaptativa. Por ejemplo, aunque la IL-2 impulsa tanto la expansión como el agotamiento de las células T CD8+, un agonista parcial de la IL-2 conserva la capacidad de inducir la expansión y mantener mejor el fenotipo similar a la células madres TCF-1+ para escapar del agotamiento. En general, la eficacia limitada sigue siendo un obstáculo importante para estas terapias basadas en el sistema inmunitario, y las terapias combinadas son clave para superar la resistencia terapéutica.

## **Observaciones finales**

Aquí, hemos destacado los principios centrales y emergentes de la inmunidad adaptativa y sus aplicaciones a la inmunoterapia. Desde los descubrimientos de las células T y B en la década de 1960, la exploración de la inmunidad adaptativa ha aportado contribuciones fundamentales a la inmunología. Las células inmunes adaptativas también son un excelente sistema para estudiar los fundamentos de la biología celular, molecular y estructural y los mecanismos de regulación metabólica, de señalización, epigenética y transcripcional, lo que conduce a importantes descubrimientos más allá de la inmunología. Por ejemplo, la investigación del inmunometabolismo a nivel de señalización, celular y sistémico (por ejemplo, intervenciones dietéticas y nutrientes derivados de la microbiota) ha enriquecido nuestro conocimiento sobre la inmunidad y el metabolismo y ha brindado nuevas

oportunidades para abordar el cáncer, los trastornos metabólicos y otras enfermedades inmunomediadas. De manera similar, la investigación de la regulación epigenética y de la cromatina en los linfocitos ha generado nuevos conceptos en la regulación genética específica del contexto. La exploración continua de la inmunidad adaptativa y su intersección con la biología fundamental avanzará en nuestra comprensión de los principios que son exclusivos del sistema inmunológico y aquellos que son ampliamente aplicables a otros sistemas biológicos.

La inmunidad tisular es un regulador emergente de la fisiología y la enfermedad. A diferencia de otras células, las células inmunes adaptativas enfrentan los desafíos únicos de ingresar y aclimatarse a diversas señales ambientales en diversos tejidos. Por lo tanto, la adaptación específica del tejido

al contexto es fundamental para comprender la fisiología del tejido y la patogénesis de la enfermedad; sin embargo, queda mucho por aprender sobre el impacto de los diversos microambientes tisulares en la adaptación de las células inmunitarias, y viceversa, así como sobre la compleja interacción entre las células del tejido inmunitario. Con ese fin, los interrogantes recientes sobre la inmunidad adaptativa en tejidos no linfoides han avanzado notablemente nuestro conocimiento de la inmunidad tisular (p. ej., células residentes en tejidos y reparación de tejidos mediada por Treg). Más importante aún, la integración de la inmunidad adaptativa con la fisiología conduce a una comprensión profunda de los estados normales y enfermos de diversos tejidos y del organismo. Por ejemplo, la información sobre las interacciones tumor-inmunes o neuroinmunes ha

contribuido a las intervenciones terapéuticas del cáncer y otras enfermedades. Sin embargo, apenas estamos comenzando a comprender cómo el sistema inmunológico da forma a la homeostasis o desregulación de los tejidos en los trastornos metabólicos, neurodegenerativos o relacionados con el envejecimiento. La forma en que la inmunidad adaptativa, incluidos los factores intrínsecos del huésped (p. ej., inmunidad específica de tejido) y extrínsecos (p. ej., infección, microbiota o nutrición), se cruza con la fisiología normal y los estados patológicos probablemente aportará nuevos conocimientos fundamentales a la inmunobiología, con notables resultados traslacionales y potenciales terapéuticos.

La inmunología está a la vanguardia del desarrollo y la innovación tecnológica, con una resolución cada vez mayor y dimensiones en constante expansión

para investigar el complejo sistema inmunológico adaptativo. Históricamente, la aplicación de la citometría de flujo permitió el análisis unicelular de las respuestas inmunes, lo que fue fundamental para el descubrimiento y análisis de subconjuntos de linfocitos, mientras que los modelos genéticos condicionales de ratón permitieron la modulación de la función genética in vivo específica del tipo de célula o controlada espaciotemporalmente. Las tecnologías innovadoras recientes han brindado oportunidades sin precedentes para el análisis de alto rendimiento de las respuestas inmunes adaptativas. Por ejemplo, el uso de scRNA-seq permite la medición de miles de transcripciones en lugar de los marcadores limitados que ofrece la citometría de flujo y puede integrarse con datos de expresión de proteínas e información resuelta espacialmente (p. ej., mediante

transcriptómica espacial). Además, las pantallas agrupadas in vivo basadas en CRISPR permiten el descubrimiento imparcial de los objetivos funcionalmente más relevantes en condiciones fisiológicamente relevantes. De manera similar, hemos pasado del análisis de receptores de antígenos individuales a un perfil imparcial de todo el repertorio de TCR o BCR con resolución unicelular. El uso integrador de estas herramientas multiómicas requiere experiencia en biología computacional y biología de sistemas para descubrir conocimientos biológicos y objetivos de enfermedades. Por lo tanto, la inmunología de sistemas sirve como un ejemplo principal de integración exitosa de la biología experimental y la ciencia de datos para el descubrimiento biológico y clínico. La síntesis de la biología experimental y computacional y la integración de la inmunobiología, las tecnologías de vanguardia y la ciencia de datos

impulsarán la investigación de próxima generación en inmunidad adaptativa y producirán nuevas innovaciones.

La inmunidad adaptativa también puede ser la clave para comprender y curar un amplio espectro de enfermedades humanas. Esta noción se ejemplifica mejor con los éxitos en el desarrollo de vacunas para enfermedades infecciosas, inmunoterapias para el cáncer y terapias dirigidas a citocinas para enfermedades inflamatorias. De hecho, la investigación básica y los descubrimientos fundamentales que utilizan modelos animales (p. ej., moléculas de puntos de control inmunológico, citocinas inflamatorias y células Th17) han sentado las bases para inmunoterapias innovadoras y su traducción clínica. Aparte de esta traducción tradicional de laboratorio a cabecera, la traducción de cabecera a laboratorio se aplica cada vez más. En particular, con los avances

en las tecnologías de alto rendimiento (p. ej., scRNA-seq, transcriptómica espacial e imágenes multiplexadas), el uso de materiales derivados de pacientes humanos ha ido más allá del fenotipado observacional hacia una investigación mecanicista en profundidad del estado y la precisión de la enfermedad, acelerada por sistemas modelo complementarios, como organoides y modelos genéticos avanzados de ratón (por ejemplo, ratones humanizados). Además, la ingeniería inmune, como lo demuestra el notable éxito de los fármacos vivos CAR-T y la ingeniería de anticuerpos y citocinas, seguirá impulsando la innovación y nuevas oportunidades de traducción. En resumen, la intersección de la inmunidad adaptativa con la biología, la fisiología, la tecnología y la terapia ha producido importantes avances y transformado las ciencias biológicas y clínicas, y sin duda

estamos al borde de muchos más avances en el próximo medio siglo.

## Referencias Bibliográficas

- 1. Harbour S.N. Maynard C.L. Zindl C.L. Schoeb T.R. Weaver C.T.

**Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis.**

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112: 7061-7066

<https://doi.org/>

10.1073/pnas.1415675112

- 2. Karmaus P.W.F. Chen X. Lim S.A. Herrada A.A. Nguyen T.M. Xu B. Dhungana Y. Rankin S. Chen W. Rosencrance C. et al. **Metabolic heterogeneity underlies reciprocal fates of TH17 cell stemness and plasticity.**

*Nature.* 2019; 565: 101-105

<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0806-7>

3. Gagliani N. Amezcua Vesely M.C. Iseppon A. Brockmann L. Xu H. Palm N.W. de Zoete M.R. Licona-Limón P. Paiva R.S. Ching T. et al. **Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation.**  
*Nature*. 2015; **523**: 221-225

<https://doi.org/10.1038/nature14452>

4. Panzer M. Sitte S. Wirth S. Drexler I. Sparwasser T. Voehringer D.

**Rapid in vivo conversion of effector T cells into Th2 cells during helminth infection.**

*J. Immunol*. 2012; **188**: 615-623  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101164>

• 5. Wang Y.H. Voo K.S. Liu B. Chen C.Y. Uygungil B. Spoede W. Bernstein J.A. Huston D.P. Liu Y.J. **A novel subset of CD4(+) T(H)2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17**

**cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma.**

*J. Exp. Med.* 2010; **207**: 2479-2491 <https://doi.org/10.1084/jem.20101376>

• 6. Schnell A. Littman D.R. Kuchroo V.K. **TH17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation.**

*Nat. Immunol.* 2023; **24**: 19-29 <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01387-9>

• 7. Shi L.Z. Wang R. Huang G. Vogel P. Neale G. Green D.R. Chi H. **HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells.**

*J. Exp. Med.* 2011; **208**: 1367-1376 <https://doi.org/10.1084/jem.20110278>

View in Article Scopus (1356)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 8. Wu L. Hollinshead K.E.R. Hao Y. Au C. Kroehling L. Ng C. Lin W.Y. Li D. Silva H.M. Shin J. et al. **Niche-Selective Inhibition of Pathogenic Th17 Cells by Targeting Metabolic Redundancy.**

*Cell.* 2020; **182**: 641-654.e20

[https://doi.org/10.1016/  
j.cell.2020.06.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.014)

View in Article Scopus (74)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

• 9. Wang C. Yosef N. Gaublomme J. Wu C. Lee Y. Clish C.B. Kaminski J. Xiao S. Meyer Zu Horste G. Pawlak M. et al. **CD5L/AIM Regulates**

**Lipid Biosynthesis and Restrains Th17  
Cell Pathogenicity.**

*Cell.* 2015; 163: 1413-  
1427<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.068> View in Article Scopus (278)  
PubMed  
Abstract

FullText  
Full Text PDF Google Scholar

10. Puleston D.J. Baixauli F. Sanin D.E.  
Edwards-Hicks J. Villa M. Kabat A.M.  
Kamiński M.M. Stanckzak M. Weiss H.J.  
Grzes K.M. et

**al.Polyamine metabolism is a central  
determinant of helper T cell lineage  
fidelity.**

*Cell.* 2021; 184: 4186-  
4202.e20<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.007>  
View in Article Scopus (109)  
PubMed

Abstract

FullText

Full Text PDF Google Scholar

11. Wagner A. Wang C. Fessler J.  
DeTomaso D. Avila-Pacheco J. Kaminski  
J. Zaghouani S. Christian E. Thakore P.  
Schellhaass B. et

**al. Metabolic modeling of single Th17  
cells reveals regulators of autoimmunity.**

*Cell*. 2021; **184**: 4168-

4185.e21[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.045)

[j.cell.2021.05.045](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.045)

View in Article Scopus (158)

PubMed

Abstract

Full

Text

Full Text PDF Google Scholar

12. Song W. Craft J. T **Follicular Helper  
Cell Heterogeneity. *Annu. Rev.  
Immunol.* 2023;**

<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-090222-102834>

View in Article PubMed

Crossref

Google Scholar

• 13.

Zheng L. Qin S. Si W. Wang A. Xing B. Gao R. Ren X. Wang L. Wu X. Zhang J. et al. **Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells.**

*Science*. 2021; **374**:

abe6474 <https://doi.org/10.1126/science.abe6474> View in Article Scopus (375)

PubMed

Crossref

Google Scholar

• 14. Helmink B.A. Reddy S.M. Gao J. Zhang S. Basar R. Thakur R. Yizhak K. Sade-Feldman M. Blando J. Han G.

**et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response.**

*Nature*. 2020; **577**: 549-555 <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1922-8>

View in Article Scopus (1281)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 15. Zhang F. Wei K. Slowikowski K. Fonseka C.Y. Rao D.A. Kelly S. Goodman S.M. Tabechian D. Hughes L.B. Salomon-Escoto K. et

**al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry.**

*Nat. Immunol.* 2019; **20**: 928-942 <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0378-1>

View in Article Scopus (652)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 16. Meckiff B.J. Ramírez-Suástegui C. Fajardo V. Chee S.J. Kusnadi A. Simon H. Eschweiler S. Grifoni A. Pelosi E. Weiskopf D. et al. **Imbalance of Regulatory and Cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4(+) T Cells in COVID-19.**

*Cell*. 2020; **183**: 1340-

1353.e16[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.001)

[j.cell.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.001)

View in Article Scopus (337)

PubMed Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 17. Gate D. Saligrama N. Leventhal O. Yang A.C. Unger M.S. Middeldorp J. Chen K. Lehallier B. Channappa D. De Los Santos M.B. et

**al. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease.**

*Nature*. 2020; **577**: 399-404 <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1895-7>

View in Article Scopus (458)

PubMed

Crossref Google Scholar

• 18. Oh D.Y. Kwek S.S. Raju S.S. Li T. McCarthy E. Chow E. Aran D. Ilano A. Pai C.S. Rancan C. et al. **Intratumoral CD4+ T Cells Mediate Anti-tumor Cytotoxicity in Human Bladder Cancer.**

*Cell*. 2020; **181**: 1612-1625.e13 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.017>

View in Article Scopus (375)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 19. Youngblood B. Hale J.S. Kissick H.T. Ahn E. Xu X. Wieland A. Araki K. West E.E. Ghoneim H.E. Fan Y. et al. **Effector CD8 T cells dedifferentiate into long-lived memory cells.**

*Nature*. 2017; 552: 404-

409 [https://doi.org/10.1038/nature251](https://doi.org/10.1038/nature25144)

44 View in Article Scopus (328)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 20. Pais Ferreira D. Silva J.G. Wyss T. Fuertes Marraco S.A. Scarpellino L. Charmoy M. Maas R. Siddiqui I. Tang L. Joyce J.A. et al. **Central memory CD8<sup>+</sup> T cells derive from stem-like Tcf7<sup>hi</sup> effector cells**

**in the absence of cytotoxic differentiation.**

*Immunity*. 2020; 53: 985-1000.e11 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.09.005>

View in Article Scopus (91)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

• 21. Johnnidis J.B. Muroyama Y. Ngiow S.F. Chen Z. Manne S. Cai Z. Song S. Platt J.M. Schenkel J.M. Abdel-Hakeem M. et al. **Inhibitory signaling sustains a distinct early memory CD8<sup>+</sup> T cell precursor that is resistant to DNA damage.**

*Sci. Immunol.* 2021; 6: eabe3702 <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe3702>

View in Article PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 22. Bresser K. Kok L. Swain A.C. King L.A. Jacobs L. Weber T.S. Perié L. Duffy K.R. de Boer R.J. Scheeren F.A. Schumacher T.N. **Replicative history marks transcriptional and functional disparity in the CD8<sup>+</sup> T cell memory pool.**

*Nat. Immunol.* 2022; **23**: 791-801 <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01171-9>

View in Article Scopus (27)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 23. Chang J.T. Palanivel V.R. Kinjyo I. Schambach F. Intlekofer A.M. Banerjee A. Longworth S.A. Vinup K.E. Mrass P. Oliaro J. et

**al. Asymmetric T lymphocyte division in the initiation of adaptive immune responses.**

*Science*. 2007; **315**: 1687-1691 <https://doi.org/10.1126/science.1139393> View in Article Scopus (682) PubMed Crossref

Google Scholar

• **24. Jeannet G. Boudousquie C. Gardiol N. Kang J. Huelsken J. Held W. Essential role of the Wnt pathway effector Tcf-1 for the establishment of functional CD8 T cell memory.**

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; **107**: 9777-9782 <https://doi.org/10.1073/pnas.0914127107> View in Article Scopus (270) PubMed

Crossref Google Scholar

- 25. Zhou X. Yu S. Zhao D.M. Harty J.T. Badovinac V.P. Xue H.H. **Differentiation and persistence of memory CD8(+) T cells depend on T cell factor 1.**

*Immunity.* 2010; 33: 229-240<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.08.002>  
View in Article Scopus (487)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 26. Gautam S. Fioravanti J. Zhu W. Le Gall J.B. Brohawn P. Lacey N.E. Hu J. Hocker J.D. Hawk N.V. Kapoor V. et al. **The transcription factor c-Myb regulates CD8+ T cell stemness and antitumor immunity.**

*Nat. Immunol.* 2019; 20: 337-349<https://doi.org/10.1038/s41590->

018-0311-z

View in Article Scopus (105)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 26. Hess Michelini R. Doedens A.L. Goldrath A.W. Hedrick S.M. **Differentiation of CD8 memory T cells depends on Foxo1.**

*J. Exp. Med.* 2013; **210**: 1189-1200  
<https://doi.org/10.1084/jem.20130392>

View in Article Scopus (167)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 27. Buck M.D. O'Sullivan D. Klein Geltink R.I. Curtis J.D. Chang C.H. Sanin D.E. Qiu J. Kretz O. Braas D. van der Windt G.J. et

**al.Mitochondrial Dynamics Controls T  
Cell Fate through Metabolic  
Programming.**

*Cell*. 2016; **166**: 63-  
76[https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.  
05.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.035) View in Article Scopus (923)  
PubMed  
Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 28. Zajac A.J. Blattman J.N.  
Murali-Krishna K. Sourdive D.J. Suresh  
M. Altman J.D. Ahmed R. **Viral immune  
evasion due to persistence of activated T  
cells without effector function.**

*J. Exp. Med.* 1998; **188**: 2205-  
2213[https://doi.org/10.1084/  
jem.188.12.2205](https://doi.org/10.1084/jem.188.12.2205)  
View in Article Scopus (1610)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 29. Giles J.R. Globig A.M. Kaech S.M. Wherry E.J. **CD8+ T cells in the cancer-immunity cycle.**

*Immunity*. 2023; 56: 2231-2253<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.09.005>

View in Article Scopus (12)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 30. Seo H. Chen J. González-Avalos E. Samaniego-Castruita D. Das A. Wang Y.H. López-Moyado I.F. Georges R.O. Zhang W. Onodera A. et

**al.TOX and TOX2 transcription factors cooperate with NR4A transcription factors to impose CD8+ T cell exhaustion.**

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116: 12410-12415<https://doi.org/>

10.1073/pnas.1905675116

View in Article Scopus (423)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 31. Scott A.C. Dündar F. Zumbo P. Chandran S.S. Klebanoff C.A. Shakiba M. Trivedi P. Menocal L. Appleby H. Camara S. et al. **TOX is a critical regulator of tumour-specific T cell differentiation.**

*Nature*. 2019; 571: 270-

274[https://doi.org/10.1038/s41586-](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1324-y)

019-1324-y View in Article Scopus

(614)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 32. Alfei F. Kanev K. Hofmann M. Wu M. Ghoneim H.E. Roelli P. Utschneider D.T. von Hoesslin M. Cullen J.G. Fan Y. et al. **TOX reinforces**

**the phenotype and longevity of exhausted T cells in chronic viral infection.**

*Nature*. 2019; 571: 265-269 <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1326-9> View in Article Scopus (502)  
PubMed  
Crossref

Google Scholar

• 33. Khan O. Giles J.R. McDonald S. Manne S. Ngiow S.F. Patel K.P. Werner M.T. Huang A.C. Alexander K.A. Wu J.E. et al. **TOX transcriptionally and epigenetically programs CD8<sup>+</sup> T cell exhaustion.**

*Nature*. 2019; 571: 211-218 <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1325-x> View in Article Scopus (812)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 34. Yao C. Sun H.W. Lacey N.E. Ji Y. Moseman E.A. Shih H.Y. Heuston E.F. Kirby M. Anderson S. Cheng J. et al. **Single-cell RNA-seq reveals TOX as a key regulator of CD8+ T cell persistence in chronic infection.**

*Nat. Immunol.* 2019; 20: 890-

901 <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0403-4>

View in Article Scopus (307)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 35. Beltra J.C. Manne S. Abdel-Hakeem M.S. Kurachi M. Giles J.R. Chen Z. Casella V. Ngiow S.F. Khan O. Huang Y.J. et

**al. Developmental Relationships of Four Exhausted CD8(+) T Cell Subsets Reveals Underlying Transcriptional and Epigenetic Landscape Control Mechanisms.**

*Immunity*. 2020; 52: 825-841. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.014>  
View in Article Scopus (424)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 36. Im S.J. Hashimoto M. Gerner M.Y. Lee J. Kissick H.T. Burger M.C. Shan Q. Hale J.S. Lee J. Nasti T.H. et al. **Defining CD8+ T cells that provide the proliferative burst after PD-1 therapy.**

*Nature*. 2016; 537: 417-421 <https://doi.org/10.1038/nature19330>  
View in Article Scopus (1224)

PubMed

Crossref

Google Scholar

• 37.

HeR.HouS.LiuC.ZhangA.BaiQ.HanM.Ya  
ngY.Weig.ShenT. Yang X. et  
al.**Follicular CXCR5- expressing CD8(+)  
T cells curtail chronic viral infection.**

*Nature*. 2016; **537**: 412-

428[https://doi.org/10.1038/nature193](https://doi.org/10.1038/nature19317)

17 View in Article Scopus (454)

PubMed

Crossref

Google Scholar

• 39. Utzschneider D.T. Charmoy M.  
Chennupati V. Pousse L. Ferreira D.P.  
Calderon-Copete S. Danilo M. Alfei F.  
Hofmann M. Wieland D. et al.**T Cell  
Factor 1-Expressing Memory-like CD8+  
T Cells Sustain the Immune Response to  
Chronic Viral Infections.**

*Immunity*. 2016; 45: 415-427  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.07.021>  
View in Article Scopus (617)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 40. Leong Y.A. Chen Y. Ong H.S. Wu D. Man K. Deleage C. Minnich M. Meckiff B.J. Wei Y. Hou Z. et al. **CXCR5+ follicular cytotoxic T cells control viral infection in B cell follicles.**

*Nat. Immunol.* 2016; 17: 1187-1196  
<https://doi.org/10.1038/ni.3543>  
View in Article Scopus (337)  
PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 41. Wu T. Ji Y. Moseman E.A. Xu H.C. Manghani M. Kirby M. Anderson

**S.M. Handon R. Kenyon E. Elkahloun A. et al. The TCF1-Bcl6 axis counteracts type I interferon to repress exhaustion and maintain T cell stemness.**

*Sci. Immunol.* 2016; 1:  
eaai8593 [https://doi.org/10.1126/  
sciimmunol.aai8593](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aai8593)

View in Article Scopus (362)

PubMed

Crossref Google Scholar

• 42, Miller B.C. Sen D.R. Al Abosy R. Bi K. Virkud Y.V. LaFleur M.W. Yates K.B. Lako A. Felt K. Naik G.S. et al. **Subsets of exhausted CD8+ T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade.**

*Nat. Immunol.* 2019; 20: 326-  
336 [https://doi.org/10.1038/  
s41590-019-0312-6](https://doi.org/10.1038/s41590-019-0312-6)

View in Article Scopus (992)

PubMed Crossref Google Scholar

- 43. Siddiqui I. Schaeuble K. Chennupati V. Fuertes Marraco S.A. Calderon-Copete S. Pais Ferreira D. Carmona S.J. Scarpellino L. Gfeller

**D. Pradervand S. et al. Intratumoral Tcf1+PD-1+CD8+ T Cells with Stem-like Properties Promote Tumor Control in Response to Vaccination and Checkpoint Blockade Immunotherapy.**

*Immunity*. 2019; 50: 195-211. e10 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.021>  
View in Article Scopus (803)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 44. Tsui C. Kretschmer L. Rapelius S. Gabriel S.S. Chisanga D. Knöpper K. Utzschneider D.T. Nüssing S. Liao Y. Mason T. et al. **MYB orchestrates T cell**

**exhaustion and response to checkpoint inhibition.**

*Nature*. 2022; **609**: 354-360  
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05105-1>

View in Article Scopus (64)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 45. Hudson W.H. Gensheimer J. Hashimoto M. Wieland A. Valanparambil R.M. Li P. Lin J.X. Konieczny B.T. Im S.J. Freeman G.J. et

**al. Proliferating Transitory T Cells with an Effector-like Transcriptional Signature Emerge from PD-1+ Stem-like CD8+ T Cells during Chronic Infection.**

*Immunity*. 2019; **51**: 1043-1058.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.002>

View in Article Scopus (310)  
PubMed

Abstract Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 46. Zander R. Schauder D. Xin G. Nguyen C. Wu X. Zajac A. Cui W. **CD4+ T Cell Help Is Required for the Formation of a Cytolytic CD8+ T Cell Subset that Protects against Chronic Infection and Cancer.**

*Immunity*. 2019; 51: 1028-

1042.e4[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.10.009)

[j.immuni.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.10.009)

View in Article Scopus (342)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 47. Ando S. Perkins C.M. Sajiki Y. Chastain C. Valanparambil R.M. Wieland A. Hudson W.H. Hashimoto M. Ramalingam S.S. Freeman G.J.

**et al.mTOR regulates T cell exhaustion and PD-1-targeted immunotherapy response during chronic viral infection.**

*J. Clin. Invest.* 2023;  
133e160025<https://doi.org/10.1172/JCI160025> View in Article Scopus (21)  
PubMed  
Crossref

Google Scholar

• 48. Zhou P. Shi H. Huang H. Sun X. Yuan S. Chapman N.M. Connelly J.P. Lim S.A. Saravia J. KC A. et al.**Single-cell CRISPR screens in vivo map T cell fate regulomes in cancer.**

*Nature.* 2023; 624: 154-163<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06733-x>  
View in Article Scopus (6)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 49.

Huang Q. Wu X. Wang Z. Chen X. Wang L. Lu Y. Xiong D. Liu Q. Tian Y. Lin H. et al. **The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8<sup>+</sup> T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes.**

*Cell*. 2022; 185: 4049-4066.e25 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.020>

View in Article Scopus (97)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

• 50. Dahling S. Mansilla A.M. Knopper K. Grafen A. Utzschneider D.T. Ugur M. Whitney P.G. Bachem A. Arampatzi P. et al. **Type 1 conventional dendritic cells maintain and guide the differentiation of precursors of**

**exhausted T cells in distinct cellular niches.**

*Immunity*. 2022; 55: 656-670.e8<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.03.006>

View in Article Scopus (37)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 51. Schenkel J.M. Herbst R.H. Canner D. Li A. Hillman M. Shanahan S.L. Gibbons G. Smith O.C. Kim J.Y. Westcott P. et al. **Conventional type I dendritic cells maintain a reservoir of proliferative tumor- antigen specific TCF-1+ CD8+ T cells in tumor-draining lymph nodes.**

*Immunity*. 2021; 54: 2338-2353.e6<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.026>

View in Article Scopus (104)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 52. Connolly K.A. Kuchroo M. Venkat A. Khatun A. Wang J. William I. Hornick N.I. Fitzgerald B.L. Damo M. Kasmani M.Y. et al. **A reservoir of stem-like CD8<sup>+</sup> T cells in the tumor-draining lymph node**

**preserves the ongoing antitumor immune response.**

*Sci. Immunol.* 2021; 6:

eabg7836[https://doi.org/10.1126/](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg7836)

[sciimmunol.abg7836](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg7836)

View in Article Scopus (115)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 53. Rahim M.K. Okholm T.L.H. Jones K.B. McCarthy E.E. Liu C.C. Yee J.L. Tamaki S.J. Marquez D.M. TenVooren I. Wai K. et al. **Dynamic CD8+ T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes.**

*Cell*. 2023; 186: 1127-

1143.e18 [https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.021)

[j.cell.2023.02.021](https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.021)

View in Article Scopus (66)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 54. Thommen D.S. Koelzer V.H. Herzig P. Roller A. Trefny M. Dimeloe S. Kiiialainen A. Hanhart J. Schill C. Hess C. et al. **A transcriptionally and functionally distinct PD-1+ CD8+ T cell pool with predictive potential in non-**

**small-cell lung cancer treated with PD-1 blockade.**

*Nat. Med.* 2018; **24**: 994-1004  
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0057-z>

View in Article Scopus (699)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 55. Im S.J. Obeng R.C. Nasti T.H. McManus D. Kamphorst A.O. Gunisetty S. Prokhnevskaya N. Carlisle J.W. Yu K. Sica G.L. et

**al.Characteristics and anatomic location of PD-1+TCF1+ stem- like CD8 T cells in chronic viral infection and cancer.**

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2023; **120**e2221985120  
<https://doi.org/10.1073/pnas.2221985120>

View in Article Scopus (4) Crossref  
Google Scholar

- **56. ElTanbouly M.A. Noelle R.J.  
Rethinking peripheral T cell tolerance:  
checkpoints across a T cell's journey.**

*Nat. Rev. Immunol.* 2021; **21**: 257-  
267[https://doi.org/10.1038/s41577-  
020-00454-2](https://doi.org/10.1038/s41577-020-00454-2)

View in Article Scopus (113)

PubMed

Crossref Google Scholar

- **57. Dikiy S. Rudensky A.Y.  
Principles of regulatory T cell function.**

*Immunity.* 2023; **56**: 240-  
255[https://doi.org/10.1016/  
j.immuni.2023.01.004](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.004)

View in Article Scopus (45)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 58. Wing K. Onishi Y. Prieto-Martin P. Yamaguchi T. Miyara M. Fehervari Z. Nomura T. Sakaguchi S. **CTLA-4 control over Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell function.**

*Science*. 2008; **322**: 271-275 <https://doi.org/10.1126/science.1160062> View in Article Scopus (2325) PubMed Crossref

Google Scholar

- 59. Zeng H. Yang K. Cloer C. Neale G. Vogel P. Chi H. **mTORC1 couples immune signals and metabolic programming to establish T(reg)-cell function.**

*Nature*. 2013; **499**: 485-490 <https://doi.org/10.1038/nature12297> View in Article Scopus (608) PubMed Crossref

Google Scholar

- 60. Gocher-Demske A.M. Cui J. Szymczak-Workman A.L. Vignali K.M. Latini J.N. Pieklo G.P. Kimball J.C. Avery L. Cipolla E.M. Huckestein B.R.

**et al. IFN $\gamma$ -induction of TH1-like regulatory T cells controls antiviral responses.**

*Nat. Immunol.* 2023; 24: 841-854 <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01453-w>

View in Article Scopus (13)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 61. Koch M.A. Tucker-Heard G. Perdue N.R. Killebrew J.R. Urdahl K.B. Campbell D.J. The transcription factor T-bet controls regulatory T cell homeostasis and function during type 1 inflammation.

*Nat. Immunol.* 2009; 10: 595-602 <https://doi.org/10.1038/ni.1731>

View in Article Scopus (986)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 62. Levine A.G. Mendoza A. Hemmers S. Moltedo B. Niec R.E. Schizas M. Hoyos B.E. Putintseva E.V. Chaudhry A. Dikiy S. et al. **Stability and function of regulatory T cells expressing the transcription factor T-bet.**

*Nature*. 2017; **546**: 421-

425<https://doi.org/10.1038/nature22360>

View in Article Scopus (244)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 63. Chung Y. Tanaka S. Chu F. Nurieva R.I. Martinez G.J. Rawal S. Wang Y.H. Lim H. Reynolds J.M. Zhou X.H. et al. **Follicular regulatory T cells**

**expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress  
germinal center reactions.**

*Nat. Med.* 2011; 17: 983-  
988<https://doi.org/10.1038/nm.2426>

View in Article Scopus (859)

PubMed

Crossref

Google Scholar

• 64. Linterman M.A. Pierson W. Lee  
S.K. Kallies A. Kawamoto S. Rayner T.F.  
Srivastava M. Divekar D.P. Beaton L.  
Hogan J.J. et al. **Foxp3+ follicular  
regulatory T cells control the germinal  
center response.**

*Nat. Med.* 2011; 17: 975-  
982<https://doi.org/10.1038/nm.2425>

View in Article Scopus (1000)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 65. Tay C. Tanaka A. Sakaguchi S. **Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy.**

*Cancer Cell.* 2023; 41: 450-465<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.014>

View in Article Scopus (63)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 66. Saito T. Nishikawa H. Wada H. Nagano Y. Sugiyama D. Atarashi K. Maeda Y. Hamaguchi M. Ohkura N. Sato E. et al. **Two FOXP3(+)CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers.**

*Nat. Med.* 2016; 22: 679-

684<https://doi.org/10.1038/nm.4086>

View in Article Scopus (605)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 67. Moreno Ayala M.A. Campbell T.F. Zhang C. Dahan N. Bockman A. Prakash V. Feng L. Sher T. DuPage M. **CXCR3 expression in regulatory T cells drives interactions with type I dendritic cells in tumors to restrict CD8<sup>+</sup> T cell antitumor immunity.**

*Immunity*. 2023; 56: 1613-

1630.e5[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.06.003)

[j.immuni.2023.06.003](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.06.003)

View in Article Scopus (19)

PubMed Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 68. Overacre-Delgoffe A.E. Chikina M. Dadey R.E. Yano H. Brunazzi E.A. Shayan G. Horne W. Moskovitz J.M. Kolls J.K. Sander C. et

**al. Interferon-gamma Drives Treg  
Fragility to Promote Anti-tumor  
Immunity.**

*Cell*. 2017; **169**: 1130-  
1141. [https://doi.org/10.1016/  
j.cell.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.005)  
View in Article Scopus (401)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 69. Watson M.J. Vignali P.D.A.  
Mullett S.J. Overacre-Delgoffe A.E.  
Peralta R.M. Grebinoski S. Menk A.V.  
Rittenhouse N.L. DePeaux K.

**Whetstone R.D. et al. Metabolic support  
of tumour-infiltrating regulatory T cells  
by lactic acid.**

*Nature*. 2021; **591**: 645-  
651 [https://doi.org/10.1038/  
s41586-020-03045-2](https://doi.org/10.1038/s41586-020-03045-2)

View in Article Scopus (467)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 70. Wang H. Franco F. Tsui Y.C. Xie X. Trefny M.P. Zappasodi R. Mohmood S.R. Fernández-García J. Tsai C.H. Schulze I. et al. **CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors.**

*Nat. Immunol.* 2020; 21: 298-308 <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0589-5>

View in Article Scopus (323)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 71. Lim S.A. Wei J. Nguyen T.M. Shi H. Su W. Palacios G. Dhungana Y. Chapman N.M. Long L. Saravia J. et al. **Lipid signalling enforces functional specialization of Treg cells in tumours.**

*Nature*. 2021; **591**: 306-311 <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03235-6>

View in Article Scopus (186)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 72. Zappasodi R. Serganova I. Cohen I.J. Maeda M. Shindo M. Senbabaoglu Y. Watson M.J. Leftin A. Maniyar R. Verma S. et al. **CTLA-4 blockade drives loss of Treg stability in glycolysis-low tumours.**

*Nature*. 2021; **591**: 652-658 <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03326-4>

View in Article Scopus (188)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 73. Groux H. O'Garra A. Bigler M. Rouleau M. Antonenko S. de Vries J.E. Roncarolo M.G. **A CD4+ T-cell**

**subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis.**

*Nature*. 1997; **389**: 737-

742<https://doi.org/10.1038/39614>

View in Article Scopus (3203)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 74. Li J. Zaslavsky M. Su Y. Guo J. Sikora M.J. van Unen V. Christophersen A. Chiou S.H. Chen L. Li J. et al. **KIR+CD8+ T cells suppress pathogenic T cells and are active in autoimmune diseases and COVID-19.**

*Science*. 2022; **376**:

eabi9591[https://doi.org/10.1126/scie](https://doi.org/10.1126/science.abi9591)

[nce.abi9591](https://doi.org/10.1126/science.abi9591) View in Article Scopus

(92)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- **75. Mizoguchi A. Mizoguchi E. Smith R.N. Preffer F.I. Bhan A.K. Suppressive role of B cells in chronic colitis of T cell receptor alpha mutant mice.**

*J. Exp. Med.* 1997; **186**: 1749-1756 <https://doi.org/10.1084/jem.186.10.1749>

View in Article Scopus (301)

PubMed

Crossref Google Scholar

- **76. Masopust D. Soerens A.G. Tissue-Resident T Cells and Other Resident Leukocytes.**

*Annu. Rev. Immunol.* 2019; **37**: 521-546 <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053214>

View in Article Scopus (355)

PubMed

Crossref Google Scholar

- **77. Pruner K.B. Pepper M. Local memory CD4 T cell niches in respiratory viral infection.**

*J. Exp. Med.* 2021; **218**:

e20201733<https://doi.org/10.1084/jem.20201733>

View in Article Scopus (14)

PubMed

Crossref Google Scholar

- **78. Soudja S.M. Chandrabos C. Yakob E. Veenstra M. Palliser D. Lauvau G. Memory-T-cell-derived interferon- $\gamma$  instructs potent innate cell activation for protective immunity.**

*Immunity.* 2014; **40**: 974-

988<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.005>

View in Article Scopus (77)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 79. Milner J.J. Toma C. He Z. Kurd N.S. Nguyen Q.P. McDonald B. Quezada L. Widjaja C.E. Witherden D.A. Crowl J.T. et

**al.Heterogenous Populations of Tissue-Resident CD8+ T Cells Are Generated in Response to Infection and Malignancy.**

*Immunity*. 2020; 52: 808-

824.e7[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.007)

[j.immuni.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.007)

View in Article Scopus (135)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 80. Szabo P.A. Miron M. Farber D.L. **Location, location, location: tissue**

**resident memory T cells in mice and humans.**

*Sci. Immunol.* 2019; 4:  
eaas9673[https://doi.org/10.1126/  
sciimmunol.aas9673](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aas9673)

View in Article Scopus (326)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 81. Allie S.R. Bradley J.E. Mudunuru U. Schultz M.D. Graf B.A. Lund F.E. Randall T.D. **The establishment of resident memory B cells in the lung requires local antigen encounter.**

*Nat. Immunol.* 2019; 20: 97-  
108[https://doi.org/10.1038/  
s41590-018-0260-6](https://doi.org/10.1038/s41590-018-0260-6)

View in Article Scopus (216)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 82. MacLean A.J. Richmond N. Koneva L. Attar M. Medina C.A.P. Thornton E.E. Gomes A.C. El-Turabi A. Bachmann M.F. Rijal P. et

**al.Secondary influenza challenge triggers resident memory B cell migration and rapid relocation to boost antibody secretion at infected sites.**

*Immunity*. 2022; 55: 718-733.e8<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.03.003>  
View in Article Scopus (37)

PubMed Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 83. Pallett L.J. Davies J. Colbeck E.J. Robertson F. Hansi N. Easom N.J.W. Burton A.R. Stegmann K.A. Schurich A. Swadling L. et

**al.IL-2high tissue-resident T cells in the human liver: Sentinels for hepatotropic infection.**

*J. Exp. Med.* 2017; **214**: 1567-1580  
<https://doi.org/10.1084/jem.20162115>

View in Article Scopus (239)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 84. Buggert M. Nguyen S. Salgado-Montes de Oca G. Bengsch B. Darko S. Ransier A. Roberts E.R. Del Alcazar D. Brody I.B. Vella L.A. et

**al. Identification and characterization of HIV-specific resident memory CD8<sup>+</sup> T cells in human lymphoid tissue.**

*Sci. Immunol.* 2018; **3**: eaar4526  
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aar4526>

View in Article Scopus (106)

PubMed

## Crossref Google Scholar

- **85. Jozwik A. Habibi M.S. Paras A. Zhu J. Guvenel A. Dhariwal J. Almond M. Wong E.H.C. Sykes A. Maybeno M. et al. RSV-specific airway resident memory CD8<sup>+</sup> T cells and differential disease severity after experimental human infection.**

*Nat. Commun.* 2015; **6**:

10224 <https://doi.org/10.1038/ncomms10224> View in Article Scopus (217)

PubMed

Crossref

## Google Scholar

- **86. Heeg M. Goldrath A.W. Insights into phenotypic and functional CD8<sup>+</sup> TRM heterogeneity.**

*Immunol. Rev.* 2023; **316**: 8-

22 <https://doi.org/10.1111/imr.13218>

View in Article Scopus (6)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 87. Milner J.J. Toma C. Yu B. Zhang K. Omilusik K. Phan A.T. Wang D. Getzler A.J. Nguyen T. Crotty S. et al. **Runx3 programs CD8+ T cell residency in non-lymphoid tissues and tumours.**

*Nature*. 2017; 552: 253-

257 [https://doi.org/10.1038/nature249](https://doi.org/10.1038/nature24993)

93 View in Article Scopus (401)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 88. Park S.L. Christo S.N. Wells A.C. Gandolfo L.C. Zaid A. Alexandre Y.O. Burn T.N. Schröder J. Collins N. Han S.J. et al. **Divergent molecular networks program functionally distinct CD8+ skin- resident memory T cells.**

Science. 2023; **382**: 1073-1079<https://doi.org/10.1126/science.adi8885> View in Article Scopus (2)  
PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 89. Jaiswal A. Verma A. Dannenfelser R. Melssen M. Tirosh I. Izar B. Kim T.G. Nirschl C.J. Devi K.S.P. Olson Jr., W.C. et al. **An activation to memory differentiation trajectory of tumor-infiltrating lymphocytes informs metastatic melanoma outcomes.**

*Cancer Cell*. 2022; **40**: 524-544.e5<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.04.005>  
View in Article Scopus (22)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- **90. Virassamy B. Caramia F. Savas P. Sant S. Wang J. Christo S.N. Byrne A. Clarke K. Brown E. Teo Z.L. et al. Intratumoral CD8+ T cells**

**with a tissue-resident memory phenotype mediate local immunity and immune checkpoint responses in breast cancer.**

*Cancer Cell.* 2023; 41: 585-601.e8<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.01.004>

View in Article Scopus (21)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- **91. Beura L.K. Fares-Frederickson N.J. Steinert E.M. Scott M.C. Thompson E.A. Fraser K.A. Schenkel J.M. Vezyz V. Masopust D. CD4+ resident memory T cells dominate immunosurveillance and orchestrate local recall responses.**

*J. Exp. Med.* 2019; **216**: 1214-1229<https://doi.org/10.1084/jem.20181365>

View in Article Scopus (117)

PubMed

Crossref Google Scholar

- **92. Hondowicz B.D. Kim K.S. Ruterbusch M.J. Keitany G.J. Pepper M. IL-2 is required for the generation of viral-specific CD4<sup>+</sup> Th1 tissue-resident memory cells and B cells are essential for maintenance in the lung.**

*Eur. J. Immunol.* 2018; **48**: 80-86<https://doi.org/10.1002/eji.201746928> View in Article Scopus (32)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- **93. Iijima N. Iwasaki A. T cell memory. A local macrophage**

**chemokine network sustains protective tissue-resident memory CD4 T cells.**

*Science*. 2014; **346**: 93-98  
<https://doi.org/10.1126/science.1257530> View in Article Scopus (322)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 94. Teijaro J.R. Turner D. Pham Q. Wherry E.J. Lefrançois L. Farber D.L. **Cutting edge: Tissue-retentive lung memory CD4 T cells mediate optimal protection to respiratory virus infection.**

*J. Immunol*. 2011; **187**: 5510-5514  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102243>

View in Article Scopus (474)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 95. Smith N.M. Wasserman G.A. Coleman F.T. Hilliard K.L. Yamamoto K. Lipsitz E. Malley R. Dooms H. Jones M.R. Quinton L.J. Mizgerd J.P.

**Regionally compartmentalized resident memory T cells mediate naturally acquired protection against pneumococcal pneumonia.**

*Mucosal Immunol.* 2018; 11: 220-235 <https://doi.org/10.1038/mi.2017.43>

View in Article Scopus (63)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 96. Glennie N.D. Yeramilli V.A. Beiting D.P. Volk S.W. Weaver C.T. Scott P. **Skin-resident memory CD4<sup>+</sup> T cells enhance protection against *Leishmania major* infection.**

*J. Exp. Med.* 2015; **212**: 1405-1414  
<https://doi.org/10.1084/jem.20142101>

View in Article Scopus (163)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 97. Hondowicz B.D. An D. Schenkel J.M. Kim K.S. Steach H.R. Krishnamurty A.T. Keitany G.J. Garza E.N. Fraser K.A. Moon J.J. et

**al. Interleukin-2-Dependent Allergen-Specific Tissue-Resident Memory Cells Drive Asthma.**

*Immunity.* 2016; **44**: 155-166  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.11.004>

View in Article Scopus (202)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 98. Zhao J. Zhao J. Mangalam A.K. Channappanavar R. Fett C. Meyerholz D.K. Agnihothram S. Baric R.S. David C.S. Perlman S.

**Airway Memory CD4(+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses.**

*Immunity*. 2016; 44: 1379-1391 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.05.006>

View in Article Scopus (374)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 99. Son Y.M. Cheon I.S. Wu Y. Li C. Wang Z. Gao X. Chen Y. Takahashi Y. Fu Y.X. Dent A.L. et al. **Tissue-resident CD4+ T helper cells assist the development of protective respiratory B and CD8+ T cell memory responses.**

*Sci. Immunol.* 2021; **6**:  
eabb6852[https://doi.org/10.1126/  
sciimmunol.abb6852](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb6852)

View in Article PubMed

Crossref

Google Scholar

- 100. Swarnalekha N. Schreiner D. Litzler L.C. Iftikhar S. Kirchmeier D. Künzli M. Son Y.M. Sun J. Moreira E.A. King C.G. **T resident helper cells promote humoral responses in the lung.**

*Sci. Immunol.* 2021; **6**:  
eabb6808[https://doi.org/10.1126/  
sciimmunol.abb6808](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb6808)

View in Article PubMed

Crossref

Google Scholar

- 101. Rüterbusch M.J. Hondowicz B.D. Takehara K.K. Pruner K.B. Griffith T.S. Pepper M. **Allergen exposure**

**functionally alters influenza- specific  
CD4+ Th1 memory cells in the lung.**

*J. Exp. Med.* 2023;  
220e20230112<https://doi.org/10.1084/jem.20230112>

View in Article Scopus (1)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 102. Onodera T. Takahashi Y.  
Yokoi Y. Ato M. Kodama Y. Hachimura  
S. Kurosaki T. Kobayashi K. **Memory B  
cells in the lung participate in protective  
humoral immune responses to  
pulmonary influenza virus reinfection.**

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109:  
2485-2490[https://doi.org/  
10.1073/pnas.1115369109](https://doi.org/10.1073/pnas.1115369109)

View in Article Scopus (159)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 103. Joo H.M. He Y. Sangster M.Y. **Broad dispersion and lung localization of virus-specific memory B cells induced by influenza pneumonia.**

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105: 3485-3490<https://doi.org/10.1073/pnas.0800003105>

View in Article Scopus (67)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 104. Adachi Y. Onodera T. Yamada Y. Daio R. Tsuiji M. Inoue T. Kobayashi K. Kurosaki T. Ato M. Takahashi Y. **Distinct germinal center selection at local sites shapes memory B cell response to viral escape.**

*J. Exp. Med.* 2015; 212: 1709-1723<https://doi.org/10.1084/jem.20142284>

View in Article Scopus (107)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 105. Weisel N.M. Joachim S.M. Smita S. Callahan D. Elsner R.A. Conter L.J. Chikina M. Farber D.L. Weisel F.J. Shlomchik M.J. **Surface phenotypes of naive and memory B cells in mouse and human tissues.**

*Nat. Immunol.* 2022; **23**: 135-145 <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01078-x>

View in Article Scopus (43)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 106. Feuerer M. Herrero L. Cipolletta D. Naaz A. Wong J. Nayer A. Lee J. Goldfine A.B. Benoist C. Shoelson S. Mathis D. **Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters.**

*Nat. Med.* 2009; 15: 930-939  
<https://doi.org/10.1038/nm.2002>  
View in Article Scopus (1648)  
PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 107. Cipolletta D. Feuerer M. Li A. Kamei N. Lee J. Shoelson S.E. Benoist C. Mathis D. **PPAR-gamma is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells.**

*Nature.* 2012; 486: 549-553  
<https://doi.org/10.1038/nature11132>  
View in Article Scopus (887)  
PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 108. Vasanthakumar A. Moro K. Xin A. Liao Y. Gloury R. Kawamoto S. Fagarasan S. Mielke L.A. Afshar-Sterle S. Masters S.L. et al. **The transcriptional**

**regulators IRF4, BATF and IL-33  
orchestrate development and  
maintenance of adipose tissue-resident  
regulatory T cells.**

*Nat. Immunol.* 2015; 16: 276-  
285<https://doi.org/10.1038/ni.3085>  
View in Article Scopus (409)

PubMed Crossref Google Scholar

• 109. Li C. DiSpirito J.R. Zemmour  
D. Spallanzani R.G. Kuswanto W.  
Benoist C. Mathis D. **TCR Transgenic  
Mice Reveal Stepwise, Multi- site  
Acquisition of the Distinctive Fat-Treg  
Phenotype.**

*Cell.* 2018; 174: 285-  
299.e12[https://doi.org/10.1016/j.cell.  
2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.004) View in Article Scopus  
(156)  
PubMed  
Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 110. Miragaia R.J. Gomes T. Chomka A. Jardine L. Riedel A. Hegazy A.N. Whibley N. Tucci A. Chen X. Lindeman I. et al. **Single-Cell Transcriptomics of Regulatory T Cells Reveals Trajectories of Tissue Adaptation.**

*Immunity*. 2019; 50: 493-

504.e7[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.01.001)

[j.immuni.2019.01.001](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.01.001)

View in Article Scopus (293)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 111. DiSpirito J.R. Zemmour D. Ramanan D. Cho J. Zilionis R. Klein A.M. Benoist C. Mathis D. **Molecular**

**diversification of regulatory  
T cells in nonlymphoid tissues.**

*Sci. Immunol.* 2018; 3:  
eaat5861 [https://doi.org/10.1126/  
sciimmunol.aat5861](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat5861)

View in Article Scopus (104)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 112. Ali N. Zirak B. Rodriguez R.S. Pauli M.L. Truong H.A. Lai K. Ahn R. Corbin K. Lowe M.M. Scharschmidt T.C. et al. **Regulatory T Cells in**

**Skin Facilitate Epithelial Stem Cell  
Differentiation.**

*Cell.* 2017; 169: 1119-  
1129.e11 [https://doi.org/10.1016/  
j.cell.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.002)

View in Article Scopus (426)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 113. Gellatly K.J. Strassner J.P. Essien K. Refat M.A. Murphy R.L. Coffin-Schmitt A. Pandya A.G. Tovar-Garza A. Frisoli M.L. Fan X. et al. **scRNA- seq of human vitiligo reveals complex networks of subclinical immune activation and a role for CCR5 in Treg function.**

*Sci. Transl. Med.* 2021; 13:

eabd8995 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd8995>

View in Article Scopus (46)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 114. Burzyn D. Kuswanto W. Kolodin D. Shadrach J.L. Cerletti M. Jang Y. Sefik E. Tan T.G. Wagers A.J. Benoist C. Mathis D. **A special**

**population of regulatory T cells  
potentiates muscle repair.**

**Cell. 2013; 155: 1282-  
1295**<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.054> View in Article Scopus (856)  
PubMed  
Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 115. Arpaia N. Green J.A. Moltedo B. Arvey A. Hemmers S. Yuan S. Treuting P.M. Rudensky A.Y. **A Distinct Function of Regulatory T Cells in Tissue Protection.**

**Cell. 2015; 162: 1078-  
1089**<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.021> View in Article Scopus (665)  
PubMed  
Abstract

Full Text

## Full Text PDF Google Scholar

- **116. Kaiser K.A. Loffredo L.F. Santos-Alexis K.L. Ringham O.R. Arpaia N. Regulation of the alveolar regenerative niche by amphiregulin-producing regulatory T cells.**

*J. Exp. Med.* 2023;  
220e20221462<https://doi.org/10.1084/jem.20221462>

View in Article Scopus (11)

Crossref

## Google Scholar

- **117. Ito M. Komai K. Mise-Omata S. Iizuka-Koga M. Noguchi Y. Kondo T. Sakai R. Matsuo K. Nakayama T. Yoshie O. et al. Brain regulatory T cells suppress astroglialosis and potentiate neurological recovery.**

*Nature.* 2019; **565**: 246-250<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0824-5>

View in Article Scopus (422)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 118. Brown C.C. Rudensky A.Y. **Spatiotemporal regulation of peripheral T cell tolerance.**

*Science*. 2023; 380: 472-

478<https://doi.org/10.1126/science.a>

dg6425 View in Article Scopus (8)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 119. Akagbosu B. Tayyebi Z. Shibu G. Paucar Iza Y.A. Deep D. Parisotto Y.F. Fisher L. Pasolli H.A. Thevin V. Elmentaite R. et al. **Novel antigen-presenting cell imparts Treg-dependent tolerance to gut microbiota.**

*Nature*. 2022; 610: 752-

760<https://doi.org/10.1038/s41586->

022-05309-5

View in Article Scopus (70)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 120. Kedmi R. Najjar T.A. Mesa K.R. Grayson A. Kroehling L. Hao Y. Hao S. Pokrovskii M. Xu M. Talbot J. et al. **A ROR $\gamma$ tt+ cell instructs gut microbiota-specific Treg cell differentiation.**

*Nature*. 2022; 610: 737-

743<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05089-y>

View in Article Scopus (73)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 121. Lyu M. Suzuki H. Kang L. Gaspal F. Zhou W. Goc J. Zhou L. Zhou J. Zhang W. et al. **JRI Live Cell**

**BankILC3s select microbiota-specific regulatory T cells to establish tolerance in the gut.**

*Nature*. 2022; **610**: 744-751 <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05141-x>

View in Article Scopus (90)

PubMed

Crossref Google Scholar

• 122. Meizlish M.L. Franklin R.A. Zhou X. Medzhitov R. **Tissue Homeostasis and Inflammation.**

*Annu. Rev. Immunol.* 2021; **39**: 557-581 <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-061020-053734>

View in Article Scopus (130)

PubMed

Crossref Google Scholar

• 123. Rankin L.C. Artis D. **Beyond Host Defense: Emerging Functions of the**

## **Immune System in Regulating Complex Tissue Physiology.**

*Cell.* 2018; 173: 554-567  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.013> View in Article Scopus (162)  
PubMed  
Abstract

Full Text

Full Text PDF

Google Scholar

- 124. Kioussis D. Pachnis V. **Immune and nervous systems: more than just a superficial similarity?**

*Immunity.* 2009; 31: 705-710  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.009>  
View in Article Scopus (70)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 125. Enamorado M. Kulalert W. Han S.J. Rao I. Delaleu J. Link V.M. Yong D. Smelkinson M. Gil L. Nakajima S. et al. **Immunity to the microbiota promotes sensory neuron regeneration.**

*Cell*. 2023; **186**: 607-

620.e17[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.037)

[j.cell.2022.12.037](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.037)

View in Article Scopus (27)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 126. Florsheim E.B. Bachtel N.D. Cullen J.L. Lima B.G.C. Godazgar M. Carvalho F. Chatain C.P. Zimmer M.R. Zhang C. Gautier G. et

**al. Immune sensing of food allergens promotes avoidance behaviour.**

*Nature*. 2023; 620: 643-650 <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06362-4>

View in Article Scopus (14)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 127. Talbot S. Abdounour R.E. Burkett P.R. Lee S. Cronin S.J. Pascal M.A. Laedermann C. Foster S.L. Tran J.V. Lai N. et al. **Silencing Nociceptor Neurons Reduces Allergic Airway Inflammation.**

*Neuron*. 2015; 87: 341-354 [https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.007)

[j.neuron.2015.06.007](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.007)

View in Article Scopus (279) PubMed  
Abstract  
Full Text

Full Text PDF  
Google Scholar

- 128. Wang L. Cheng M. Wang Y. Chen J. Xie F. Huang L.H. Zhan C. **Fasting-activated ventrolateral medulla neurons regulate T cell homing and suppress autoimmune disease in mice.**

*Nat. Neurosci.* 2024; 27: 462-470 <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01543-w>

View in Article Scopus (2)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 129. Collins N. Han S.J. Enamorado M. Link V.M. Huang B. Moseman E.A. Kishton R.J. Shannon J.P. Dixit D. Schwab S.R. et al. **The Bone Marrow Protects and Optimizes Immunological Memory during Dietary Restriction.**

*Cell*. 2019; **178**: 1088-  
1101.e15[https://doi.org/10.1016/  
j.cell.2019.07.049](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.049)  
View in Article Scopus (144)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 130. Globig A.M. Zhao S. Roginsky J. Maltez V.I. Guiza J. Avina-Ochoa N. Heeg M. Araujo Hoffmann F. Chaudhary O. Wang J. et al. **The  $\beta$ 1-adrenergic receptor links sympathetic nerves to T cell exhaustion.**

*Nature*. 2023; **622**: 383-  
392[https://doi.org/10.1038/  
s41586-023-06568-6](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06568-6)  
View in Article Scopus (17)  
PubMed

Crossref

Google Scholar

- 131. Stinchcombe J.C. Asano Y. Kaufman C.J.G. Böhlig K. Peddie C.J. Collinson L.M. Nadler A. Griffiths G.M. **Ectocytosis renders T cell receptor signaling self-limiting at the immune synapse.**

*Science*. 2023; 380: 818-823 <https://doi.org/10.1126/science.aap8933> View in Article PubMed Crossref Google Scholar

- 132. Liu B. Chen W. Evavold B.D. Zhu C. **Accumulation of dynamic catch bonds between TCR and agonist peptide-MHC triggers T cell signaling.**

*Cell*. 2014; 157: 357-368 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.053> View in Article Scopus (409) PubMed Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 133. Man K. Miasari M. Shi W. Xin A. Henstridge D.C. Preston S. Pellegrini M. Belz G.T. Smyth G.K. Febbraio M.A. et al. **The transcription factor IRF4 is essential for TCR affinity-mediated metabolic programming and clonal expansion of T cells.**

*Nat. Immunol.* 2013; **14**: 1155-1165 <https://doi.org/10.1038/ni.2710> View in Article Scopus (300) PubMed Crossref

Google Scholar

- 134. Yao S. Buzo B.F. Pham D. Jiang L. Taparowsky E.J. Kaplan M.H. Sun J. **Interferon regulatory factor 4 sustains CD8(+) T cell expansion and effector differentiation.**

*Immunity*. 2013; **39**: 833-845<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.007>  
View in Article Scopus (173)  
PubMed

Abstract Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 135. Krishnamoorthy V. Kannanganat S. Maienschein-Cline M. Cook S.L. Chen J. Bahroos N. Sievert E. Corse E. Chong A. Sciammas R. **The IRF4 Gene Regulatory Module Functions as a Read-Write Integrator to Dynamically Coordinate T Helper Cell Fate.**

*Immunity*. 2017; **47**: 481-497.e7<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.001>  
View in Article Scopus (92)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 136.. Ochiai K. Maienschein-Cline M. Simonetti G. Chen J. Rosenthal R. Brink R. Chong A.S. Klein U. Dinner A.R. Singh H. Sciammas R.

**Transcriptional regulation of germinal center B and plasma cell fates by dynamical control of IRF4.**

*Immunity*. 2013; **38**: 918-929  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.009>

View in Article Scopus (315)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 137. Klein Geltink R.I. O'Sullivan D. Corrado M. Bremser A. Buck M.D.

Buescher J.M. Firat E. Zhu X.  
Niedermann G. Caputa G. et

**al.Mitochondrial Priming by CD28.**

*Cell.* 2017; 171: 385-  
397.e11[https://doi.org/10.1016/j.cell.  
2017.08.018](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.018) View in Article Scopus  
(200)  
PubMed  
Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

• **138.** Yang K. Shrestha S. Zeng H.  
Karmaus P.W. Neale G. Vogel P.  
Guertin D.A. Lamb R.F. Chi H. **T cell exit  
from quiescence and differentiation into  
Th2 cells depend on Raptor-mTORC1-  
mediated metabolic reprogramming.**

*Immunity.* 2013; 39: 1043-  
1056[https://doi.org/10.1016/  
j.immuni.2013.09.015](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.09.015)

View in Article Scopus (296)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 139. Gigoux M. Shang J. Pak Y. Xu M. Choe J. Mak T.W. Suh W.K. **Inducible costimulator promotes helper T-cell differentiation through phosphoinositide 3-kinase.**

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; **106**:  
20371-20376 [https://doi.org/  
10.1073/pnas.0911573106](https://doi.org/10.1073/pnas.0911573106)

View in Article Scopus (192)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 140. Kamphorst A.O. Wieland A. Nasti T. Yang S. Zhang R. Barber D.L. Konieczny B.T. Daugherty C.Z. Koenig L. Yu K. et al. **Rescue of exhausted CD8**

## **T cells by PD-1-targeted therapies is CD28- dependent.**

*Science*. 2017; 355: 1423-1427 <https://doi.org/10.1126/science.aaf0683> View in Article Scopus (677)  
PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 141. Hashimoto M. Araki K. Cardenas M.A. Li P. Jadhav R.R. Kissick H.T. Hudson W.H. McGuire D.J. Obeng R.C. Wieland A. et al. **PD-1 combination therapy with IL-2 modifies CD8+ T cell exhaustion program.**

*Nature*. 2022; 610: 173-181 <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05257-0>  
View in Article Scopus (90)

PubMed Crossref Google Scholar

- 142. Codarri Deak L. Nicolini V. Hashimoto M. Karagianni M. Schwalie P.C. Lauener L. Varypataki E.M. Richard M. Bommer E. Sam J. et

**al.PD-1-cis IL-2R agonism yields better effectors from stem-like CD8+ T cells.**

*Nature*. 2022; **610**: 161-172<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05192-0>

View in Article Scopus (76)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 143. Lee J.Y. Hall J.A. Kroehling L. Wu L. Najar T. Nguyen H.H. Lin W.Y. Yeung S.T. Silva H.M. Li D. et al.**Serum Amyloid A Proteins Induce Pathogenic Th17 Cells and Promote Inflammatory Disease.**

*Cell*. 2020; **180**: 79-

91.e16<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.026>

View in Article Scopus

(214)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 144. Long L. Wei J. Lim S.A. Raynor J.L. Shi H. Connelly J.P. Wang H. Guy C. Xie B. Chapman N.M. et al. **CRISPR screens unveil signal hubs for nutrient licensing of T cell immunity.**

*Nature*. 2021; 600: 308-

313<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04109-7>

View in Article Scopus (32)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 145. Raynor J.L. Chi H. **Nutrients: Signal 4 in T cell immunity.**

*J. Exp. Med*. 2024;

221e20221839<https://doi.org/10.108>

4/ jem.20221839

View in Article Scopus (1)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 146. Reinfeld B.I. Madden M.Z. Wolf M.M. Chytil A. Bader J.E. Patterson A.R. Sugiura A. Cohen A.S. Ali A. Do B.T. et al. **Cell-programmed nutrient partitioning in the tumour microenvironment.**

*Nature*. 2021; **593**: 282-

288<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03442-1>

View in Article Scopus (473)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 147. Ho P.C. Bihuniak J.D. Macintyre A.N. Staron M. Liu X. Amezcua R. Tsui Y.C. Cui G. Micevic G. Perales J.C. et al. **Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic**

## **Checkpoint of Anti-tumor T Cell Responses.**

*Cell.* 2015; 162: 1217-1228 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.012> View in Article Scopus (984)  
PubMed  
Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 148. Chang C.H. Qiu J. O'Sullivan D. Buck M.D. Noguchi T. Curtis J.D. Chen Q. Gindin M. Gubin M.M. van der Windt G.J. et al. **Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression.**

*Cell.* 2015; 162: 1229-1241 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.016> View in Article Scopus (2056)

PubMed  
Abstract

Full Text  
Full Text PDF Google Scholar

• 149. Wang R. Dillon C.P. Shi L.Z.  
Milasta S. Carter R. Finkelstein D.  
McCormick L.L. Fitzgerald P. Chi H.  
Munger J. Green D.R. **The transcription  
factor Myc controls metabolic  
reprogramming**

**upon T lymphocyte activation.**

*Immunity*. 2011; 35: 871-  
882[https://doi.org/10.1016/  
j.immuni.2011.09.021](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.021)

View in Article Scopus (1512)  
PubMed

Abstract  
Full Text  
Full Text PDF Google Scholar

- 150. Johnson M.O. Wolf M.M. Madden M.Z. Andrejeva G. Sugiura A. Contreras D.C. Maseda D. Liberti M.V. Paz K. Kishton R.J. et al. **Distinct Regulation of Th17 and Th1 Cell Differentiation by Glutaminase-Dependent Metabolism.**

*Cell*. 2018; 175: 1780-1795.e19<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.001>

View in Article Scopus (406)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 151. Leone R.D. Zhao L. Englert J.M. Sun I.M. Oh M.H. Sun I.H. Arwood M.L. Bettencourt I.A. Patel C.H. Wen J. et al. **Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion.**

Science. 2019; **366**: 1013-1021<https://doi.org/10.1126/science.aav2588> View in Article Scopus (611) PubMed Crossref

Google Scholar

• 152. Guo C. You Z. Shi H. Sun Y. Du X. Palacios G. Guy C. Yuan S. Chapman N. M. Lim S. A. et al. **SLC38A2 and glutamine signalling in cDC1s dictate anti-tumour immunity.**

Nature. 2023; **620**: 200-208<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06299-8> View in Article Scopus (20) PubMed

Crossref Google Scholar

• 153. Geiger R. Rieckmann J. C. Wolf T. Basso C. Feng Y. Fuhrer T. Kogadeeva M. Picotti P. Meissner F. Mann M. et al. **L-Arginine Modulates T**

## **Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti- tumor Activity.**

*Cell.* 2016; 167: 829-842.e13<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.031> View in Article Scopus (1002)  
PubMed  
Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 154. Bian Y. Li W. Kremer D.M. Sajjakulnukit P. Li S. Crespo J. Nwosu Z.C. Zhang L. Czerwonka A. Pawłowska A. et al. **Cancer SLC43A2 alters T cell methionine metabolism and histone methylation.**

*Nature.* 2020; 585: 277-282<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2682-1>  
View in Article Scopus (274)  
PubMed

## Crossref Google Scholar

- 155. Shi H. Chapman N.M. Wen J. Guy C. Long L. Dhungana Y. Rankin S. Pelletier S. Vogel P. Wang H. et al. **Amino Acids License Kinase mTORC1 Activity and Treg Cell Function via Small G Proteins Rag and Rheb.**

*Immunity*. 2019; 51: 1012-1027.e7 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.10.001>

View in Article Scopus (70)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 156. Brand A. Singer K. Koehl G.E. Kolitzus M. Schoenhammer G. Thiel A. Matos C. Bruss C. Klobuch S. Peter K. et al. **LDHA-Associated Lactic**

**Acid Production Blunts Tumor**

**Immunosurveillance by T and NK Cells.**

*Cell Metab.* 2016; **24**: 657-671 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.011>  
View in Article Scopus (1061)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 157. Xu S. Chaudhary O. Rodríguez-Morales P. Sun X. Chen D. Zappasodi R. Xu Z. Pinto A.F.M. Williams A. Schulze I. et al. **Uptake of oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8+ T cells in tumors.**

*Immunity.* 2021; **54**: 1561-1577. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.003>  
View in Article Scopus (247)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 158. Wu V.H. Yung B.S. Faraji F. Saddawi-Konefka R. Wang Z. Wenzel A.T. Song M.J. Pagadala M.S. Clubb L.M. Chiou J. et al. **The GPCR-G $\beta$ s- PKA signaling axis promotes T cell dysfunction and cancer immunotherapy failure.**

*Nat. Immunol.* 2023; **24**: 1318-1330 <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01529-7>

View in Article Scopus (5)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 159. Fan H. Xia S. Xiang J. Li Y. Ross M. O. Lim S. A. Yang F. Tu J. Xie L. Dougherty U. et al. **Trans-vaccenic acid reprograms CD8<sup>+</sup> T cells and anti-tumour immunity.**

*Nature*. 2023; **623**: 1034-1043<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06749-3>

View in Article Scopus (6) PubMed

Crossref

Google Scholar

- 160. Macián F. García-Cózar F. Im S.H. Horton H.F. Byrne M.C. Rao A. **Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance.**

*Cell*. 2002; **109**: 719-731[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00767-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00767-5)

View in Article Scopus (0)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 161. Naramura M. Jang I.K. Kole H. Huang F. Haines D. Gu H. **c-Cbl and Cbl-b regulate T cell responsiveness by**

**promoting ligand- induced TCR down-  
modulation.**

*Nat. Immunol.* 2002; **3**: 1192-  
1199<https://doi.org/10.1038/ni855>

View in Article Scopus (317)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 162. Uehata T. Iwasaki H.  
Vandenbon A. Matsushita K.  
Hernandez- Cuellar E. Kuniyoshi K.  
Sato T. Mino T. Suzuki Y. Standley  
D.M. et

**al.Malt1-induced cleavage of regnase-1  
in CD4(+) helper T cells regulates  
immune activation.**

*Cell.* 2013; **153**: 1036-  
1049[https://doi.org/10.1016/j.cell.20  
13.04.034](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.034) View in Article Scopus (276)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

• 163. Michalek R.D. Gerriets V.A. Jacobs S.R. Macintyre A.N. MacIver N.J. Mason E.F. Sullivan S.A. Nichols A.G. Rathmell J.C. **Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are**

**essential for effector and regulatory CD4<sup>+</sup> T cell subsets.**

*J. Immunol.* 2011; 186: 3299-3303 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003613>

View in Article Scopus (1526)

PubMed

Crossref Google Scholar

• 164. Pearce E.L. Walsh M.C. Cejas P.J. Harms G.M. Shen H. Wang L.S. Jones R.G. Choi Y. **Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism.**

*Nature*. 2009; **460**: 103-107  
<https://doi.org/10.1038/nature08097>  
View in Article Scopus (1226)  
PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 165. Scharping N.E. Rivadeneira D.B. Menk A.V. Vignali P.D.A. Ford B.R. Rittenhouse N.L. Peralta R. Wang Y. Wang Y. DePeaux K. et

**al. Mitochondrial stress induced by continuous stimulation under hypoxia rapidly drives T cell exhaustion.**

*Nat. Immunol.* 2021; **22**: 205-215  
<https://doi.org/10.1038/s41590-020-00834-9>  
View in Article Scopus (324)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 166. Yu Y.R. Imrichova H. Wang H. Chao T. Xiao Z. Gao M. Rincon- Restrepo M. Franco F. Genolet R. Cheng W.C. et al. **Disturbed mitochondrial dynamics in CD8+ TILs reinforce T cell exhaustion.**

*Nat. Immunol.* 2020; 21: 1540-1551 <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0793-3>

View in Article Scopus (234)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 167. Vardhana S.A. Hwee M.A. Berisa M. Wells D.K. Yost K.E. King B. Smith M. Herrera P.S. Chang H.Y. Satpathy A.T. et al. **Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation limits the self- renewal of T cells exposed to persistent antigen.**

*Nat. Immunol.* 2020; 21: 1022-1033 <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0793-3>

020-0725-2

View in Article Scopus (212)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 168. Jaccard A. Wyss T. Maldonado-Pérez N. Rath J.A. Bevilacqua A. Peng J.J. Lepez A. Von Gunten C. Franco F. Kao K.C. et al. **Reductive carboxylation epigenetically instructs T cell differentiation.**

*Nature*. 2023; 621: 849-

856<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06546-y>

View in Article Scopus (8)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 169. Notarangelo G. Spinelli J.B. Perez E.M. Baker G.J. Kurmi K. Elia I. Stopka S.A. Baquer G. Lin J.R. Golby A.J. et al. **Oncometabolite d-2HG alters**

## **T cell metabolism to impair CD8+ T cell function.**

*Science*. 2022; **377**: 1519-1529 <https://doi.org/10.1126/science.abj5104> View in Article Scopus (84)  
PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 170. Huang H. Zhou P. Wei J. Long L. Shi H. Dhungana Y. Chapman N.M. Fu G. Saravia J. Raynor J.L. et al. **In vivo CRISPR screening reveals nutrient signaling processes underpinning CD8+ T cell fate decisions.**

*Cell*. 2021; **184**: 1245-1261.e21 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.021>  
View in Article Scopus (64)  
PubMed

Abstract Full Text

## Full Text PDF Google Scholar

- 171. Fu G. Guy C.S. Chapman N.M. Palacios G. Wei J. Zhou P. Long L. Wang Y.D. Qian C. Dhungana Y. et al. **Metabolic control of TFH cells and humoral immunity by phosphatidylethanolamine.**

*Nature*. 2021; **595**: 724-729 <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03692-z>

View in Article Scopus (59)

PubMed

## Crossref Google Scholar

- 172. Sen D.R. Kaminski J. Barnitz R.A. Kurachi M. Gerdemann U. Yates K.B. Tsao H.W. Godec J. LaFleur M.W. Brown F.D. et al. **The epigenetic landscape of T cell exhaustion.**

*Science*. 2016; **354**: 1165-1169 <https://doi.org/10.1126/science.aae0491> View in Article Scopus (615)

PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 173. Pauken K.E. Sammons M.A. Odorizzi P.M. Manne S. Godec J. Khan O. Drake A.M. Chen Z. Sen D.R. Kurachi M. et al. **Epigenetic stability of exhausted T cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade.**

*Science*. 2016; **354**: 1160-1165 <https://doi.org/10.1126/science.aaf2807> View in Article Scopus (851)

PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 174. Scott-Browne J.P. López-Moyado I.F. Trifari S. Wong V. Chavez L. Rao A. Pereira R.M. **Dynamic Changes in Chromatin Accessibility Occur in CD8<sup>+</sup> T Cells Responding to Viral.**

*Immunity*. 2016; **45**: 1327-1340  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.028>  
View in Article Scopus (204)  
PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 175. Philip M. Fairchild L. Sun L. Horste E.L. Camara S. Shakiba M. Scott A.C. Viale A. Lauer P. Merghoub T. et al. **Chromatin states define tumour-specific T cell dysfunction and reprogramming.**

*Nature*. 2017; **545**: 452-456  
<https://doi.org/10.1038/nature22367>  
View in Article Scopus (567)  
PubMed  
Crossref

Google Scholar

- 176. Mognol G.P. Spreafico R. Wong V. Scott-Browne J.P. Togher S. Hoffmann A. Hogan P.G. Rao A. Trifari S. **Exhaustion-associated regulatory regions in CD8+ tumor-infiltrating T cells.**

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114:

E2776-E2785[https://doi.org/](https://doi.org/10.1073/pnas.1620498114)

10.1073/pnas.1620498114

View in Article Scopus (210)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 178. Yates K.B. Tonnerre P. Martin G.E. Gerdemann U. Al Abosy R. Comstock D.E. Weiss S.A. Wolski D. Tully D.C. Chung R.T. et

**al. Epigenetic scars of CD8+ T cell exhaustion persist after cure of chronic infection in humans.**

*Nat. Immunol.* 2021; 22: 1020-

1029[https://doi.org/10.1038/s41590-](https://doi.org/10.1038/s41590-021-00979-1)

021-00979-1

View in Article Scopus (110)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 179. Wei G. Wei L. Zhu J. Zang C. Hu Li J. Yao Z. Cui K. Kanno Y. Roh T. Y. Watford W. T. et al. **Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4<sup>+</sup> T cells.**

*Immunity*. 2009; 30: 155-167 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.12.009>

View in Article Scopus (943) PubMed  
Abstract  
Full Text

Full Text PDF Google Scholar

• 180. Ghoneim H.E. Fan Y. Moustaki A. Abdelsamed H.A. Dash P. Dogra P. Carter R. Awad W. Neale G. Thomas P.G. Youngblood B. **De Novo**

**Epigenetic Programs Inhibit PD-1  
Blockade-Mediated T Cell Rejuvenation.**

*Cell*. 2017; 170: 142-  
157.e19[https://doi.org/10.1016/j.cell.  
2017.06.007](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.007) View in Article Scopus  
(509)  
PubMed  
Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 181. Guo A. Huang H. Zhu Z. Chen M.J. Shi H. Yuan S. Sharma P. Connelly J.P. Liedmann S. Dhungana Y. et al. **cBAF complex components and MYC cooperate early in CD8<sup>+</sup> T cell fate.**

*Nature*. 2022; 607: 135-  
141[https://doi.org/10.1038/s41586-  
022-04849-0](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04849-0)  
View in Article Scopus (63)  
PubMed

## Crossref Google Scholar

- 182. Belk J.A. Yao W. Ly N. Freitas K.A. Chen Y.T. Shi Q. Valencia A.M. Shifrut E. Kale N. Yost K.E. et al. **Genome-wide CRISPR screens of T cell exhaustion identify chromatin remodeling factors that limit T cell persistence.**

*Cancer Cell.* 2022; **40**: 768-786.e7<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.06.001>

View in Article Scopus (96)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF

## Google Scholar

- 183. Baxter A.E. Huang H. Giles J.R. Chen Z. Wu J.E. Drury S. Dalton K. Park S.L. Torres L. Simone B.W. et al. **The SWI/SNF chromatin remodeling**

**complexes BAF and PBAF differentially regulate epigenetic transitions in exhausted CD8+ T cells.**

*Immunity*. 2023; 56: 1320-1340.e10<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.05.008>

View in Article Scopus (9)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

• 184. McDonald B. Chick B.Y. Ahmed N.S. Burns M. Ma S. Casillas E. Chen D. Mann T.H. O'Connor C. Hah N. et al. **Canonical BAF complex activity shapes the enhancer landscape that licenses CD8+ T cell effector and memory fates.**

*Immunity*. 2023; 56: 1303-1319.e5<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.05.005>

[View in Article Scopus \(4\)](#)  
[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF Google Scholar](#)

- **185.** Loo C.S. Gatchalian J. Liang Y. Leblanc M. Xie M. Ho J. Venkatraghavan B. Hargreaves D.C. Zheng Y. **A Genome-wide CRISPR Screen Reveals a Role for the Non-canonical Nucleosome-Remodeling BAF Complex in Foxp3 Expression and Regulatory T Cell Function.**

*Immunity*. 2020; **53**: 143-157.e8<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.011>

[View in Article Scopus \(57\)](#)  
[PubMed](#)

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Full Text PDF](#)

## Google Scholar

- 186. Riedel S. **Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination.**

*Proc. (Bayl Univ. Med. Cent)*. 2005; 18: 21-25[https://doi.org/](https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028)

10.1080/08998280.2005.11928028

View in Article PubMed

Crossref

## Google Scholar

- 187. Fong Y. Huang Y. Benkeser D. Carpp L.N. Áñez G. Woo W. McGarry A. Dunkle L.M. Cho I. Houchens C.R. et al. **Immune correlates analysis of the PREVENT-19 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial.**

*Nat. Commun.* 2023; 14:

331<https://doi.org/10.1038/s41467-022-35768-3>

View in Article Scopus (28)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 188. Barouch D.H. **Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters.**

*N. Engl. J. Med.* 2022; **387**: 1011-1020<https://doi.org/10.1056/NEJMr2206573>

View in Article Scopus (225)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 189. Sette A. Sidney J. Crotty S. **T Cell Responses to SARS-CoV-2.**

*Annu. Rev. Immunol.* 2023; **41**: 343-373<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101721-061120>

View in Article Scopus (41)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 190. Amanat F. Thapa M. Lei T. Ahmed S.M.S. Adelsberg D.C. Carreño

J.M. Strohmeier S. Schmitz A.J. Zafar S. Zhou J.Q. et al. **SARS-CoV-2**

**mRNA vaccination induces functionally diverse antibodies to NTD, RBD, and S2.**

*Cell*. 2021; **184**: 3936-3948.e10 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.005>

View in Article Scopus (164)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

• 191. Turner J.S. O'Halloran J.A. Kalaidina E. Kim W. Schmitz A.J. Zhou J.Q. Lei T. Thapa M. Chen R.E. Case J.B. et al. **SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses.**

*Nature*. 2021; **596**: 109-113 <https://doi.org/10.1038/s41586->

021-03738-2

View in Article Scopus (469)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 192. Mudd P.A. Minervina A.A. Pogorelyy M.V. Turner J.S. Kim W. Kalaidina E. Petersen J. Schmitz A.J. Lei T. Haile A. et al. **SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans.**

*Cell.* 2022; **185**: 603-

613.e15<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.026> View in Article Scopus

(141)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 193. Turner J.S. Kim W. Kalaidina E. Goss C.W. Rauseo A.M. Schmitz A.J.

**Hansen L. Haile A. Klebert M.K. Pusic I. et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans.**

*Nature*. 2021; **595**: 421-425 <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03647-4>

View in Article Scopus (338)

PubMed Crossref Google Scholar

• 194. Goel R.R. Painter M.M. Apostolidis S.A. Mathew D. Meng W. Rosenfeld A.M. Lundgreen K.A. Reynaldi A. Khoury D.S. Pattekar A. et

**al.mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS- CoV-2 and variants of concern.**

*Science*. 2021; **374**: abm0829 <https://doi.org/10.1126/science.abm0829> View in Article Scopus (482)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 195. Rodda L.B. Netland J. Shehata L. Pruner K.B. Morawski P.A. Thouvenel C.D. Takehara K.K. Eggenberger J. Hemann E.A. Waterman

**H.R. et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19.**

*Cell*. 2021; **184**: 169-

183.e17 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.029> View in Article Scopus

(444)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 196. Bellusci L. Grubbs G. Zahra F.T. Forgacs D. Golding H. Ross T.M.

**Khurana S. Antibody affinity and cross-variant neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.3 following third mRNA vaccination.**

*Nat. Commun.* 2022; 13:  
4617<https://doi.org/10.1038/s41467-022-32298-w>

View in Article Scopus (30)

PubMed

Crossref Google Scholar

• 197. Bange E.M. Han N.A.  
Wileyto P. Kim J.Y. Gouma S. Robinson  
J. Greenplate A.R. Hwee M.A.  
Porterfield F. Owoyemi O. et al. **CD8+  
T cells contribute to survival in patients  
with COVID-19 and  
hematologic cancer.**

*Nat. Med.* 2021; 27: 1280-  
1289<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01386-7>

View in Article Scopus (322)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 198. Janeway Jr., C.A.  
**Approaching the asymptote? Evolution  
and revolution in immunology.**

*Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*  
1989; 54: 1-13[https://doi.org/  
10.1101/sqb.1989.054.01.003](https://doi.org/10.1101/sqb.1989.054.01.003)

View in Article Scopus (2531)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 199. Facciola A. Visalli G. Laganà  
A. Di Pietro A. **An Overview of Vaccine  
Adjuvants: Current Evidence and Future  
Perspectives.**

*Vaccines (Basel)*. 2022; 10:  
819[https://doi.org/10.3390/  
vaccines10050819](https://doi.org/10.3390/vaccines10050819)

View in Article Scopus (60)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 200. Lavelle E.C. Ward R.W.  
**Mucosal vaccines - fortifying the  
frontiers.**

*Nat. Rev. Immunol.* 2022; 22: 236-  
250[https://doi.org/10.1038/s41577-  
021-00583-2](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00583-2)

View in Article Scopus (265)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 201. Lin M.J. Svensson-Arvelund J.  
Lubitz G.S. Marabelle A. Melero I.  
Brown B.D. Brody J.D. **Cancer vaccines:  
the next immunotherapy frontier.**

*Nat. Cancer.* 2022; 3: 911-  
926[https://doi.org/10.1038/s43018-  
022-00418-6](https://doi.org/10.1038/s43018-022-00418-6)

View in Article Scopus (205) PubMed  
Crossref  
Google Scholar

- 201. Rojas L.A. Sethna Z. Soares K.C. Olcese C. Pang N. Patterson E. Lihm J. Ceglia N. Guasp P. Chu A. et al. **Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer.**

*Nature*. 2023; 618: 144-150 <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06063-y>

View in Article Scopus (192)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 202. Lei J. Ploner A. Elfström K.M. Wang J. Roth A. Fang F. Sundström K. Dillner J. Sparén P. **HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer.**

*N. Engl. J. Med.* 2020; **383**: 1340-1348<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>

View in Article Scopus (679)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 203. Irvine D.J. Maus M.V. Mooney D.J. Wong W.W. **The future of engineered immune cell therapies.**

*Science.* 2022; **378**: 853-858<https://doi.org/10.1126/science.a bq6990> View in Article Scopus (40)  
PubMed

Crossref

Google Scholar

- 204. Rosenberg S.A. Packard B.S. Aebbersold P.M. Solomon D. Topalian S.L. Toy S.T. Simon P. Lotze M.T. Yang J.C. Seipp C.A. et al. **Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with**

**metastatic melanoma. A preliminary report.**

*N. Engl. J. Med.* 1988; **319**: 1676-1680<https://doi.org/10.1056/NEJM198812223192527>

View in Article Scopus (2030) PubMed  
Crossref  
Google Scholar

- 205. Porter D.L. Levine B.L. Kalos M. Bagg A. June C.H. **Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia.**

*N. Engl. J. Med.* 2011; **365**: 725-733<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103849>

View in Article Scopus (2852)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 206. Brentjens R.J. Rivière I. Park J.H. Davila M.L. Wang X. Stefanski J.

Taylor C. Yeh R. Bartido S. Borquez-Ojeda O. et al. **Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19- targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias.**

*Blood.* 2011; 118: 4817-4828 <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-348540>

View in Article Scopus (1081)  
PubMed

Crossref Google Scholar

• 207. Kochenderfer J.N. Wilson W.H. Janik J.E. Dudley M.E. Stetler-Stevenson M. Feldman S.A. Maric I. Raffeld M. Nathan D.A. Lanier B.J.

et al. **Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19.**

*Blood*. 2010; 116: 4099-4102<https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281931>

View in Article Scopus (1084)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 208. Kloss C.C. Condomines M. Cartellieri M. Bachmann M. Sadelain M. **Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells.**

*Nat. Biotechnol.* 2013; 31: 71-75<https://doi.org/10.1038/nbt.2459>

View in Article Scopus (705)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 209. Tousley A.M. Rotiroti M.C. Labanieh L. Rysavy L.W. Kim W.J. Lareau C. Sotillo E. Weber E.W.

**Rietberg S.P. Dalton G.N. et al. Co-opting signalling molecules enables logic-gated control of CAR T cells.**

*Nature*. 2023; **615**: 507-516 <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05778-2>

View in Article Scopus (50)

PubMed

Crossref Google Scholar

• 210. Shi H. Doench J.G. Chi H. **CRISPR screens for functional interrogation of immunity.**

*Nat. Rev. Immunol.* 2023; **23**: 363-380 <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00802-4>

View in Article Scopus (12)

PubMed

Crossref Google Scholar

• 211. Dong M.B. Wang G. Chow R.D. Ye L. Zhu L. Dai X. Park J.J. Kim

H.R. Errami Y. Guzman C.D. et al.  
**Systematic Immunotherapy Target Discovery Using Genome-Scale In Vivo CRISPR Screens in CD8 T Cells.**

*Cell*. 2019; 178: 1189-1204.e23  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.044>

View in Article Scopus (173)

PubMed

Abstract

Full Text

Full Text PDF

Google Scholar

• 212. Wei J. Long L. Zheng W. Dhungana Y. Lim S.A. Guy C. Wang Y. Wang Y.D. Qian C. Xu B. et al.  
**Targeting REGNASE-1 programs long-lived effector T cells for cancer therapy.**

*Nature*. 2019; 576: 471-476  
<https://doi.org/10.1038/s41586->

019-1821-z View in Article Scopus

(225)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 213. Carnevale J. Shifrut E. Kale N. Nyberg W.A. Blaeschke F. Chen Y.Y. Li Z. Bapat S.P. Diolaiti M.E. O'Leary P. et al. **RASA2 ablation in T cells boosts antigen sensitivity and long-term function.**

*Nature*. 2022; **609**: 174-

182 <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05126-w>

View in Article Scopus (58)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 214. Larson R.C. Kann M.C. Bailey S.R. Haradhvala N.J. Llopis P.M. Bouffard A.A. Scarfó I. Leick M.B. Grauwet K. Berger T.R. et al. **CAR**

**T cell killing requires the IFN $\gamma$ R pathway in solid but not liquid tumours.**

*Nature*. 2022; 604: 563-570  
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04585-5>

View in Article Scopus (136)

PubMed

Crossref Google Scholar

• 215. Eyquem J. Mansilla-Soto J. Giavridis T. van der Stegen S.J. Hamieh M. Cunanan K.M. Odak A. Gönen M. Sadelain M. **Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection.**

*Nature*. 2017; 543: 113-117  
<https://doi.org/10.1038/nature21405> View in Article Scopus (1190)

PubMed

Crossref

Google Scholar

• 216.

Zhang J. Hu Y. Yang J. Li W. Zhang M. Wang Q. Zhang L. Wei G. Tian Y. Zhao K. et al. **Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL.**

*Nature*. 2022; **609**: 369-

374 <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05140-y>

View in Article Scopus (109)

PubMed

Crossref Google Scholar

• 217. Hurton L.V. Singh H. Najjar A.M. Switzer K.C. Mi T. Maiti S. Olivares S. Rabinovich B. Huls H. Forget M.A. et al. **Tethered IL-15 augments antitumor activity and promotes a stem-cell memory subset in tumor-specific T cells.**

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016; **113**:

E7788-E7797 <https://doi.org/>

10.1073/pnas.1610544113

View in Article Scopus (300)

PubMed

Crossref Google Scholar

- **218. Zhao Y. Chen J. Andreatta M. Feng B. Xie Y.Q. Wenes M. Wang Y. Gao M. Hu X. Romero P. et al. IL-10-expressing CAR T cells resist dysfunction and mediate durable clearance of solid tumors and metastases.**

*Nat. Biotechnol.* 2024; (Published online January 2, 2024)<https://doi.org/10.1038/s41587-023-02060-8>

View in Article Scopus (4)

Crossref

Google Scholar

- **219. Kloss C.C. Lee J. Zhang A. Chen F. Melenhorst J.J. Lacey S.F. Maus M.V. Fraietta J.A. Zhao Y. June C.H. Dominant-Negative TGF-beta Receptor Enhances PSMA-Targeted Human CAR T**

## **Cell Proliferation And Augments Prostate Cancer Eradication.**

*Mol. Ther.* 2018; **26**: 1855-  
1866[https://doi.org/10.1016/  
j.ymthe.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.003)

View in Article Scopus (388)

PubMed Abstract

Full Text

Full Text PDF Google Scholar

- 220. Rafiq S. Yeku O.O. Jackson H.J. Purdon T.J. van Leeuwen D.G. Drakes D.J. Song M. Miele M.M. Li Z. Wang P. et al. **Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy in vivo.**

*Nat. Biotechnol.* 2018; **36**: 847-  
856<https://doi.org/10.1038/nbt.4195>

View in Article Scopus (526)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 221. Sharma P. Goswami S. Raychaudhuri D. Siddiqui B.A. Singh P. Nagarajan A. Liu J. Subudhi S.K. Poon C. Gant K.L. et al. **Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions.**

*Cell.* 2023; 186: 1652-

1669<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.006> View in Article Scopus (110)

PubMed

Abstract

Full

Text

Full Text PDF

Google Scholar

- 222. Wykes M.N. Lewin S.R. **Immune checkpoint blockade in infectious diseases.**

*Nat. Rev. Immunol.* 2018; 18: 91-104<https://doi.org/10.1038/>

nri.2017.112

View in Article Scopus (368)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- **223. Bongartz T. Sutton A.J. Sweeting M.J. Buchan I. Matteson E.L. Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials.**

*JAMA*. 2006; 295: 2275-

2285[https://doi.org/10.1001/](https://doi.org/10.1001/jama.295.19.2275)

[jama.295.19.2275](https://doi.org/10.1001/jama.295.19.2275)

View in Article Scopus (2221)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 224. Wenzel S. Ford L. Pearlman D. Spector S. Sher L. Skobieranda F. Wang L. Kirkesseli S. Rocklin R. Bock B. et al. **Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels.**

*N. Engl. J. Med.* 2013; **368**: 2455-2466 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>

View in Article Scopus (1084)

PubMed

Crossref Google Scholar

- 225. Chan H.T. Hughes D. French R.R. Tutt A.L. Walshe C.A. Teeling J.L. Glennie M.J. Cragg M.S. **CD20-induced lymphoma cell death is independent of both caspases and its redistribution into triton X-100 insoluble membrane rafts.**

*Cancer Res.* 2003; **63**: 5480-5489 View in Article PubMed Google Scholar

- 226. Ichikawa K. Liu W. Zhao L. Wang Z. Liu D. Ohtsuka T. Zhang H.

Mountz J.D. Koopman W.J. Kimberly R.P. Zhou T. **Tumoricidal activity of a novel anti-human DR5 monoclonal antibody without hepatocyte cytotoxicity.**

*Nat. Med.* 2001; 7: 954-960<https://doi.org/10.1038/91000>

View in Article Scopus (505)

PubMed

Crossref

Google Scholar

- 227. Przepiorka D. Ko C.W. Deisseroth A. Yancey C.L. Candau-Chacon R. Chiu H.J. Gehrke B.J. Gomez-Broughton C. Kane R.C. Kirshner S. et

**al.FDA Approval: Blinatumomab.**

*Clin. Cancer Res.* 2015; 21: 4035-4039[https://doi.org/ 10.1158/1078-0432.CCR-15-0612](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0612)

View in Article Scopus (233) PubMed  
Crossref  
Google Scholar

- 228. Dumontet C. Reichert J.M. Senter P.D. Lambert J.M. Beck A. **Antibody-drug conjugates come of age in oncology.**

*Nat. Rev. Drug Discov.* 2023; 22: 641-661 <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00709-2>

View in Article Scopus (81)  
PubMed

Crossref Google Scholar

- 229. Saxton R.A. Glassman C.R. Garcia K.C. **Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics.**

*Nat. Rev. Drug Discov.* 2023; 22: 21-37 <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00557-6>

View in Article Scopus (34)

PubMed

Crossref

Google Scholar

• 230. Mo F. Yu Z. Li P. Oh J. Spolski R. Zhao L. Glassman C.R. Yamamoto T.N. Chen Y. Golebiowski F.M. et al. **An engineered IL-2 partial agonist promotes CD8<sup>+</sup> T cell stemness.**

*Nature*. 2021; **597**: 544-

548<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03861-0>

View in Article Scopus (82)

PubMed

Crossref

Google Scholar

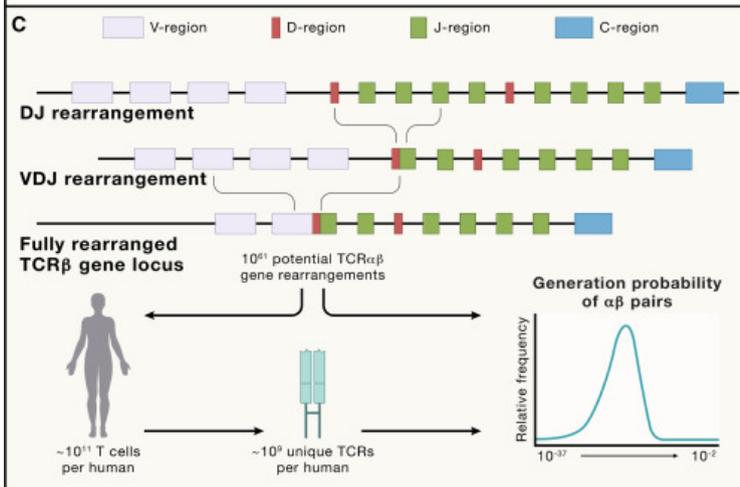
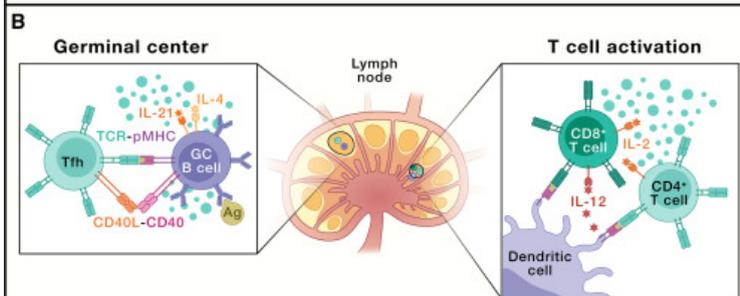
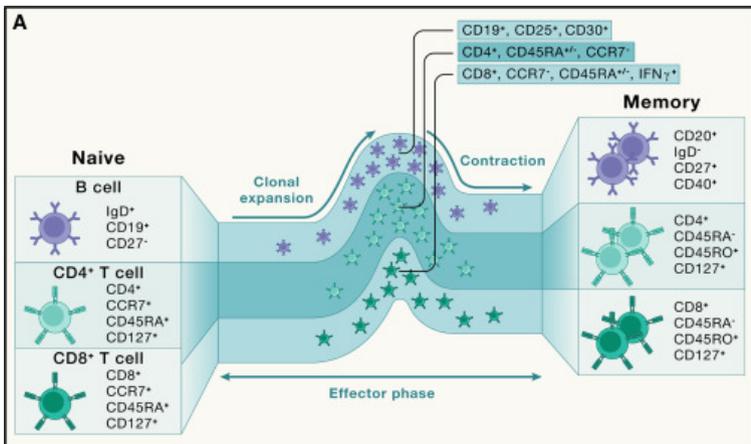


Figura 1. Estados de células inmunes adaptativas y la respuesta primaria (A) Las células B, las células T CD4<sup>+</sup> y las células T CD8<sup>+</sup> adquieren múltiples destinos de diferenciación durante una respuesta inmune normal. Las células T vírgenes y las células B son células inactivas. Tras la activación (no representada; ver B), estas células experimentan una expansión clonal y adquieren una función efectora (fase efectora). Después del control de patógenos, la mayoría de las células efectoras sufren apoptosis (contracción), lo que deja a las células de memoria de larga duración proporcionar vigilancia inmune continua (memoria). Se muestran los principales marcadores utilizados para distinguir varios estados de diferenciación o subconjuntos de poblaciones de células T y B humanas analizadas en esta revisión.

(B) La activación inmune primaria ocurre en el ganglio linfático. Los ganglios linfáticos están organizados espacialmente en zonas discretas de células B y T. Las células inmunes innatas, especialmente las CD, procesan y presentan antígenos a las células T CD4+ y CD8+ vírgenes en la zona de células T paracorticales, activándolas e induciendo la expansión clonal. Aquí, la secreción de IL-12 por las CD impulsa la diferenciación tipo 1 en las células T que responden. La secreción de IL-2 por las células T CD4+ promueve la expansión de las células T CD8+ y la función efectora. Las células T CD4+ foliculares también migran a la zona de células B, donde interactúan con células B específicas de antígeno en el centro germinal. Aquí, el reconocimiento de células B del antígeno intacto a través de BCR promueve la activación de las células B y la presentación del antígeno a las células T CD4+, que a su vez

proporcionan señales de activación a las células B mediante la interacción CD40L-CD40 y citocinas (p. ej., IL-4 e IL-21).

(C) La generación de diversidad de receptores de antígenos. Los TCR y BCR se generan mediante el proceso de recombinación V(D)J, que implica la fusión de segmentos V, D (en TCR $\alpha$  y cadenas pesadas) y J separados. Se muestra una recombinación de la cadena TCR $\alpha$ . El empalme posterior del ARNm une la región constante con la fusión V(D)J. Este proceso puede dar lugar a una enorme diversidad potencial, que sólo está mínimamente representada en cualquier organismo individual. La distribución de probabilidades de que un TCR individual se recombine en un individuo varía en más de 20 órdenes de magnitud.<sup>4</sup>

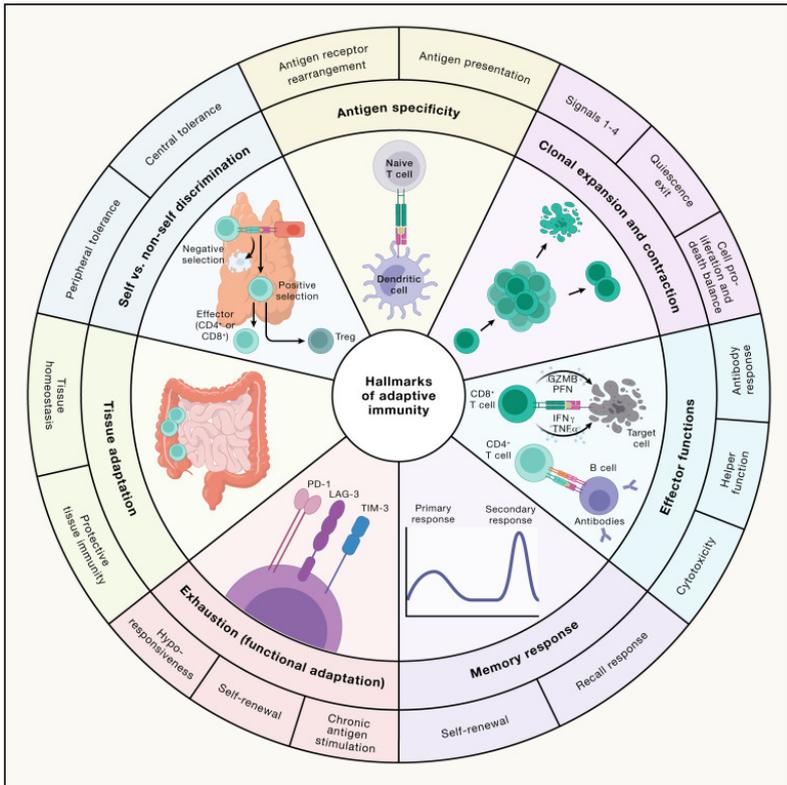


Figura 2

Las características distintivas de las respuestas inmunes adaptativas. El esquema ilustra las siete características distintivas de la inmunidad adaptativa descritas en el artículo: especificidad del antígeno (contribuida por el reordenamiento del receptor del

antígeno y la presentación del antígeno); expansión y contracción clonal (contribuida por antígeno, coestimulación, citocinas y nutrientes [señales 1 a 4, respectivamente]; salida de inactividad; y un equilibrio de proliferación y muerte celular); funciones efectoras (mediadas por respuestas de anticuerpos de células B, función auxiliar de células T CD4+ y citotoxicidad de células T CD8+); respuesta de memoria (contribuida por la respuesta de recuerdo y la autorrenovación de las células de memoria); agotamiento o adaptación funcional (contribuido por la estimulación crónica de antígenos, la autorrenovación y la hiporreactividad); adaptación tisular (presentada como inmunidad tisular protectora y homeostasis tisular); y discriminación entre uno mismo y no uno mismo (contribuida por la tolerancia central y periférica). PFN, perforina; GZMB, granzima B.

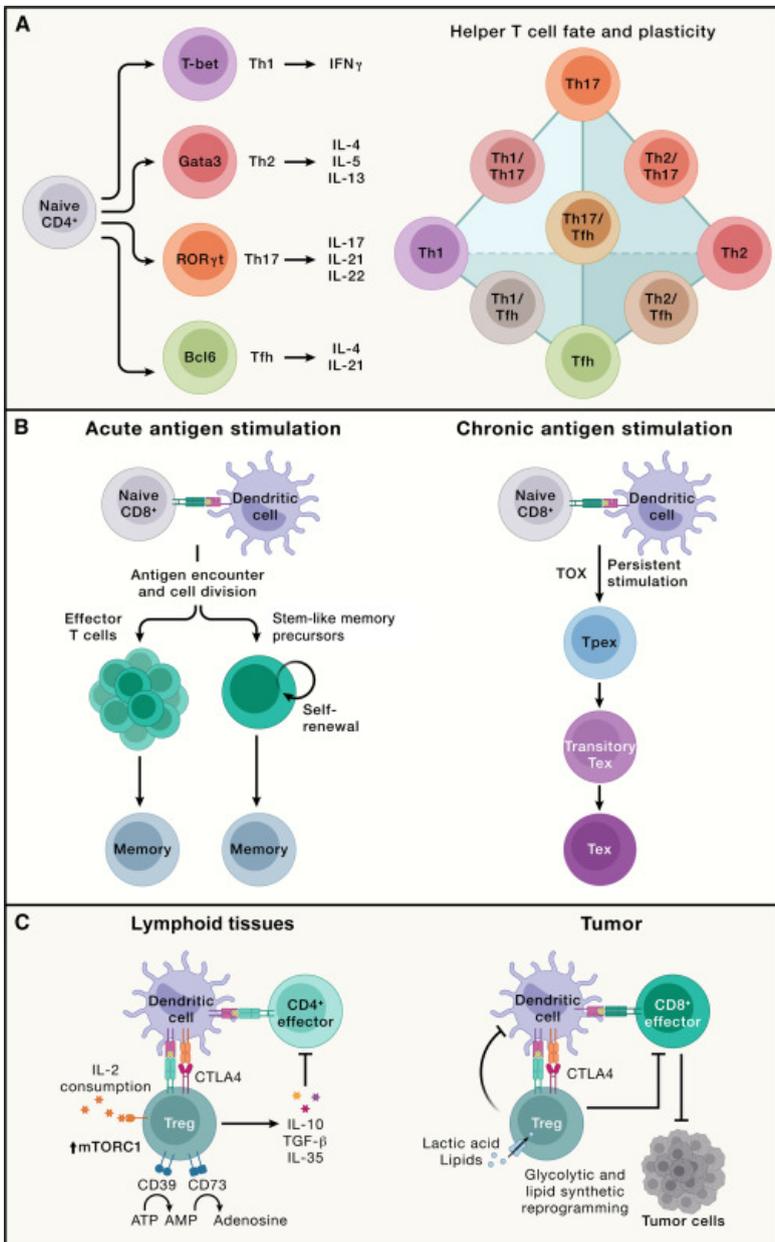


Figura 3 Principales tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, incluidas las respuestas efectoras, de memoria, de células T agotadas y de células T reguladoras (A) Izquierda: las células T CD4<sup>+</sup> vírgenes se activan mediante la activación de TCR combinada con coestimulación y responden aún más a las citocinas en el microambiente para diferenciarse en células Th1, Th2, Th17 y Tfh. Estas células T efectoras expresan los factores de transcripción únicos T-bet, Gata3, ROR $\gamma$ t y Bcl6, respectivamente, y producen distintas citocinas. Específicamente, las células Th1 producen IFN $\gamma$ ; Las células Th2 secretan IL-4, IL-5 e IL-13; Las células Th17 sintetizan IL-17, IL-21 e IL-22; y las células Tfh generan IL-4 e IL-21. Derecha: el esquema resalta la interconexión representativa en la plasticidad entre los subconjuntos de células T auxiliares CD4<sup>+</sup>. Las células T colaboradoras con

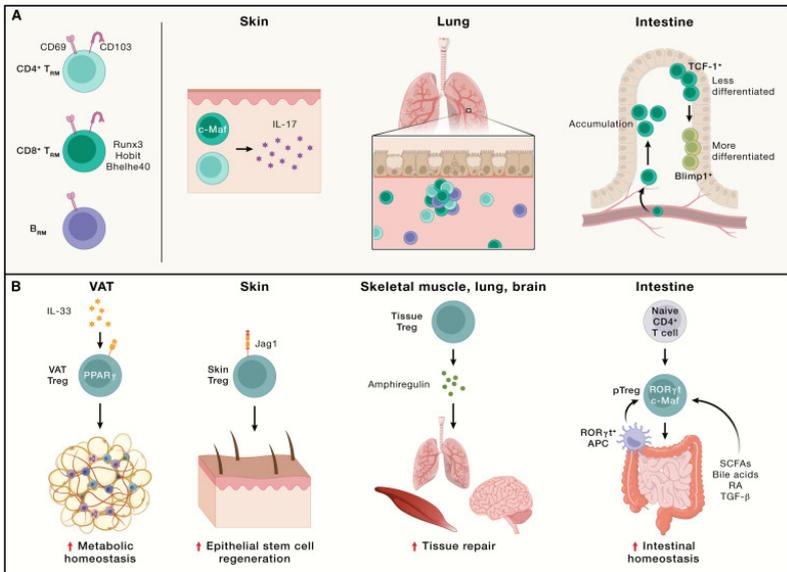
plasticidad pueden mostrar fenotipos de dos linajes distintos de células T CD4+.

(B) La estimulación antigénica aguda (izquierda) y crónica (derecha) da como resultado el desarrollo de memoria y células T CD8+ agotadas, respectivamente. Izquierda: las células T CD8+ de memoria pueden desdiferenciarse de un subconjunto de células efectoras o surgir directamente de precursores de memoria similares a tallos que se derivan de células T vírgenes estimuladas por antígenos. Derecha: bajo estimulación antigénica persistente, las células T CD8+ regulan positivamente la expresión de TOX y se diferencian en células T<sub>pex</sub>, que luego se convierten en células T<sub>ex</sub>. En las células T<sub>ex</sub>, una población T<sub>ex</sub> transitoria une la diferenciación entre células T<sub>pex</sub> y T<sub>ex</sub>, aunque las células T<sub>ex</sub> también pueden formarse sin progresión a través de un

estado efector funcional (no representado).

(C) Izquierda: en los tejidos linfoides, las células Treg derivadas del timo que expresan el factor de transcripción Foxp3 ejercen una función inmunosupresora a través de múltiples mecanismos. Las células Treg secretan citocinas inmunosupresoras (p. ej., IL-10, TGF- $\beta$  e IL-35) y expresan moléculas coinhibidoras como CTLA4 para suprimir las células T efectoras. También expresan las enzimas CD39 y CD73 que convierten el ATP extracelular proinflamatorio en adenosina. La alta expresión de los receptores de IL-2 en las células Treg sirve como un "sumidero" de IL-2 para amortiguar los efectos estimulantes inducidos por la IL-2 en las células T NK y CD8<sup>+</sup> (no representado). Tanto la señalización de IL-2 como la actividad de mTORC1 son necesarias para la función supresora de Treg y la

aptitud metabólica in vivo. Derecha: Las células Treg son un componente importante del microambiente tumoral inmunosupresor. Las células Treg intratumorales tienen requisitos únicos de nutrientes y programas metabólicos y pueden co-localizarse con una población de células dendríticas especializada llamada cDC1 para suprimir la función antitumoral de las células T CD8+.



**Figura 4.** Importancia funcional de los linfocitos en tejidos no linfoides para mantener la inmunidad y la homeostasis del tejido.

(A) Células TRM y BRM en diferentes tejidos o tumores no linfoides. CD69 es un marcador típico residente en tejido para células TRM y BRM, mientras que la expresión de CD103 es más limitada en linaje y ubicación en tejido en comparación con CD69. Las células CD8<sup>+</sup> TRM se estudian más ampliamente y se identifican reguladores

transcripcionales como Runx3, Hobit y Bhlhe40 en ciertos tejidos. En la piel, están

presentes células TRM CD4+ y CD8+ que producen IL-17, y las células CD8+ TRM requieren c-Maf pero no Runx3 para su generación. En el pulmón, las células CD4+ TRM, CD8+ TRM y BRM están presentes durante la infección por influenza. En el intestino, están presentes dos subconjuntos distintos de células CD8+ TRM: uno con potencial de memoria mejorado y alta expresión de TCF-1, mientras que el otro expresa altos niveles de Blimp1.

(B) Células Treg en diferentes tejidos no linfoides. Las células Treg del tejido adiposo visceral (VAT), reguladas por la señalización de PPAR $\alpha$  e IL-33, organizan la homeostasis metabólica y modulan la inflamación del tejido. En la piel, las células Treg que expresan el ligando Notch Jagged 1 (Jag1) se

localizan en los folículos pilosos y promueven la regeneración de células madre epiteliales. Tras una lesión tisular, las células Treg producen anfirregulina para promover la reparación tisular en múltiples tejidos, incluidos el músculo esquelético, los pulmones y el cerebro. En el intestino, las células Treg periféricas (pTreg) se derivan de células T vírgenes en respuesta a ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácidos biliares secundarios, ácido retinoico (RA) o TGF- $\beta$  y están marcadas por ROR $\gamma$ t y c-Expresión maf. Las APC ROR $\gamma$ t+ son cruciales para la generación de células pTreg intestinales.

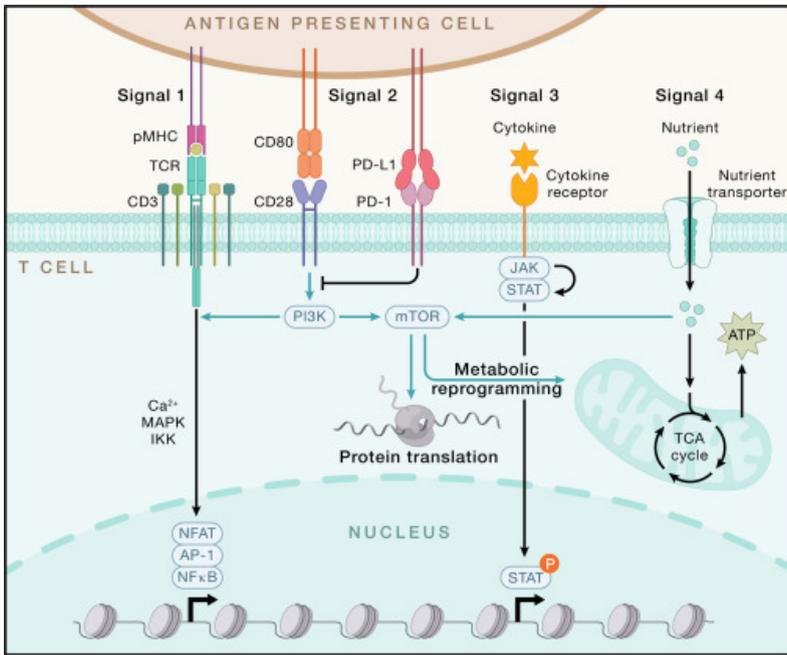


Figura 5 La integración de señales extrínsecas y programas intrínsecos impulsa las respuestas de las células T.

La activación de las células T depende en gran medida de las señales 1 a 3 (antígeno, coestimulación y citocinas). La estimulación del TCR se produce tras el reconocimiento del péptido presentado por la molécula MHC (pMHC), que se expresa en las células presentadoras de antígenos (APC). La interacción TCR-

pMHC inicia la señalización posterior, lo que lleva a la activación de los factores de transcripción NFAT, AP-1 y NF- $\kappa$ B principalmente a través de Ca<sup>2+</sup>, proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y señalización dependiente de IKK, respectivamente. CD28 sirve como la señal principal 2 para la activación de las células T, que induce la señalización descendente de PI3K-AKT-mTOR, mientras que PD-1 entrega una señal coinhibitoria para bloquear la señalización dependiente de CD28. Al unirse a sus receptores, las citoquinas de señal 3 activan la fosforilación de STAT inducida por JAK, que es fundamental para potenciar la activación y diferenciación de las células T. Los nutrientes funcionan como señal 4 para autorizar la inmunidad de las células T, en parte alimentando el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) para generar ATP y activando mTOR para mejorar el metabolismo y la traducción de proteínas

durante la activación de las células T. P,  
fosforilación.

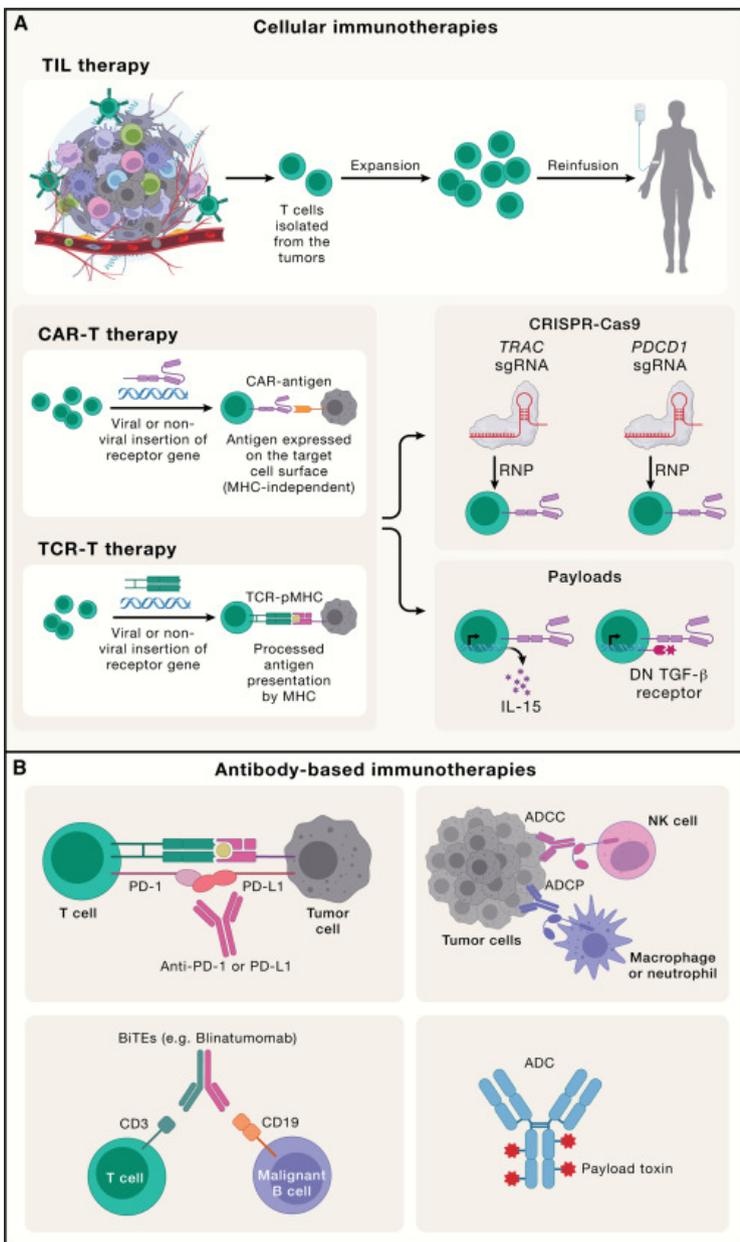


Figura 6. Ingeniería de respuestas inmunitarias adaptativas para terapias basadas en células y anticuerpos (A) TIL, CAR-T y TCR-T son tres inmunoterapias celulares destacadas para el cáncer. Para la terapia TIL, las células T se aíslan de los tumores para su expansión y reinfusión en pacientes con tumores; para las células CAR-T, los CAR están diseñados para reconocer el antígeno de superficie independientemente de la presentación del antígeno mediada por el MHC; para TCR-T, un gen de TCR específico que reconoce el antígeno tumoral se expresa ectópicamente en las células T para expandir las células T específicas del tumor para la destrucción del tumor, lo que requiere la expresión del péptido-MHC (pMHC) en las células tumorales. Para las terapias CAR-T o TCR-T, se han desarrollado nuevas estrategias para modificar las vías de señalización intracelular en estas células T específicas de tumores para mejorar la

destrucción del tumor, como la edición del genoma mediada por CRISPR del locus TRAC o PDCD1 o la introducción de cargas útiles (p. ej., citoquinas como la IL-15 y el receptor dominante negativo [DN] TGF- $\beta$ ) expresadas en las células T. Estas estrategias aumentan la función antitumoral en estas terapias celulares. RNP, ribonucleoproteína que expresa Cas9.

(B) Las inmunoterapias basadas en anticuerpos incluyen ICB dirigido a moléculas coinhibidoras (p. ej., PD-1 o PD-L1), que desencadenan respuestas antitumorales endógenas mediadas por células T; citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC; mediada principalmente por células NK) o fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP; mediada principalmente por macrófagos y neutrófilos); un BiTE que une las células T y las células tumorales al dirigirse a la

cadena CD3 de los TCR en las células T y al CD19 en las células B malignas para promover la destrucción de tumores mediada por células T; y ADC, que están compuestos por un anticuerpo dirigido al antígeno tumoral, un conector y una toxina de carga útil.

## **CAPÍTULO 3**

Integración de la inmunidad innata y adaptativa en respuesta a tipos específicos de patógenos.

La respuesta inmune es dinámica y tanto su naturaleza como su intensidad cambian con el tiempo. Comienza con las respuestas de la inmunidad innata independientes del antígeno y se centra más en el patógeno y se vuelve más potente a medida que madura la respuesta inmune adaptativa específica del antígeno. El carácter de la respuesta difiere según el tipo de patógeno encontrado. Diferentes tipos de patógenos (bacterias intracelulares y extracelulares, virus, helmintos y hongos) provocan diferentes tipos de respuesta inmune (tipos 1, 2, 3 o citotóxicos), de modo que se induce la respuesta inmune más apropiada para la eliminación efectiva de los patógenos. El sistema

inmunológico innato no sólo participa en el inicio de las respuestas adaptativas de las células T y B, sino que también proporciona células efectoras de la sangre (por ejemplo, monocitos, eosinófilos y neutrófilos) y refuerza las vías de los diferentes tipos de inmunidad durante la infección. Al principio de la respuesta, diferentes subconjuntos de células linfoides innatas (que ya residen en los tejidos desde el desarrollo fetal) son activados por citoquinas producidas por células sensoras innatas. Esta activación temprana de las ILC actúa para restringir la entrada de patógenos en el sitio inicial de la infección y prevenir la diseminación mientras se desarrolla la respuesta adaptativa. Sin embargo, las acciones más sensibles y específicas de las células T efectoras y los anticuerpos maduros por afinidad y de clase cambiada a menudo son necesarias para la eliminación completa de la infección, lo que se conoce como

inmunidad esterilizante. En esta parte del capítulo, brindamos una descripción general de cómo se orquestan las diferentes fases de una respuesta inmune en el espacio y el tiempo y luego analizamos cómo se activan distintas citoquinas de las células sensoras innatas.

Sección 3-1. El curso de una infección se puede dividir en varias fases distintas.

Aunque algunos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) de diferentes tipos de patógenos se comparten, otros no. Estas diferencias contribuyen a la inducción de cuatro patrones distintos, o "módulos", de inmunidad innata y adaptativa, que pueden agruparse ampliamente en dos subconjuntos, respuestas citotóxicas o de ayuda, comprendiendo estas últimas los tipos 1, 2 y 3, como se discutirá en la

siguiente sección. Sin embargo, independientemente del patógeno que lo incita y del patrón de respuesta inmune que provoca, el ritmo de la respuesta del huésped es similar y puede dividirse en varias etapas (véase la figura 11.1). En la primera etapa de la infección, un nuevo huésped está expuesto a agentes infecciosos emitidos por un individuo infectado o presentes en el medio ambiente. La cantidad, la ruta de transmisión, el modo de transmisión y la estabilidad de un agente infeccioso fuera del huésped determinan su infectividad. El primer contacto con un nuevo huésped se produce a través de una superficie epitelial, como la piel o las superficies mucosas de los tractos respiratorio, gastrointestinal o urogenital. Después de hacer contacto, un agente infeccioso debe establecer un foco de infección. Debe adherirse a la superficie epitelial y colonizarla o penetrarla para replicarse en los tejidos (fig. 11.2). Las picaduras

de artrópodos (insectos y garrapatas) y las heridas rompen la barrera epidérmica y ayudan a algunos microorganismos a entrar a través de la piel(Fig. 11.2). Las infecciones y las respuestas a ellas se pueden dividir en una serie de etapas. Estas etapas se ilustran para un microorganismo patógeno que ingresa a través de una herida en un epitelio. El microorganismo primero se adhiere a las células epiteliales y luego invade más allá del epitelio hacia los tejidos subyacentes. Una respuesta inmune innata local ayuda a contener la infección y libera antígeno y células dendríticas cargadas de antígeno a los vasos linfáticos y luego a los ganglios linfáticos locales . Esto conduce a una respuesta inmune adaptativa en el ganglio linfático que implica la activación y diferenciación de células T y células B con la eventual producción de células T efectoras y anticuerpos, que se coordinan con las

células inmunes innatas para eliminar la infección. Sólo cuando un microorganismo ha establecido con éxito un foco de infección en el huésped se produce la enfermedad ( fig. 11.2). Con pocas excepciones, se causarán pocos daños a menos que el patógeno se propague desde el foco original o secrete toxinas que se propaguen a otras partes del cuerpo. Los patógenos extracelulares se propagan por extensión directa de la infección a través de los linfáticos o el torrente sanguíneo. Aunque algunos patógenos han desarrollado mecanismos para utilizar células sanguíneas para transportarlas a otros órganos, la propagación al torrente sanguíneo generalmente ocurre solo después de que el sistema linfático ha sido abrumado. Los patógenos intracelulares obligados se propagan de una célula a otra; lo hacen por transmisión directa de una célula a otra o por liberación al líquido extracelular y

reinfección de células adyacentes y distantes. Los patógenos intracelulares facultativos pueden hacer lo mismo después de un período de supervivencia en el ambiente extracelular. Por el contrario, algunas de las bacterias que causan la gastroenteritis ejercen sus efectos sin propagarse a los tejidos. Establecen un sitio de infección en la superficie luminal del epitelio que recubre el intestino y causan patología al dañar el epitelio o al secretar toxinas que causan daño ya sea in situ o después de cruzar la barrera epitelial y entrar a la circulación.

El establecimiento de un foco de infección en los tejidos y la respuesta del sistema inmunológico innato produce cambios en el entorno inmediato. Muchos microorganismos son repelidos o controlados en esta etapa por defensas innatas, que se activan mediante la estimulación de diversos receptores de reconocimiento de patrones codificados

en la línea germinal expresados por células sensoras innatas, como células epiteliales, mastocitos residentes en tejidos, macrófagos y células dendríticas. Las citocinas y quimiocinas producidas por células sensoras innatas activadas por patógenos inician la inflamación local y activan las ILC. Estas respuestas se activan en cuestión de minutos u horas y se mantienen durante al menos varios días. La respuesta inflamatoria se induce mediante la activación del endotelio de las vénulas postcapilares locales para expresar selectinas, ligandos de integrinas y quimiocinas reconocidas por los granulocitos y monocitos circulantes (células mielomonocíticas). Esto conduce al reclutamiento de estas células efectoras innatas circulantes, en particular neutrófilos y monocitos, aumentando así el número de fagocitos disponibles para la eliminación de microbios. A medida que los monocitos ingresan al tejido y se activan, el tejido

infectado atrae células inflamatorias adicionales para mantener y reforzar la respuesta inflamatoria. La filtración del endotelio inflamado también conduce a la entrada de proteínas séricas, incluido el complemento, cuya activación en una infección primaria se produce principalmente a través de las vías alternativa y de las lectinas. Esto da como resultado la producción de anafilotoxinas C3a y C5a, que activan aún más el endotelio vascular, y C3b, que opsoniza a los microbios para una eliminación más eficaz por parte de los fagocitos reclutados. Algunos aspectos de esta fase temprana de la respuesta inflamatoria no son específicos del tipo de patógeno, mientras que otros lo son. En concordancia con la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que activan la inflamación inespecífica, las células sensoras innatas producen citocinas adicionales que

activan de manera diferencial subconjuntos específicos de ILC dentro de las primeras horas de una infección. Esto se debe a la expresión de PAMP únicos (o combinaciones únicas de PAMP) por diferentes tipos de patógenos, que provocan diferentes patrones de citocinas a partir de células sensoras innatas. Esto tiene consecuencias importantes a la hora de dirigir el tipo de respuesta inmunitaria que se montará contra el patógeno, ya que subconjuntos de ILC se activan diferencialmente para producir sus propias citocinas y quimiocinas efectoras dependiendo del patrón de citocinas producidas por las células sensoras innatas (fig. 11.3).

Los patrones moleculares asociados a microbios (MAMP, por sus siglas en inglés) expresados por diferentes tipos de patógenos estimulan distintas respuestas de citocinas de células sensoras innatas, como células

dendríticas, macrófagos o células epiteliales, incluidas células especializadas en penachos presentes en las mucosas que detectan pequeñas moléculas producidas por helmintos. Estas células, a su vez, estimulan diferentes subconjuntos de ILC para producir diferentes citocinas efectoras que actúan para coordinar y amplificar la respuesta innata. Los productos de las ILC activadas amplifican y coordinan claramente las respuestas innatas locales que se adaptan mejor para resistir tipos específicos de patógenos, y también alteran el reclutamiento y la maduración de diferentes células efectoras innatas mielomonocíticas (granulocitos-monocitos) en el sitio de la infección. Está menos claro si las citocinas producidas por las ILC también pueden guiar el desarrollo de células T vírgenes en distintos subconjuntos efectoras (por ejemplo, células TH1, TH2 o TH17), ya sea directamente, actuando sobre las

propias células T vírgenes activadas, o indirectamente, modulando la activación de células dendríticas convencionales (cDC) que migran a tejidos linfoides regionales para cebar células T vírgenes. La falta de enfoques experimentales para eliminar específicamente los subconjuntos de ILC sin eliminar de manera similar los subconjuntos de células T correspondientes con los que comparten citoquinas específicas y factores de transcripción ha dificultado la evaluación del papel de las ILC en la guía del desarrollo de células T efectoras. Sin embargo, aunque las ILC se encuentran en pequeños números en los órganos linfoides secundarios, son muy abundantes en los tejidos de barrera, y parece probable que si las ILC desempeñan un papel en la especificación del linaje de células T efectoras, puede ser a través de la modulación de la activación de CDC migratorias y los efectos de sus citocinas

en los órganos linfoides secundarios. En cualquier caso, las ILC desempeñan una función importante durante los primeros días de una respuesta inmune emergente para coordinar el tipo de defensa innata que es más eficaz para restringir el crecimiento de patógenos y, al mismo tiempo, ganar tiempo para que se produzca la respuesta adaptativa. La inmunidad adaptativa se desencadena cuando una infección elude o supera las defensas innatas ( fig. 11.1). Las respuestas inmunes adaptativas se inician en el tejido linfoide local en respuesta a antígenos presentados por células dendríticas activadas durante el curso de la respuesta inmune innata (ver Fig. 11.2, paneles segundo y tercero). Las células T efectoras específicas de antígeno y las células B secretoras de anticuerpos se generan mediante expansión y diferenciación clonal durante varios días, a medida que las respuestas innatas orquestadas por las

ILC "ganan tiempo" para que madure la respuesta adaptativa. A los pocos días de la infección, las células T específicas de antígeno y luego los anticuerpos se liberan en la sangre y desde allí pueden ingresar al sitio de la infección (ver Fig. 11.2, cuarto panel). Las respuestas adaptativas amplifican las defensas innatas y confieren una orientación específica al antígeno mediante mecanismos efectores innatos que pueden eliminar los patógenos con mayor precisión. Por ejemplo, los anticuerpos pueden activar el complemento para matar patógenos directamente, pueden opsonizar a los patógenos para mejorar la fagocitosis y pueden armar a las células efectoras innatas portadoras de Fc para la liberación de factores microbicidas o reclutar las acciones citocidas de las células asesinas naturales (NK), una reacción llamada -Citotoxicidad mediada por células dependiente de

anticuerpo (ADCC). Las células T CD8+ efectoras pueden matar directamente las células diana portadoras de antígenos mediante acciones citotóxicas citocidas similares, y las células T CD4+ efectoras pueden liberar citoquinas directamente sobre los macrófagos para mejorar sus acciones microbicidas. La resolución de la infección generalmente implica la eliminación completa del patógeno (y, por lo tanto, de la fuente de antígenos) en el transcurso de días o semanas, después de lo cual la mayoría de los linfocitos efectores mueren, una etapa conocida como contracción clonal (consulte la Sección 3-16 abajo). Lo que queda son células plasmáticas productoras de anticuerpos de larga vida que mantienen los anticuerpos circulantes durante meses o años y células B y T de memoria residual que también pueden persistir durante años o incluso toda la vida, preparadas para una respuesta adaptativa acelerada en

caso de futuros encuentros con el mismo patógeno.

Así, además de eliminar el agente infeccioso, una respuesta inmune adaptativa eficaz previene la reinfección. Para algunos agentes infecciosos, esta protección es esencialmente absoluta, mientras que para otros la infección sólo se reduce o atenúa tras la reexposición al patógeno.

En la Fig. 11.4 se ilustra la evolución temporal de la infección en ratones y seres humanos normales e inmunodeficientes. La curva roja muestra el rápido crecimiento de microorganismos en ausencia de inmunidad innata, cuando faltan macrófagos (MAC) y leucocitos polimorfonucleares (PMN). La curva verde muestra el curso de la infección en ratones y humanos que tienen inmunidad innata pero no tienen linfocitos T o B y,

por lo tanto, carecen de inmunidad adaptativa. La curva amarilla muestra el curso normal de una infección en ratones y humanos inmunocompetentes. No se sabe cuántas infecciones se tratan únicamente mediante los mecanismos no adaptativos de la inmunidad innata, porque dichas infecciones se eliminan temprano y producen pocos síntomas o patología. Sin embargo, la inmunidad innata parece ser esencial para una defensa eficaz del huésped, como lo demuestra la progresión de la infección en ratones que carecen de componentes de la inmunidad innata a pesar de tener un sistema inmunológico adaptativo intacto; la inmunidad adaptativa depende de la inmunidad innata (fig. 11.4). Por el contrario, muchas infecciones pueden frenarse (pero normalmente no eliminarse) en ausencia de inmunidad adaptativa. Por lo tanto, las dos ramas de la inmunidad suelen

estar interconectadas y a menudo son interdependientes.

Sección 3-2. Los mecanismos efectores que se reclutan para eliminar una infección pueden organizarse en sistemas inmunológicos. módulos.

En última instancia, la mayoría de las infecciones involucran inmunidad adaptativa mediada por células T y B y, en muchos casos, ambas son útiles para eliminar o contener el patógeno y establecer una inmunidad protectora. Sin embargo, la importancia relativa de los diferentes mecanismos efectores y las clases de anticuerpos inducidos varían según los diferentes tipos de patógenos.

Cómo se puede ver en la Figura 11-2 Los mecanismos efectores que se reclutan para eliminar una infección se pueden organizar en módulos inmunes. En última instancia, la mayoría de las infecciones

involucran inmunidad adaptativa mediada por células T y B y, en muchos casos, ambas son útiles para eliminar o contener el patógeno y establecer una inmunidad protectora. Sin embargo, la importancia relativa de los diferentes mecanismos efectores y las clases de anticuerpos inducidos varían según los diferentes patógenos. Se coordinan diferentes tipos de respuestas inmunitarias mediante la activación de distintos módulos efectores inmunitarios . En cada tipo de respuesta inmune, un conjunto específico de mecanismos innatos y adaptativos actúan juntos para eliminar un tipo específico de patógeno. En términos generales, hay dos subconjuntos principales de módulos inmunitarios (citotóxicos y auxiliares) que generalmente se alinean en torno a la erradicación de patógenos intracelulares que no requieren fagocitos para su eliminación (por ejemplo, virus) frente a la erradicación de patógenos

extracelulares (por ejemplo, bacterias, hongos, helmintos) y aquellos patógenos intracelulares que requieren fagocitos para su eliminación (por ejemplo, bacterias intracelulares y algunos parásitos unicelulares, o protozoos), respectivamente. Las células del módulo citotóxico (por ejemplo, células NK y CTL) pueden matar objetivos infectados directamente, mientras que las células de cada uno de los módulos auxiliares (tipos 1 a 3) actúan indirectamente para coordinarse con subconjuntos de células mielomonocíticas circulantes o residentes en tejidos cuyos efectos microbicidas funciones que reclutan y/o mejoran (fig. 11.5). Las células mielomonocíticas circulantes incluyen, en orden decreciente de abundancia en la sangre circulante, neutrófilos, monocitos (que ingresan a los tejidos inflamados y se diferencian en macrófagos), eosinófilos y basófilos.

También se incluyen los mastocitos residentes en los tejidos, que comparten muchas funciones con los basófilos, ya que los precursores de los mastocitos pueden reclutarse en algunos tejidos, como el intestino, durante ciertos tipos de infecciones. Hasta la fecha, las ILC que se corresponden con subconjuntos adicionales de células T, como TFH y células Treg, no se han identificado definitivamente, aunque ésta es un área de estudio activo. La ausencia de homólogos ILC de TFH y células Treg puede reflejar el papel principal de estos subconjuntos de células T al influir en el desarrollo y la función de otras células inmunes adaptativas en lugar de células inmunes innatas. Por supuesto, hay excepciones a esta clasificación, y algunos patógenos que reclutan más de un módulo (por ejemplo, las respuestas citotóxicas y de tipo 1 a menudo se reclutan juntas, y las respuestas de tipo 3 pueden pasar a respuestas de tipo 1),

pero como marco conceptual esto es un sistema útil para comprender la integración de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

En la Fig. 11.5 "Integración de ILC, subconjuntos de células T y células efectoras innatas en módulos efectoros inmunitarios" , se muestran las principales citoquinas inductivas y efectoras y factores de transcripción (por ejemplo, EOMES, Tbet, GATA3, ROR $\gamma$ t y AHR) que están asociados con cada módulo efector. Aunque los orígenes del desarrollo de las ILC todavía están bajo investigación, parece que todas las ILC se derivan de un precursor de ILC común (CILCP) que se desarrolla a partir del precursor linfoide común (CLP) que también da lugar a los linajes de células B y T en la médula ósea. Los CILCP divergen en un precursor de células NK (NKP) o en un precursor de ILC de tipo auxiliar común (CHILP), que da lugar a ILC1, ILC2 e ILC3. Esto es análogo a la

divergencia de los linajes CD4+ y CD8+ de los precursores CD8+4+ doblemente positivos (DP) en el timo. Mientras que las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T citotóxicos (CTL) evolucionaron para erradicar sus patógenos objetivos principalmente mediante citotoxicidad mediada por células. Los tres módulos interconectados de células T cooperadoras ILC y CD4 (ILC1/ILC2/ILC3 y TH1/TH2/TH17, respectivamente) parecen haber evolucionado para mejorar y coordinar las funciones e integrar la inmunidad adaptativa con diferentes brazos de la vía mielomonocítica para la erradicación óptima de sus patógenos diana: monocitos/macrófagos, están potenciados por células ILC1 y células TH1; eosinófilos, basófilos y mastocitos por células ILC2 y células TH2; y neutrófilos por células ILC3 y células TH17.

Las citoquinas producidas por cada uno de estos subconjuntos de ILC y células T colaboradoras también tienen acciones locales importantes sobre las células epiteliales en los tejidos en los que residen o en los que son reclutadas. Cada uno de los cuatro tipos principales de respuestas inmunitarias está controlado e integrado a través de redes de citocinas y quimiocinas, como se analiza más adelante. Las respuestas citotóxicas se caracterizan por las acciones de las células NK y CTL, que están especializadas en matar células huésped infectadas por patógenos intracelulares, células huésped estresadas o dañadas y células tumorales. Las células NK también pueden estar armadas con anticuerpos IgG para ADCC, y tanto las células NK como los CTL producen IFN- $\gamma$ , que activa los macrófagos. Las respuestas de tipo 1 se caracterizan por las acciones de las ILC del grupo 1 (ILC1), las células TH1,

los isotipos de anticuerpos IgG opsonizantes (por ejemplo, IgG1 e IgG2 en ratones) y los macrófagos en respuesta a patógenos intracelulares, incluidas bacterias, virus y parásitos intracelulares. (ver figura 11.5). Las respuestas de tipo 2 se caracterizan por las acciones de las ILC del grupo 2 (ILC2), las células TH2, la IgE y las células efectoras innatas, los eosinófilos, los basófilos y los mastocitos tisulares, que están armados para funcionar mediante la IgE unida a los receptores Fcε de superficie. Las respuestas de tipo 2 son inducidas principalmente por parásitos multicelulares o helmintos, aunque algunos protozoos parásitos también provocan inmunidad de tipo 2. Las respuestas de tipo 3 se caracterizan por las acciones de las ILC del grupo 3 (ILC3), las células TH17, los isotipos opsonizantes de IgG y los neutrófilos en respuesta a bacterias y hongos extracelulares. Es la activación de las

células NK y diferentes subconjuntos de ILC lo que coordina la respuesta innata local en el sitio de entrada del patógeno antes del desarrollo y reclutamiento de respuestas polarizadas específicas de los antígenos CTL, TH1, TH2 o TH17 inducidas por el tipo 1 o el tipo 2 de células dendríticas convencionales (células cDC1 o cDC2) en tejidos linfoides secundarios. A diferencia de las células T CD4 efectoras con las que comparten características funcionales superpuestas, las ILC no requieren preparación y diferenciación antigénica para adquirir sus funciones efectoras. En cambio, siembran tejidos de barrera antes del nacimiento y, en ratones, aumentan en número y adquieren su funcionalidad completa antes del destete y pueblan de manera estable su tejido de residencia durante toda la vida. Por lo tanto, las ILC pueden responder rápidamente para amplificar las actividades de otras células efectoras

innatas residentes y reclutadas. Sin embargo, con pocas excepciones, las ILC son en gran medida inmóviles; están unidas geográficamente dentro de tejidos de barrera y, a diferencia de las células T, a menudo deben interactuar con las células efectoras innatas cuyas funciones mejoran a distancia a través de los factores secretados que producen. En la siguiente sección, consideraremos con más detalle la inducción y las acciones de los subconjuntos de ILC, ya que estas respuestas preceden y se integran con las respuestas adaptativas de las células T y B.

Sección 3-3. Subconjuntos de ILC responden tempranamente a la respuesta inmune.

Las células NK y las células ILC1 se caracterizan por su producción de IFN- $\gamma$  en respuesta a IL-12 e IL-18 producidas

por células dendríticas y macrófagos activados por patógenos. Sin embargo, las células NK difieren de las células ILC1 en sus orígenes de desarrollo y en su expresión de gránulos citotóxicos que contienen perforina y granzimas, análogas a las expresadas por los CTL (fig. 11.5). Además, a diferencia de las células ILC1, que abundan en los tejidos de barrera pero raras en la sangre y el bazo, las células NK circulan en la sangre y constituyen una fracción sustancial de las células mononucleares del bazo. Por lo tanto, las células NK son móviles, mientras que las células ILC1 son en gran medida estacionarias en los sitios de tejido que pueblan alrededor del nacimiento. La rápida inducción de la actividad citolítica de las células NK a través del reconocimiento de moléculas de superficie expresadas en las células diana por una variedad de receptores inhibidores y activadores permite que las células NK eliminen una variedad de

células infectadas por patógenos antes del desarrollo impulsado por antígenos y el despliegue de células T CD8 citolíticas. Cuando están armadas con IgG unida a sus receptores Fc, las células NK pueden matar objetivos en un modo específico de antígeno a pesar de su falta de expresión de receptores antigénicos como los expresados por las células B y T. Finalmente, las células NK desempeñan un papel único en la destrucción de células huésped que han perdido la expresión de moléculas MHC de clase I debido a la regulación negativa de ciertos virus; esta actividad letal se produce mediante la liberación de restricciones de activación en las células NK por parte de receptores inhibidores que reconocen el MHC de clase I .

A diferencia de las células NK, las células ILC1 reflejan más fielmente a las células TH1. Al igual que las células TH1, carecen de los gránulos citolíticos que

son característicos de las células NK y CTL y parecen participar en la eliminación de patógenos intracelulares principalmente mediante la activación de macrófagos infectados mediante la liberación de IFN- $\gamma$ . Por lo tanto, a través de la producción de IL-12 e IL-18, los macrófagos y las células dendríticas pueden inducir rápidamente la producción de IFN- $\gamma$  en ILC1, que actúa sobre los macrófagos para inducir una mayor destrucción de patógenos intracelulares en tejidos de barrera como el gastrointestinal (GI) y tracto respiratorio varios días antes del desarrollo y despliegue de las células TH1.

Las células ILC2 que residen en los tejidos mucosos se activan preferentemente mediante las citocinas linfopoiética del estroma tímico (TSLP), una citocina activadora de STAT5, IL-33

e IL-25, todas las cuales se producen en respuesta a los helmintos.

La activación de al menos algunas células ILC2, incluidas las del tracto respiratorio, también depende de los leucotrienos, que son moléculas de señalización lipídica de vida corta derivadas del ácido araquidónico (eicosanoides). Aunque no se comprenden completamente los detalles de las contribuciones de cada una de estas entradas, la activación de las células ILC2 parece diferir en diferentes tejidos. TSLP e IL-33 son producidas por células epiteliales, células estromales y macrófagos que detectan patrones moleculares comunes de los helmintos, como la quitina, un polímero polisacárido de  $\beta$ -(1,4)-N-acetilglucosamina que es un componente generalizado de los helmintos. y los exoesqueletos de insectos y de algunos hongos. IL-33 es una alarmina que se

libera durante la muerte celular, lo que sugiere que un inductor importante de la respuesta de ILC2 es la lesión tisular. La fuente principal de IL-25 es una célula epitelial secretora especializada que se encuentra en los tejidos mucosos (la célula del penacho), que está especializada en la quimiodetección de moléculas producidas por patógenos tipo 2, incluido el metabolito succinato, así como una variedad de saborizantes y odorantes. a través de receptores gustativos y succinato acoplados a proteína G, respectivamente ( fig. 11.3). Las células del penacho también pueden producir TSLP y eicosanoides. Las células ILC2 activadas producen rápidamente grandes cantidades de IL-13 e IL-5; La IL-13 estimula la producción de moco por parte de las células caliciformes en el epitelio y las contracciones del músculo liso de la mucosa que facilitan la expulsión de los gusanos, la llamada respuesta de "llorar y barrer". La IL-13

también estimula una mayor diferenciación de las células caliciformes y de las células en penacho, proporcionando un mecanismo de retroalimentación para amplificar las respuestas de tipo 2. IL-5 estimula la producción y activación de eosinófilos que pueden matar gusanos. A diferencia de las células TH2, con las que comparten muchas características funcionales, las células ILC2 parecen producir poca o ninguna IL-4 en ratones, lo que sugiere que la expresión de IL-4 puede impartir funciones únicas a las células TH2 en tejidos inflamados. Sin embargo, los eosinófilos y basófilos que son reclutados por quimiocinas producidas por células ILC2 se activan para producir IL-4 en respuesta a IL-5 e IL-13 producidas por células ILC2, lo que posiblemente proporciona un mecanismo indirecto mediante el cual ILC2 dirige la diferenciación de células TH2. Además, la IL-13 producida por las células ILC2

parece regular la activación y migración a los tejidos linfoides regionales de las células dendríticas que promueven la diferenciación de células TH2, aunque no está claro si estas células dendríticas también pueden producir IL-4.

Las células ILC3 desempeñan un papel temprano crítico en la defensa contra bacterias y hongos extracelulares en los tejidos de barrera. De manera similar a las células TH17, las células ILC3 responden a IL-23 e IL-1 $\beta$ ; estas citoquinas provocan la producción de IL-17 e IL-22, que promueven respuestas tempranas de tipo 3. La IL-17 es una citocina proinflamatoria que actúa sobre una variedad de células, incluidas las células estromales, las células epiteliales y las células mieloides, para estimular la producción de otras citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-6, IL-1 $\beta$ ), factores de crecimiento

hematopoiético (G-CSF y GM-CSF) y quimiocinas que reclutan neutrófilos y monocitos. La IL-17 y la IL-22 actúan sobre las células epiteliales de los tejidos mucosos y la piel para inducir su producción de péptidos antimicrobianos (AMP), y la IL-22 promueve una mayor integridad de la barrera.

Al igual que con otras ILC, las citocinas producidas por las células ILC3 actúan indirectamente a través de IL-6 e IL-1 $\beta$  en un circuito de retroalimentación positiva para mejorar las respuestas de tipo 3 al aumentar la producción local de IL-23 e IL-1 $\beta$ . Mediante la inducción de niveles elevados de IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-23, las células ILC3 también podrían promover la diferenciación de las células TH17 en los tejidos linfoides mucosos, aunque esto no está probado.

En un paralelo adicional con las células T CD4 efectoras, una característica

importante de las ILC auxiliares es que activan otras células inmunes innatas para matar o expulsar microbios, pero no lo hacen por sí mismas. En cambio, las células mielomonocíticas, e incluso las células de los epitelios de barrera, son los agentes de las ILC y las células T CD4 efectoras; se reclutan y/o activan a través de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que estas células linfoides producen en respuesta a una infección o lesión tisular. Como discutiremos más adelante, debido a su capacidad para enfocar las citocinas efectoras en las células diana portadoras de antígenos y para inducir la maduración de las células B y la producción de anticuerpos de clase cambiada, las células T CD4 efectoras proporcionan una capa adicional de licencia de células efectoras innatas, eso aumenta su letalidad y su capacidad para lograr la eliminación microbiana.

Resumen de las secciones .

Se requiere la integración de las respuestas inmunes innata y adaptativa para una protección eficaz del huésped contra microorganismos patógenos. Las respuestas del sistema inmunológico innato actúan tempranamente para frenar a los patógenos durante el tiempo necesario para que se desarrolle completamente la respuesta inmune adaptativa. Diferentes tipos de patógenos provocan la activación de diferentes patrones de producción de citoquinas por parte de células sensoras innatas. Esto, a su vez, promueve la activación de diferentes patrones de células linfoides innatas (ILC), que actúan localmente para mejorar la barrera de defensa y reclutar células efectoras innatas a los sitios de infección antes de la llegada de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> específicas de antígeno cuyas funciones reflejan. La coordinación de la inducción de diferentes módulos inmunes

que se componen de subconjuntos relacionados de ILC, células efectoras innatas, células T CD4 efectoras y anticuerpos de cambio de clase subyace a los diferentes tipos de inmunidad dirigida contra diferentes tipos de patógenos.

Glosario:

inmunidad esterilizante: Respuesta inmune que elimina completamente un patógeno.

células mielomonocíticas: Células inmunes innatas derivadas de precursores mielomonocíticos de la médula ósea, incluidos neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos y células dendríticas.

contracción clonal: La fase de la respuesta a la infección de células T en la que la mayor parte de la población de células T muere por apoptosis y el 5-10% restante persiste para sembrar una población de células T con memoria a largo plazo.

Módulos efectores inmunitarios :Conjuntos de células inmunitarias innatas y adaptativas cuyas respuestas se coordinan para centrar la defensa del huésped en diferentes clases de patógenos. Hay dos clases amplias de módulos inmunes, citotóxicos y auxiliares, el último de los cuales se subdivide en los tipos 1, 2 y 3, dedicados a la eliminación de patógenos intracelulares, helmintos y bacterias y hongos extracelulares, respectivamente.

La orquestación de cada módulo se basa en las ILC y los linfocitos T que tienen programas transcripcionales y efectores compartidos: células NK y CD8 T citotóxicas (módulo citotóxico); células ILC1 y TH1 (módulo tipo 1); células ILC2 y TH2 (módulo tipo 2); y células ILC3 y TH17 (módulo tipo 3). ILC1 Subconjunto de células linfoides innatas caracterizadas por la producción de IFN- $\gamma$ . ILC2 Son una clase de células inmunes

innatas que tienen características superpuestas con las células T pero que carecen de un receptor de antígeno. Surgen en varios grupos, células ILC1, ILC2, ILC3 y NK, que exhiben propiedades más o menos similares a las células T TH1, TH2, TH17 y CD8. ILC3 Son una clase de células inmunes innatas que tienen características superpuestas con las células T pero que carecen de un receptor de antígeno. Surgen en varios grupos, células ILC1, ILC2, ILC3 y NK, que exhiben propiedades más o menos similares a las células T TH1, TH2, TH17 y CD8. Linfopoiatina del estroma tímico (TSLP) :Linfopoiatina derivada del estroma tímico. Una citocina que se cree que participa en la promoción del desarrollo de células B en el hígado embrionario. También es producido por las células epiteliales de las mucosas en respuesta a infecciones helmínticas y promueve respuestas inmunes de tipo 2

a través de sus acciones sobre macrófagos, ILC2 y células TH2.

**Leucotrienos:** Mediadores lipídicos de la inflamación que se derivan del ácido araquidónico. Son producidos por macrófagos y otras células.

**células de penacho;** Células centinelas quimiosensoriales presentes en los tejidos mucosos, como los tractos intestinal y respiratorio, que detectan productos de helmintos y protozoos para activar las respuestas inmunitarias de tipo 2. Los ligandos reconocidos por las células del penacho comparten características con los saborizantes/olorizantes reconocidos por las células de las papilas gustativas y conducen a la secreción de IL-25, eicosanoides y acetilcolina.

**Succinato:** Metabolito producido por parásitos intestinales que estimula la producción de IL-25 por las células del penacho.

**TH1:** Subconjunto de células T CD4 efectoras caracterizadas por las citocinas que producen, en particular IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Participan principalmente en la activación de los macrófagos y la promoción de la inflamación.

**TH2:** Subconjunto de células T CD4 efectoras que se caracterizan por las citocinas que producen, en particular IL-4, IL-5 e IL-13. Están involucrados en el reclutamiento de eosinófilos y la activación de mastocitos y basófilos, y en la promoción de una barrera protectora mejorada.

**TH17:** Subconjunto de células T CD4 que se caracterizan por la producción de la citocina IL-17: Ayudan a reclutar neutrófilos en los sitios de infección.

**Inmunidad tipo 1:** Clase de actividades efectoras destinadas a la eliminación de patógenos intracelulares. **Inmunidad tipo 2** :Clase de actividades efectoras destinadas a la eliminación de parásitos

y a promover la inmunidad de barrera y mucosa.

Inmunidad tipo 3 :Clase de actividades efectoras destinadas a la eliminación de patógenos extracelulares como bacterias y hongos.

Las células T CD4 efectoras aumentan las funciones efectoras de las células inmunes innatas: Las células dendríticas cargadas con su carga antigénica migran desde el tejido infectado para ingresar a las zonas de células T de los tejidos linfoides secundarios, donde inician la respuesta inmune adaptativa. También las células T CD8 se preparan para convertirse en efectores citotóxicos especializados en matar células diana infectadas que expresan moléculas MHC de clase I, lo que les permite erradicar infecciones intracelulares en cualquier célula nucleada. Las redes de factores de transcripción activadas por citocinas

específicas dirigen la diferenciación de células T CD4 vírgenes en distintas clases de células T CD4 efectoras: TH1, TH2 y TH17 .

La función especializada de las células TFH, que involucran a las células B portadoras de antígenos para controlar el cambio de clase de anticuerpos y la maduración de las células B en los centros germinales en el contexto de las respuestas de tipo 1, 2 y 3.

Ahora centramos nuestra atención en las funciones especializadas de los subconjuntos de estas células T CD4 efectoras después de su diferenciación y emigración de los tejidos linfoides secundarios para orquestar las funciones de las células inmunes innatas en los sitios de infección. El patrón de citocinas producidas por las células de la respuesta inmunitaria innata durante el curso temprano de la infección está determinado por la forma en que el patógeno influye en el comportamiento

de las células sensoras innatas que lo atacan. Esto tiene un impacto importante en cómo se diferencian las células T durante su contacto inicial con las células dendríticas, determinando así los subconjuntos de células T efectoras que se generan. A su vez, el reclutamiento de células T efectoras en los sitios de infección sostiene, amplifica y mejora las respuestas de las células efectoras innatas iniciadas por las ILC a través de mecanismos efectoras que requieren el reconocimiento específico del antígeno, ya sea a través del contacto célula-célula entre las células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> y las células dianas que llevan sus antígenos afines, o mediante anticuerpos específicos de patógenos que las células TFH ayudan a promover.

En esta parte del capítulo, analizaremos cómo la diferenciación de las células T CD4<sup>+</sup> efectoras altera su expresión de receptores de superficie para programar su salida desde los tejidos linfoides

secundarios y hacia los sitios de infección. Luego consideraremos cómo las células TH1, TH2 y TH17 interactúan con las células inmunes innatas en los sitios de infección para lograr la eliminación de patógenos específicos que provocan su desarrollo y reclutamiento. Finalmente, consideraremos cómo finaliza la respuesta efectora primaria a medida que se elimina el patógeno.

Sección 3-4. Las células T efectoras son guiadas a tejidos y sitios de infección específicos mediante cambios en su expresión de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas.

Cuando las células T vírgenes se diferencian en células T efectoras, se producen cambios en la expresión de moléculas de superficie específicas que redirigen su tráfico desde las zonas de células T hacia las zonas de células B, en el caso de las células TFH, o desde

tejidos linfoides a no linfoides, en el caso de otras células T efectoras. Esto incluye cambios en la expresión de selectinas y sus ligandos, integrinas y receptores de quimiocinas. Como veremos, algunos de estos cambios son genéricos; son comunes a todas las células T efectoras CD4+ y CD8+. Otros son específicos de tejido, lo que facilita el reclutamiento de células T hacia los tejidos en los que fueron preparadas. Otros más son específicos de un subconjunto de células T, particularmente en los patrones de expresión del receptor de quimiocinas, que dirigen las células TFH a los centros germinales, donde ayudan al desarrollo de las células B, o dirigen las células TH1, TH2 y TH17 a los mismos sitios tisulares como las células mielomonocíticas cuyas funciones efectoras coordinarán. Las células T CD4+ vírgenes activadas destinadas a convertirse en células TFH adquieren la expresión de CXCR5 y pierden la

expresión de CCR7 y S1PR1. La pérdida de CCR7 da como resultado una falta de respuesta a las quimiocinas de la zona de células T CXCL21 y CXCL19, mientras que la regulación negativa sostenida de S1PR1 hace que estas células sean insensibles al gradiente de S1P que de otro modo guiaría su salida del tejido linfoide de regreso a la sangre . La expresión constitutiva de CXCL13 por las células dendríticas foliculares establece un gradiente que actúa a través de CXCR5 para atraer células TFH en desarrollo desde la zona de células T, primero hasta el límite entre la zona de células T y un folículo de células B, donde pueden interactuar con células B que presentan su antígeno afín y luego al folículo de células B, donde brindan ayuda a las células B del centro germinal de un ganglio linfático.

A diferencia de las células TFH, otras células T efectoras CD4 y CD8 deben abandonar el tejido linfoide en el que se

han desarrollado para interactuar con las células mieloides que presentan antígenos en los sitios de infección en tejidos no linfoides. En cuanto a las células TFH, el éxodo de estas células T efectoras no TFH de las zonas de células T requiere la pérdida de CCR7, pero a diferencia de las células TFH, reexpresan S1PR1 ya que CD69 se regula negativamente para dirigirlas fuera del tejido linfoide y de regreso a la sangre. En la Fig. 11.6 "Las células T efectoras cambian sus moléculas de superficie, lo que les permite ubicarse en los sitios de infección", Las células T vírgenes albergan los ganglios linfáticos a través de la unión de L-selectina a carbohidratos sulfatados mostrados por varias proteínas, como CD34 y GlyCAM-1, en la vénula endotelial alta (HEV; panel superior). Después del encuentro con el antígeno, muchas de las células T efectoras diferenciadas pierden la expresión de L-selectina, abandonan el

ganglio linfático aproximadamente 4 a 5 días después y ahora expresan la integrina VLA-4 y niveles aumentados de LFA-1. Estos se unen a VCAM-1 e ICAM-1, respectivamente, en el endotelio vascular periférico en los sitios de inflamación (panel inferior).

Al diferenciarse en células efectoras, las células T también alteran el corte y empalme del mRNA que codifica la proteína de la superficie celular CD45, una proteína tirosina fosfatasa (PTP) de tipo receptor. La isoforma CD45RO expresada por células T efectoras carece de uno o más exones que codifiquen dominios extracelulares presentes en la isoforma CD45RA expresada por células T vírgenes y parece hacer que las células T efectoras sean más sensibles a la estimulación por un antígeno específico. La mayoría de las células efectoras no TFH, también eliminan L-selectina (CD62L), que media "el rolling" en las vénulas endoteliales altas de los tejidos

linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, en favor del ligando 1 de la glicoproteína P-selectina (PSGL-1), un homodimérico sialoglicoproteína que es el ligando principal para unir e interactuar con las selectinas P y E expresadas por células endoteliales activadas por citocinas inflamatorias (por ejemplo, TNF e IL-1) en los sitios de inflamación (fig. 11.6).

A diferencia de los granulocitos y monocitos, que expresan constitutivamente glicosiltransferasas necesarias para la biosíntesis de ligandos de selectina, las células T expresan estas enzimas sólo después del desarrollo de las células T efectoras. La diferenciación efectora induce la expresión de la glicosiltransferasa  $\alpha$ -(1,3)-fucosiltransferasa VII (FucT-VII), una enzima clave necesaria para la generación de ligandos de selectina P y E. Por lo tanto, aunque PSGL-1 es expresado tanto por células T vírgenes

como efectoras, está adecuadamente glicosilado para la unión de selectina sólo por células T efectoras. También se induce la expresión de integrinas que son importantes para el reclutamiento de células T efectoras en los tejidos inflamados ( fig. 11.6). Las células T efectoras retienen la expresión de LFA-1 ( $\alpha\text{L}\beta\text{2}$ ), que también es expresada por precursores de células T vírgenes. Sin embargo, también sintetizan la integrina  $\alpha\text{4}\beta\text{1}$ , o VLA-4, que se une a la molécula de adhesión VCAM-1, un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas relacionada con ICAM-1. Cuando las células T efectoras se activan mediante la señalización de quimiocinas, VLA-4 se altera para que pueda unirse con alta afinidad a VCAM-1, de manera similar a la unión de ICAM-1 inducida por quimiocinas por LFA-1 activado . Por tanto, las quimiocinas activan VCAM-1 para que se una a VLA-4 en las células

endoteliales vasculares cercanas a los sitios de inflamación, lo que permite la extravasación de células T efectoras. Aunque tanto VCAM-1 como ICAM-1 se expresan en superficies de células endoteliales activadas, parece haber una utilización preferencial de los dos pares de adhesión en algunos lechos vasculares de tejido inflamado, siendo el reclutamiento de células T efectoras más dependiente de VLA-4 en algunos tejidos y más dependiente de LFA-1 en otros. La expresión de algunas moléculas de adhesión por parte de las células T efectoras se programa dentro de los tejidos linfoides secundarios específicos en los que se preparan, de manera que preferentemente regresan a los tejidos no linfoides asociados. Por lo tanto, el sitio de cebado parece imprimir células T efectoras con la capacidad de viajar a tejidos particulares. Esto se logra mediante la expresión de moléculas de adhesión que se unen selectivamente a

direcciones específicas de tejido. En este contexto, las moléculas de adhesión se denominan a menudo receptores de localización. Como ejemplo, las CDc que preparan células T en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) inducen preferentemente la expresión de células T de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , que se une a la direccionina vascular de la mucosa MAdCAM-1 que se expresa constitutivamente por células endoteliales de alto nivel endotelial en vénulas (HEV) en GALT y en vénulas poscapilares dentro de la mucosa intestinal. De esta manera, las células T preparadas en GALT viajan preferentemente al intestino. Las células T preparadas en GALT también expresan receptores de quimiocinas específicos que se unen a quimiocinas producidas de forma constitutiva y específica por el epitelio intestinal.

Por lo tanto, en la homeostasis, el CCR9 expresado en células T cebadas en

tejidos linfoides del intestino delgado recluta esas células T de regreso al intestino delgado a lo largo de un gradiente de CCL25. Por el contrario, las células T preparadas en los ganglios linfáticos que drenan la piel preferentemente regresan a la piel. Se les induce a expresar la molécula de adhesión antígeno de linfocitos cutáneos (CLA), una isoforma de PSGL-1 que difiere en su patrón de glicosilación y se une a la E-selectina en el endotelio vascular cutáneo (fig. 11.7). Los linfocitos T que expresan CLA también expresan los receptores de quimiocinas CCR4 y CCR10, que se unen a las quimiocinas CCL17 (TARC) y CCL27 (CTACK), respectivamente. Estas quimiocinas son producidas constitutivamente por células de la epidermis de la piel y recubren el endotelio de los vasos sanguíneos cutáneos. Debido a que estas quimiocinas que se dirigen a los tejidos

se producen en estado estacionario, se las denomina quimiocinas homeostáticas. Son análogas a las quimiocinas producidas constitutivamente en tejidos linfoides en estado estacionario, como CCL19 y CCL21, que dirigen las células T vírgenes portadoras de CCR7 a lo largo de un gradiente desde el endotelio de los HEV hasta las zonas de células T (fig. 11.8). Las quimiocinas homeostáticas pueden contrastarse con las quimiocinas inflamatorias, que se activan en el contexto de una infección para reclutar células inmunes circulantes en los sitios de inflamación.

Tráfico de células efectoras hacia el tejido.

Sección 3-5 .Las células T efectoras específicas de patógenos se enriquecen progresivamente en los sitios de infección donde pueden sufrir una mayor

maduración para adquirir una función efectora completa.

En la etapa inicial de la respuesta inmune adaptativa, sólo una minoría de las células T efectoras que ingresan a los tejidos infectados serán específicas del patógeno. Esto se debe a que la activación del endotelio de los vasos sanguíneos locales por citocinas inflamatorias induce la expresión de selectinas, ligandos de integrinas y quimiocinas que pueden reclutar cualquier efector circulante o célula T de memoria que exprese los receptores de tráfico apropiados, independientemente de su especificidad antigénica. Esto limita la potencia de la respuesta temprana específica del antígeno. Además, al menos para las respuestas de tipo 2, las células TH2 preparadas en órganos linfoides secundarios requieren señales de maduración adicionales en el tejido inflamado en el que se reclutan

para adquirir respuestas efectoras completas. Como se analizará en la Sección 3-10, las mismas citoquinas que activan las células ILC2 (TSLP, IL-33 e IL-25) parecen ser necesarias para la diferenciación completa de las células TH2, al menos en algunos tejidos diana, y esta última -la diferenciación de etapas parece ser independiente de las señales de ILC2. Por lo tanto, la detección de citoquinas innatas específicas del módulo puede proporcionar un mecanismo para controlar la activación final de las células T efectoras, lo que representa un paralelo adicional con las ILC y un punto de control tisular local común para regular la respuesta efectora. Sin embargo, la especificidad y potencia de la reacción aumentan rápidamente a medida que aumenta el número y el estado de maduración de las células T específicas del patógeno y el reconocimiento del antígeno dentro del tejido inflamado las retiene allí. Aunque

no se comprenden del todo los mecanismos precisos que controlan la retención de células T efectoras activadas por antígenos en el tejido inflamado, se cree que algunos de los mismos mecanismos que retienen células T vírgenes activadas por antígenos dentro de los tejidos linfoides secundarios durante el desarrollo temprano de las células T efectoras están en juego. Por lo tanto, las células T entrantes que son activadas por el antígeno reexpresan CD69, lo que lleva a una regulación negativa de S1PR1, y quizás de otros miembros de la familia de receptores S1P, privándolos de la señal necesaria para la salida del tejido. La persistencia de receptores para quimiocinas locales inducida por antígenos también puede contribuir a la retención de células T específicas de patógenos. Por el contrario, las células T efectoras y de memoria que ingresan a los tejidos pero no reconocen su

antígeno afín no se retienen allí. Si bien algunos pueden sufrir apoptosis localmente, lo más probable es que ingresen a los vasos linfáticos aferentes y migren a los ganglios linfáticos de drenaje y finalmente regresen al torrente sanguíneo. Por lo tanto, las células T de la linfa aferente que drena los tejidos expresan marcadores de células T efectoras o de memoria, que se caracterizan por la expresión de la isoforma CD45RO de la molécula CD45 de la superficie celular y la falta de L-selectina (fig. 11.6).

A través de la retención selectiva de células T específicas de patógenos y la pérdida de células T no específicas, por el pico de una respuesta inmune adaptativa, después de varios días de expansión y diferenciación clonal, una gran fracción de las células T reclutadas en el tejido inflamado serán específicas

para el patógeno incitador y se activará completamente para eliminarlo.

Sección 3-6. Células TH1 coordinan y amplifican la respuesta del huésped a patógenos intracelulares mediante la activación clásica de macrófagos.

Las respuestas de tipo 1 ( fig. 11.5) son importantes para la erradicación de patógenos que han desarrollado mecanismos para sobrevivir y replicarse dentro de las células huésped, en particular aquellos que lo hacen dentro de los macrófagos. Las células TH1 son las principales células T auxiliares de los macrófagos; mejoran la capacidad de los macrófagos para destruir patógenos intracelulares absorbidos mediante fagocitosis. Así, en el caso de infecciones por bacterias intracelulares como micobacterias y *Salmonella* o por protozoos como *Leishmania* y *Toxoplasma*, todos los cuales pueden

sobrevivir dentro de los macrófagos, las células TH1 activan los macrófagos para aumentar su función microbicida. Las células TH1 también pueden participar en infecciones virales, ya sea para ayudar a los macrófagos infectados (u otras células que expresan MHC clase II, como el epitelio intestinal inflamado), para inhibir la replicación viral y destruir partículas virales o para coordinarse con las células T CD8 citotóxicas que reconocen las células infectadas por virus y destruirlas. Las células TFH que se diferencian en el contexto de respuestas de tipo 1 inducen la producción de subclases de anticuerpos IgG (por ejemplo, IgG2 e IgG3 en humanos) que pueden opsonizar patógenos intracelulares que se liberan al entorno extracelular y neutralizar a las partículas de un virus en la sangre y el líquido extracelular, y arman a las células NK para la ADCC. Históricamente, la inmunidad excesivamente exuberante

mediada por células T que dañan los tejidos y orquestada por respuestas de tipo 1 se ha denominado hipersensibilidad de tipo retardado, para distinguirla de la hipersensibilidad inmediata, como las reacciones alérgicas y el asma, que se caracterizan por respuestas de tipo 2 mal controladas. (ver Sección 3-10).

Los macrófagos ingieren patógenos unicelulares de todo tipo y, a menudo, los destruyen sin necesidad de activación adicional de los macrófagos. Sin embargo, en varias infecciones clínicamente importantes, como las causadas por micobacterias, los patógenos ingeridos por los macrófagos no mueren e incluso pueden servir como huéspedes de infecciones crónicas. Dichos microorganismos pueden mantenerse en el ambiente hostil de los fagosomas, protegidos de los efectos tanto de los anticuerpos como de las células T citotóxicas, inhibiendo la fusión

de fagosomas y lisosomas, impidiendo la acidificación necesaria para activar las proteasas lisosomales o escapando del fagosoma hacia el citoplasma de los macrófagos. Sin embargo, los péptidos derivados de tales microorganismos pueden ser mostrados por moléculas MHC de clase II en la superficie de los macrófagos, donde son reconocidos por las células TH1 efectoras específicas de antígeno. Se estimula a la célula TH1 para que sintetice proteínas asociadas a la membrana y secrete citocinas que mejoran las defensas antimicrobianas de los macrófagos y le permiten eliminar el patógeno o controlar su crecimiento y propagación (fig. 11.10). Este impulso a los mecanismos antimicrobianos a menudo se denomina activación del macrófago "clásica", cuyo resultado es el llamado macrófago activado clásicamente o macrófago M1 (fig. 11.11). Aunque aún se está definiendo la gama de subconjuntos de macrófagos

y estados de activación, la designación M1 es útil para distinguir las funciones de los macrófagos inducidas en el contexto de respuestas TH1 de aquellas inducidas por otros tipos de respuestas inmunes, como los macrófagos M2 inducidos en el contexto de Respuestas TH2 (ver Sección 3-10).

En la Fig. 11.11 “Los macrófagos activados por las células TH1 sufren cambios que aumentan su eficacia antimicrobiana y amplifican la respuesta inmunitaria”, se exhiben los macrófagos activados que aumentan su expresión de CD40 y de receptores de TNF, y también son estimulados para secretar TNF- $\alpha$ . El ligando CD40 (CD40L) y el TNF- $\alpha$  hacen sinergia con el IFN- $\gamma$  secretado por las células TH1 para inducir la activación de macrófagos clásica, o M1, caracterizada por la producción de óxido nítrico (NO) y superóxido (O $_2^-$ ).

El macrófago también regula positivamente sus moléculas B7 en respuesta a la unión de CD40L y TNF- $\alpha$  y aumenta su expresión de moléculas MHC de clase II en respuesta a IFN- $\gamma$ , lo que permite un circuito de retroalimentación positiva que mejora la activación de las células TH1. Los macrófagos requieren dos señales principales para la activación clásica. Ambos son administrados por células TH1. Una señal es la citoquina IFN- $\gamma$ ; el otro es CD40L (ver Fig. 11.10). Ambas señales son provocadas por el reconocimiento del péptido patógeno: moléculas MHC de clase II en la superficie de los macrófagos por parte de la célula TH1. Debido a que CD40L y su receptor en el macrófago (CD40) son moléculas asociadas a la superficie celular, y se cree que el IFN- $\gamma$  se administra principalmente a través de una sinapsis inmunológica que se forma

entre la célula T y el macrófago, las acciones efectoras de la célula TH1 se centran principalmente sobre macrófagos que albergan patógenos intracelulares. Las células TH1 también pueden producir linfotoxina y TNF- $\alpha$ , que, al igual que CD40L, son citocinas de la familia del TNF que pueden contribuir a la activación de los macrófagos de tipo M1. Sin embargo, debido a que la deficiencia hereditaria de CD40L, dado que la causa más común del síndrome de hiperIgM ligado al cromosoma X, produce defectos en la destrucción de ciertos patógenos intracelulares, es probable que CD40L tenga un papel no redundante en la activación de macrófagos.

Los macrófagos activados por las células TH1 adquieren potentes actividades efectoras antimicrobianas, como se ilustra en la figura 11.11. Esto incluye la inducción de varias enzimas lisosomales clave que mejoran la producción de

especies microbidas reactivas de oxígeno y nitrógeno después de la fusión de fagosomas con lisosomas. Además de inducir mecanismos para una mayor destrucción intracelular, las células TH1 inducen otros cambios en los macrófagos que mejoran su reclutamiento de células T. El IFN- $\gamma$  producido por las células TH1 es un potente inductor del procesamiento y presentación de antígenos; estimula una mayor síntesis de moléculas del MHC de clase I y clase II y de moléculas B7 (CD80 y CD86) y es único en la regulación positiva de los componentes de la maquinaria de procesamiento de antígenos del MHC de clase II (por ejemplo, cadena invariante, HLA-DM), lo que en conjunto hace que los macrófagos sean más eficaces en la presentación de antígenos para mantener la ayuda de las células T. El IFN- $\gamma$  también mejora la expresión de los receptores CD40 y TNF en la superficie

del macrófago M1 (véanse las figuras 11.10 y 11.11), lo que produce una mayor capacidad de respuesta a CD40L y TNF- $\alpha$ . Además, los macrófagos M1 son activados por CD40L para secretar IL-12, lo que aumenta la cantidad de IFN- $\gamma$  producida por las células ILC1 y TH1, promoviendo así un circuito de retroalimentación positiva que mejora la activación de los macrófagos. Otra función importante de las células TH1 es el reclutamiento de células fagocíticas adicionales en los sitios de infección. Las células TH1 reclutan monocitos (los precursores de los macrófagos) mediante múltiples mecanismos (fig. 11.12). Las células TH1 activadas producen los factores de crecimiento hematopoiético IL-3 y GM-CSF, que estimulan la producción de nuevos monocitos en la médula ósea y dan como resultado un aumento de monocitos en circulación. El TNF- $\alpha$  y el LT- $\alpha$  secretados

por las células TH1 en los sitios de infección regulan positivamente la expresión de selectinas y ligandos de integrinas en las células endoteliales que mejoran el reclutamiento local de monocitos. Las quimiocinas como CXCL2, que es producida por las células TH1 en los sitios inflamatorios, dirigen la migración de los monocitos a través del endotelio vascular hacia el tejido infectado, donde se diferencian en macrófagos. Además, la secreción de citocinas y quimiocinas por los macrófagos M1 para mejorar el reclutamiento de monocitos en los sitios de infección (incluidos TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) aumenta por las acciones de las células TH1. En conjunto, estos efectos mediados por TH1 proporcionan un circuito de retroalimentación positiva que amplifica y sostiene las respuestas de tipo 1 hasta que se controla o elimina el patógeno. En la Fig. 11.12. "La respuesta inmune a las bacterias intracelulares está

coordinada por células TH1 activadas”, la activación de las células TH1 por macrófagos infectados da como resultado la síntesis de citocinas que inducen la activación de los macrófagos M1 y coordinan la respuesta inmune a los patógenos intracelulares. El IFN- $\gamma$ , el ligando CD40 y el TNF- $\alpha$  actúan sinérgicamente para activar el macrófago, lo que le permite matar los patógenos fagocitados. Los macrófagos infectados crónicamente pierden la capacidad de matar bacterias intracelulares, y el ligando Fas unido a la membrana o LT- $\beta$  producido por la célula TH1 puede matar estos macrófagos, liberando las bacterias fagocitadas, que son absorbidas y eliminadas por macrófagos frescos. De esta forma, IFN- $\gamma$  y LT- $\beta$  actúan sinérgicamente en la eliminación de bacterias intracelulares. La IL-2 producida por las células TH1 aumenta la diferenciación de las células

T efectoras y el desarrollo de las células de memoria T CD8. IL-3 y GM-CSF estimulan la producción de nuevos monocitos actuando sobre las células madre hematopoiéticas de la médula ósea. Se reclutan nuevos macrófagos en el sitio de la infección mediante las acciones de TNF- $\alpha$ , LT- $\alpha$  y otras citocinas secretadas en el endotelio vascular, que indican a los monocitos que abandonen el torrente sanguíneo y entren a los tejidos donde se convierten en macrófagos. Las quimiocinas con actividad quimiotáctica de monocitos (por ejemplo, CCL3) indican a los monocitos que migren a los sitios de infección y se acumulen allí. Así, la célula TH1 coordina una respuesta de macrófagos que es muy eficaz para destruir agentes infecciosos intracelulares. Ciertas bacterias intracelulares, incluidas algunas micobacterias y *Listeria monocytogenes*, han desarrollado mecanismos para

escapar de las vesículas fagocíticas y entrar al citoplasma, donde ya no son susceptibles a las acciones microbicidas de los macrófagos activados. Sin embargo, su presencia puede ser detectada por células T CD8 citotóxicas. Los patógenos liberados cuando estos CTL matan a los macrófagos pueden matarlos en el entorno extracelular mediante mecanismos mediados por anticuerpos o fagocitarlos mediante macrófagos recién reclutados. En esta circunstancia, la provisión de "ayuda" mediada por TH1 para el desarrollo de CTL, como la provisión de IL-2, puede desempeñar un papel importante en la coordinación de las respuestas de TH1 y CTL.

Sección 3.7. La activación de los macrófagos por las células TH1 debe estar estrictamente regulada para evitar daño tisular.

Las características distintivas de las células T efectoras son su capacidad para la activación de funciones efectoras inducida por antígenos con un requisito limitado de coestimulación, y también su administración eficiente de moléculas efectoras a través de la secreción o expresión polarizada de citoquinas y moléculas de la superficie celular, a menudo mediante la formación de una sinapsis inmunológica con una célula portadora de antígeno . Después de que una célula TH1 reconoce su antígeno afín expresado por un macrófago, la secreción de moléculas efectoras puede tardar varias horas. Por lo tanto, las células TH1 deben adherirse a sus células diana durante más tiempo que las células T CD8 citotóxicas, que pueden enviar una señal de muerte en minutos y luego desprenderse para interactuar con otras células dianas. Sin embargo, al igual que las células T citotóxicas, la célula TH1 orienta su maquinaria

secretora hacia el sitio de contacto con el macrófago y secreta allí citoquinas recién sintetizadas . El ligando CD40 también parece llegar al mismo sitio de contacto. Entonces, aunque todos los macrófagos tienen receptores para IFN- $\gamma$  y pueden responder a esta citocina, es más probable que el macrófago infectado que presenta el antígeno a la célula TH1 se active que los macrófagos cercanos no infectados. Además de enfocar más eficientemente las señales de activación en los macrófagos infectados, la inducción de la activación de los macrófagos específica del antígeno puede desempeñar un papel importante para limitar la lesión tisular. Al atacar únicamente a los macrófagos infectados mediante el reconocimiento del péptido:MHC, las células TH1 minimizan el "daño colateral" a los componentes normales del tejido inflamado que de otro modo podría resultar de los radicales de oxígeno, el

NO y las proteasas que son tóxicas para las células huésped así como para el patógeno que es el objetivo de la destrucción.

Por lo tanto, la activación de macrófagos específicos de antígeno por parte de las células TH1 es un medio para desplegar este poderoso mecanismo defensivo con el máximo efecto y al mismo tiempo minimizar el daño tisular local. En este sentido, es notable que aunque las células ILC1 también son productoras de IFN- $\gamma$ , carecen de receptores de antígenos que puedan enfocar la citoquina en los macrófagos infectados para una activación más eficiente. Aún no se sabe si las células ILC1 tienen otros mecanismos para dirigir el IFN- $\gamma$  a los macrófagos (análogos a los receptores activadores e inhibidores desplegados por las células NK) o si desempeñan un papel más limitado en la activación de

los macrófagos, y si el IFN- $\gamma$  que producen aguas abajo de las señales de activación es más importante para modular indirectamente la respuesta inflamatoria local.

Sección 3-8. La activación crónica de los macrófagos por las células TH1 media la formación de granulomas para contener patógenos intracelulares que no pueden eliminarse.

Algunos patógenos intracelulares, en particular *Mycobacterium tuberculosis*, son suficientemente resistentes a los efectos microbicidas de los macrófagos activados como para eliminarlos de forma incompleta mediante una respuesta de tipo 1. Esto da lugar a una infección crónica de bajo nivel que requiere una respuesta TH1 continua para prevenir la proliferación y propagación de patógenos. En esta circunstancia, la coordinación crónica

entre las células TH1 y los macrófagos subyace a la formación de la reacción inmunológica denominada granuloma, en la que los microbios se mantienen bajo control dentro de un área central de macrófagos rodeados por linfocitos activados (fig. 11.13). Un rasgo característico de los granulomas es la fusión de varios macrófagos para formar células gigantes multinucleadas, que se pueden encontrar en el borde del foco central de macrófagos activados y los linfocitos que los rodean y que parecen tener una mayor actividad antimicrobiana. Un granuloma sirve para "aislar" los patógenos que se resisten a la destrucción. En la tuberculosis, los centros de los granulomas grandes pueden quedar aislados y las células allí mueren, probablemente por una combinación de falta de oxígeno y los efectos citotóxicos de los macrófagos activados. Como el tejido muerto en el centro se parece al

queso, este proceso se llama necrosis "caseosa". Por tanto, la activación crónica de las células TH1 puede provocar una patología importante. Sin embargo, la ausencia de la respuesta TH1 conduce a la consecuencia más grave de muerte por infección diseminada, que se observa con frecuencia en personas con SIDA e infección micobacteriana concomitante. En las Fig. 11.13 se muestra que los granulomas se forman cuando un patógeno intracelular o sus constituyentes no pueden eliminarse por completo. Cuando las micobacterias como *M. tuberculosis* resisten los efectos de la activación de los macrófagos, se desarrolla una respuesta inflamatoria localizada característica llamada granuloma. Este consta de un núcleo central de macrófagos infectados. El núcleo puede incluir células gigantes multinucleadas, que son macrófagos fusionados, rodeados por macrófagos

grandes a menudo llamados células epitelioides, pero en los granulomas causados por micobacterias el núcleo generalmente se vuelve necrótico, lo que se conoce como necrosis caseosa debido a la consistencia parecida al queso del material que se acumula en los centros necróticos. Las micobacterias pueden persistir en las células del granuloma. El núcleo central está rodeado de células T, muchas de las cuales son CD4+. No se comprenden del todo los mecanismos exactos mediante los cuales se logra este equilibrio y cómo se rompe. En el panel inferior de la Figura 11-13 se muestra un ejemplo de un granuloma caseoso en el pulmón de un individuo con tuberculosis.

Sección 3-9. Los defectos en la inmunidad tipo 1 revelan su importante papel en la eliminación de patógenos intracelulares.

En ratones cuyo gen para IFN- $\gamma$  o ligando CD40 se ha eliminado mediante selección genética, la activación clásica de los macrófagos está alterada; en consecuencia, los animales sucumben a dosis subletales de especies de *Mycobacterium*, *Salmonella* y *Leishmania*. La activación clásica de los macrófagos también es crucial para controlar el virus vaccinia. Sin embargo, aunque el IFN- $\gamma$  y el ligando CD40 son probablemente las moléculas efectoras más importantes sintetizadas por las células TH1, la respuesta inmunitaria a los patógenos que proliferan en las vesículas de los macrófagos es compleja y otras citocinas secretadas por las células TH1 también pueden ser cruciales (fig. 11.12). El agotamiento de las células T CD4 en personas con HIV/SIDA provoca respuestas TH1 ineficaces que pueden conducir a la diseminación de microbios que normalmente son

eliminados por los macrófagos. Este es el caso del hongo patógeno oportunista *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *pneumocystis carini*). Los pulmones de personas sanas se mantienen libres de *P. jirovecii* mediante la fagocitosis y la destrucción intracelular por parte de los macrófagos alveolares. La neumonía causada por *P. jirovecii* es, sin embargo, una causa frecuente de muerte en personas con SIDA. En ausencia de células T CD4, la fagocitosis de *P. jirovecii* y la destrucción intracelular por parte de los macrófagos pulmonares se ven afectadas, y el patógeno coloniza la superficie del epitelio pulmonar e invade el tejido pulmonar. El requerimiento de células T CD4 parece deberse, al menos en parte, al requerimiento de las citocinas activadoras de macrófagos IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  producidas por las células TH1.

Entre 10 y 11 células TH2 coordinan las respuestas de tipo 2 para expulsar los helmintos intestinales y reparar las lesiones tisulares. La inmunidad tipo 2 se produce principalmente en respuesta a parásitos helmintos: nemátodos (nematodos) y dos tipos de platelmintos: tenias (cestodos) y duelas (trematodos). A diferencia de los patógenos microbianos, o “micropatógenos” (bacterias, virus, hongos y protozoos), que se replican rápidamente y pueden superar las defensas del huésped por su gran número, la mayoría de los helmintos no se replican en su huésped mamífero.

Además, los helmintos son multicelulares; son “macropatógenos” de metazoos que son demasiado grandes (que varían en tamaño desde aproximadamente 1 mm hasta más de 1 metro) para ser fagocitados por las células fagocíticas del huésped. Por lo tanto, la defensa del huésped contra los patógenos

helmínticos requiere estrategias muy diferentes. En el mundo en desarrollo, los intestinos de prácticamente todos los humanos y animales domésticos están colonizados por parásitos helmintos. Muchas de estas infecciones pueden eliminarse rápidamente mediante la generación de una respuesta eficaz de tipo 2, aunque a menudo la respuesta del huésped sólo tiene éxito en reducir la carga de gusanos, no en eliminar completamente el parásito, lo que da como resultado una enfermedad crónica. En estas circunstancias, el parásito persiste durante largos períodos a pesar de los intentos del huésped por expulsarlo y causa enfermedades al competir con el huésped por nutrientes o al causar lesiones en los tejidos locales. Como se señaló anteriormente (consulte la sección 3-6), las respuestas aberrantes de tipo 2 pueden causar enfermedades crónicas de hipersensibilidad inmediata, caracterizadas por reacciones alérgicas

o asma. Independientemente del tipo de helminto implicado o de su sitio de entrada al huésped, la respuesta adaptativa del huésped está orquestada por las células TH2 (fig. 11.14). La respuesta TH2 es inducida por las acciones de los productos del gusano sobre una variedad de células innatas diferentes: células epiteliales, incluidas las células del penacho; mastocitos; células cDC2; y quizás células ILC2. Las células dendríticas convencionales tipo 2 necesarias para la presentación de antígenos helmintos a las células T CD4 vírgenes parecen ser activadas por la IL-13 producida por las células ILC2 y por citocinas innatas, como las TSLP derivadas del epitelio, que reprimen el desarrollo de TH1 y TH17, para inducir células dendríticas a favor de células dendríticas que promueven la diferenciación de células TH2. La fuente inicial de IL-4 necesaria para la diferenciación de las células TH2 parece

ser redundante y específica del contexto. Por lo tanto, aunque se han propuesto varios tipos de células como fuente, incluidas las células iNKT, los mastocitos y los basófilos, se ha demostrado que ninguno de ellos, por sí solos, es esencial.

Sección 3-10. El desarrollo inicial de las células TH2 en los tejidos linfoides drenantes es seguido por su éxodo a sitios de invasión de helmintos, donde pueden sufrir una mayor maduración impulsada por las mismas citoquinas que activan las células ILC2: TSLP, IL-33 e IL-25.

Las células TH2 maduras activadas en los sitios de infección producen muchas de las mismas citocinas que las células ILC2 para mejorar tanto el reclutamiento como la función de las células efectoras innatas tipo 2 circulantes (eosinófilos y basófilos) y la activación de efectores

innatos residentes en los tejidos (mastocitos). Al igual que las células TH1 y TH17, las células TH2 expresan un complemento distinto de receptores de quimiocinas que se comparte con las células efectoras innatas circulantes con las que interactúan, guiando así selectivamente a las células TH2 a sitios de respuestas de tipo 2 en curso (véanse las figuras 11.8 y 11.9). Así, CCR3 y CCR4 son expresados por células TH2, eosinófilos y basófilos. Las quimiocinas reconocidas por estos receptores (las eotaxinas CCL11, CCL24 y CCL26 que se unen a CCR3) son inducidas por las acciones de IL-13 e IL-4 en múltiples células inmunes innatas en sitios tisulares de infección por helmintos. Cada una de estas células también expresa CRTH2, cuyo ligando, la prostaglandina D2 (PGD2), es producido en abundancia por los mastocitos tisulares activados, así como por las propias células TH2 y posiblemente por las células del

penacho. Por lo tanto, cada célula del módulo inmunológico tipo 2 (células ILC2, eosinófilos, basófilos, mastocitos y células TH2) puede amplificar aún más el reclutamiento de células tipo 2 circulantes a través de esta red de quimiocinas. Aunque la respuesta efectora TH2 puede coordinar la muerte directa de algunos gusanos al mejorar las funciones innatas de las células efectoras, un enfoque importante de la respuesta antihelmíntica es expulsar a los gusanos y limitar el daño tisular que causan cuando invaden al huésped, funciones que son mediada por citocinas tipo 2.

La IL-13 mejora directamente la producción de moco por las células caliciformes, activa las células del músculo liso en los tejidos mucosos para la hipermotilidad y aumenta la migración y el recambio de las células epiteliales en la mucosa ( fig. 11.14, primer panel). En los intestinos, que son el sitio más común

de infestación por gusanos, cada una de estas acciones es un componente crítico de la respuesta del huésped, ya que ayuda a eliminar los parásitos que se han adherido al epitelio y disminuye la superficie disponible para la colonización.

La prolina es un aminoácido fundamental para la síntesis de colágeno, que es importante para la remodelación y reparación de tejidos. Los macrófagos M2 también pueden reprimir la inflamación tisular local mediante la producción de un antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA) y un receptor señuelo de IL-1 (IL-1RII), los cuales actúan para inhibir la señalización del receptor de IL-1. Los macrófagos M2 también producen la citocina antiinflamatoria IL-10 y TGF- $\beta$ , que tiene efectos pleiotrópicos en la cicatrización de heridas. La respuesta a los helmintos genera anticuerpos IgE, inducidos por células TFH productoras de

IL-4 que se desarrollan en conjunto con las células TH2 ( fig. 11.14). La IgE se une a los receptores Fcε expresados por mastocitos, eosinófilos y basófilos, lo que los prepara para el reconocimiento y activación específicos de antígenos. Las respuestas adaptativas de tipo 2 también promueven la producción de IgG1, que es reconocida por los macrófagos y los involucra en la respuesta de tipo 2. La IL-4 producida por las células TH2 y la IL-13 producida tanto por las células TH2 como por las ILC pueden inducir la diferenciación de macrófagos activados alternativamente (también llamados macrófagos M2). A diferencia de los macrófagos M1 activados clásicamente, que adquieren nuevas funciones después de la interacción con las células TH1 y son potentes activadores de la inflamación ( fig. 11.11), los macrófagos M2 participan en la destrucción y expulsión de gusanos y también pueden promover la remodelación y reparación

de tejidos (fig. 11.15). De hecho, parece haber subconjuntos de macrófagos M2 que están especializados en acciones antihelmínticas o en la reparación de tejidos. En cualquier caso, una diferencia importante entre los macrófagos M1 y M2 es su diferente metabolismo de la arginina para producir productos antipatógenos. Mientras que los macrófagos M1 expresan óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), que produce el potente microbicida intracelular óxido nítrico (NO) , los macrófagos M2 expresan arginasa-1, que produce ornitina y prolina a partir de arginina. Junto con otros factores, la ornitina aumenta la contractilidad del músculo liso de la mucosa y promueve la remodelación y reparación del tejido ( fig. 11.15). A través de un mecanismo que no está claro, también se ha descubierto que la ornitina es directamente tóxica para las larvas de ciertos helmintos recubiertas de IgG.

Debido a que los helmintos que han invadido los tejidos son demasiado grandes para ser ingeridos por los macrófagos, la liberación dirigida de mediadores tóxicos directamente sobre el gusano mediante citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) permite que los macrófagos, así como los eosinófilos (que se analizan en breve), ataquen estos grandes patógenos extracelulares.

Los macrófagos activados por las células TH2 también parecen ser importantes para proteger contra los gusanos invasores y reparar el daño tisular causado cuando los gusanos migran a través de los tejidos del huésped. Estas funciones de "reparación de tejidos" de los macrófagos M2 dependen de factores secretados importantes en la remodelación de tejidos e incluyen la estimulación de la producción de colágeno, cuya formación requiere

prolina generada por la actividad de la arginasa-1. Además, los macrófagos activados por TH2 también pueden inducir la formación de granulomas que atrapan las larvas de gusanos en los tejidos. En este sentido, la activación de macrófagos específicos de antígeno por parte de las células TH2 tiene una función no redundante en las respuestas de tipo 2. Aunque las células ILC2 y las células efectoras innatas pueden promover la activación de los macrófagos M2 a través de la IL-13, parecen ser incapaces de mantener esta respuesta, al menos en parte porque son sésiles e incapaces de acoplarse y administrar directamente citocinas a los macrófagos portadores de antígenos a través de las células. Por lo tanto, en varios modelos de infección por gusanos, las respuestas antihelmínticas están considerablemente alteradas en ratones con deficiencia de Rag o de células T, lo que demuestra que la

activación alternativa sostenida y óptima de los macrófagos requiere células TH2. La IL-5 producida por las células TH2 y las células ILC2 recluta y activa eosinófilos (fig. 11.14), que tienen efectos tóxicos directos sobre los gusanos mediante la liberación de moléculas citotóxicas almacenadas en sus gránulos secretores, como la proteína básica principal (MBP). Además de los receptores Fc $\epsilon$  que los preparan para la desgranulación a través de la IgE unida, los eosinófilos poseen receptores Fc para IgG e IgA y pueden mediar ADCC contra parásitos recubiertos de IgG e IgA . También expresan el receptor Fc $\alpha$  (CD89) y se desgranulan en respuesta a la estimulación de la IgA secretora. La IL-3 y la IL-9 producidas por las células TH2 en las mucosas reclutan, expanden y activan una población especializada de mastocitos conocidos como mastocitos de la mucosa (fig.

11.14). Las citoquinas innatas IL-25 e IL-33 también activan los mastocitos de la mucosa en una respuesta temprana a los helmintos. Los mastocitos de la mucosa se diferencian de sus homólogos de otros tejidos por tener sólo una pequeña cantidad de receptores de IgE y producir muy poca histamina. Cuando se activan por citocinas o por la unión de antígenos del gusano a la IgE unida al receptor, los mastocitos de la mucosa liberan grandes cantidades de mediadores inflamatorios preformados que se almacenan en gránulos secretorios: prostaglandinas, leucotrienos y varias proteasas, incluida la proteasa de los mastocitos de la mucosa (MMCP), que puede degradar las uniones estrechas epiteliales para aumentar la permeabilidad epitelial y permitir el flujo de líquido hacia la luz de la mucosa. Juntos, los mediadores derivados de los mastocitos aumentan la permeabilidad vascular y epitelial, aumentan la motilidad intestinal,

estimulan la producción de moco por las células caliciformes e inducen el reclutamiento de leucocitos, todo lo cual contribuye a la respuesta de "llorar y barrer" que ayuda a expulsar parásitos del huésped.

Sección 3-11. Células TH17 coordinan las respuestas de tipo 3 para mejorar la eliminación de bacterias y hongos extracelulares.

El subconjunto de células T efectoras generadas en respuesta a la infección por bacterias y hongos extracelulares es TH17, llamado así debido a su producción única de IL-17 entre los subconjuntos de células T CD4. En la homeostasis, las células TH17 se despliegan casi exclusivamente en la mucosa intestinal, donde contribuyen a la relación mutualista entre el huésped y el microbiota intestinal, que está compuesta por bacterias extracelulares y algunos hongos. Sin embargo, también

son fundamentales para la defensa contra bacterias y hongos extracelulares patógenos que invaden los sitios de la barrera, así como componentes de la microbiota normal que pueden ingresar al huésped cuando la función de la barrera epitelial se ve comprometida, ya sea como resultado de un traumatismo o una infección patógena. En estos entornos, una función principal de las células TH17 es la orquestación de respuestas de tipo 3, en las que los neutrófilos son la principal célula efectora innata. El desarrollo de las células TH17 está guiado por las acciones combinadas del TGF- $\beta$  y las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-1 e IL-23 .

En el intestino de los ratones, estas citocinas son producidas preferentemente por células cDC2 que reconocen los PAMP producidos por bacterias extracelulares, como la

flagelina, que es reconocida por el TLR-5, o los PAMP producidos por hongos, como los polímeros de  $\beta$ -glucano de la glucosa expresados por levaduras y hongos reconocidos por Dectin-1.

En cuanto a las células TH1 y TH2, la salida de las células TH17 de los tejidos linfoides secundarios se asocia con una expresión alterada de quimiocinas: principalmente la inducción de CCR6, cuyo ligando (CCL20) es producido por las células epiteliales activadas en los tejidos mucosos y la piel, y por las propias células TH17 y las células ILC3 (fig. 11.16; y véase la figura 11.5). También al igual que las células TH1 y TH2, las células TH17 preparadas en tejidos linfoides secundarios pueden requerir señales de maduración adicionales dentro de los tejidos inflamados en los que se reclutan para una función efectora completa (por ejemplo, IL-23).

La Fig. 11.16 ilustra la respuesta inmunitaria a las bacterias extracelulares y algunos hongos que está coordinada por las células TH17 activadas. Las células TH17 activadas por macrófagos portadores de antígenos y células dendríticas en los tejidos de barrera (por ejemplo, mucosas intestinales o respiratorias, tracto urogenital y piel) producen citoquinas que activan las células epiteliales y estromales locales para coordinar la respuesta inmune a las bacterias extracelulares y algunos tipos de hongos. Las células TH17 son estimuladas para liberar IL-17A e IL-17F cuando son activadas por un antígeno en los sitios de infección (ver

Fig. 11.16). Un efecto principal de estas citoquinas es la mayor producción y reclutamiento de neutrófilos. El receptor de IL-17A e IL-17F se expresa ampliamente en células como fibroblastos, células epiteliales y queratinocitos. La IL-17 induce a estas

células a secretar varias citocinas, incluida la IL-6, que puede amplificar y mantener la respuesta TH17, y el factor hematopoiético estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), que aumenta la producción de neutrófilos en la médula ósea. La IL-17 también estimula la producción de quimiocinas CXCL8 y CXCL2, cuyos receptores (CXCR1 y CXCR2) son expresados principalmente por los neutrófilos (v. fig. 11.8). Por tanto, una acción importante de la IL-17 en los sitios de infección es inducir a las células locales a secretar citocinas y quimiocinas que atraen a los neutrófilos, una función compartida con las células ILC3. Las células TH17 también producen IL-22, un miembro de la familia IL-10 que actúa en cooperación con IL-17 para inducir la expresión de proteínas antimicrobianas por parte de las células epiteliales ( fig. 11.16). Estos incluyen las  $\beta$ -defensinas y las lectinas de tipo C,

Reg3 $\beta$  y Reg3 $\gamma$ , todas las cuales pueden matar bacterias directamente. IL-22 e IL-17 también pueden inducir a las células epiteliales a producir proteínas de unión a metales que son bacteriostáticas y fungistáticas. La lipocalina-2 limita la disponibilidad de hierro para los patógenos bacterianos; S100A8 y S100A9 son dos péptidos antimicrobianos que se heterodimerizan para formar la proteína antimicrobiana calprotectina, que secuestra el zinc y el manganeso de los microbios. Muchos de estos agentes antimicrobianos también son producidos por neutrófilos reclutados en el sitio de la infección; Se ha informado que la calprotectina compone hasta un tercio de la proteína citosólica de los neutrófilos. La IL-22 también estimula la proliferación y la eliminación de células epiteliales como mecanismo para privar a las bacterias y hongos de un "punto de apoyo" para la colonización en las superficies

epiteliales. Mientras que las células ILC3 en los tejidos de barrera responden rápidamente a los patógenos para producir IL-22, se ha demostrado que las células TH17 específicas de patógenos amplifican y mantienen la producción de IL-22 en los sitios de infección. Al igual que en las respuestas de tipo 1 y 2, la integración de células efectoras innatas y adaptativas en la respuesta de tipo 3 está mediada en gran parte por la producción de anticuerpos específicos de patógenos que opsonizan a bacterias y hongos extracelulares para su destrucción por neutrófilos, macrófagos y complemento.

Las células TFH que se desarrollan de manera coordinada con las células TH17 promueven la producción de anticuerpos IgG e IgA de alta afinidad por parte de las células plasmáticas que pueden expresar CCR6 y, por lo tanto, localizarse en sitios de respuestas de tipo 3 en los tejidos de barrera, donde

pueden armar a los neutrófilos y macrófagos en el sitio. Los anticuerpos son fundamentales para la eliminación de infecciones primarias por bacterias extracelulares comunes que provocan respuestas de tipo 3, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*.

Sección 3-12 .Las células T efectoras continúan respondiendo a señales de maduración y mantenimiento mientras llevan a cabo sus funciones efectoras en los tejidos diana.

El compromiso de las células T CD4 con distintos linajes de células efectoras se produce en los tejidos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos. Sin embargo, las actividades efectoras de estas células no están definidas simplemente por las señales recibidas en los tejidos linfoides. Cada vez hay más evidencia que indica que al menos algunas actividades de las células

T CD4 efectoras (y quizás también su mantenimiento en los tejidos inflamados) dependen de las señales que reciben una vez que ingresan a los sitios de infección. En vista del potencial de cada uno de los subconjuntos de efectores para causar enfermedades inmunomediadas, este requisito probablemente refleja la necesidad de puntos de control tisulares que proporcionen una regulación continua de las funciones de las células T efectoras para minimizar el riesgo de alergia o autoinmunidad. Como hemos visto, el compromiso de las células T vírgenes para convertirse en células TH1, TH2 o TH17 se desencadena mediante cebado antigénico en el contexto de diferentes citocinas inductivas: IFN- $\alpha/\beta$  o IFN- $\gamma$ ; IL-4; o TGF- $\beta$  e IL-6, respectivamente. Sin embargo, estas condiciones iniciales parecen insuficientes para generar respuestas completas o plenamente efectivas. Para

completar la diferenciación efectora, cada subconjunto de células T también requiere la estimulación de otra citocina: IL-12 en el caso de las células TH1; IL-23 en el caso de las células TH17; y probablemente TSLP en el caso de las células TH2. Tenga en cuenta que cada una de estas citocinas también desempeña un papel en la activación del subconjunto de ILC correspondiente. Como se discutirá en la Sección 3-13, cada una de estas citocinas activadoras del factor de transcripción STAT también puede actuar en conjunto con una citocina proinflamatoria activadora de NF $\kappa$ B (por ejemplo, IL-18 para células TH1 o IL-1 para células TH17) para inducir algunas funciones de su célula T efectora objetivo.

En la Fig. 11.17 se ilustra que las citoquinas IL-12 e IL-23 tienen un componente en común, al igual que sus receptores. Las citoquinas

heterodiméricas IL-12 e IL-23 contienen la subunidad p40, y los receptores para IL-12 e IL-23 tienen en común la subunidad IL-12R $\beta$ 1, que se une a la subunidad p40. La señalización de IL-12 activa principalmente el activador transcripcional STAT4, que aumenta la producción de IFN- $\gamma$ . IL-23 activa principalmente STAT3, pero también activa débilmente STAT4. Ambas citoquinas aumentan la actividad y/o proliferación de los subconjuntos de células T CD4<sup>+</sup> que expresan receptores para ellas; Las células TH1 expresan IL-12R y las células TH17 expresan principalmente IL-23R, pero también pueden expresar niveles bajos de IL-12R. Los ratones con deficiencia de p40 carecen de expresión de ambas citoquinas y manifiestan defectos inmunológicos como resultado de deficiencias en las actividades de TH1 y TH17. En el caso de las células TH1 y

TH17, las citoquinas IL-12 e IL-23 están estrechamente relacionadas en estructura; cada uno es un heterodímero y tienen una subunidad en común (fig. 11.17).

La IL-12 está compuesta por una subunidad p40 (IL-12p40) y una subunidad p35 (IL-12p35), mientras que la IL-23 tiene la subunidad p40 (IL-12p40) y una subunidad p19 (IL-23p19) única. Las células TH1 expresan el receptor de IL-12; Las células TH17 expresan el receptor de IL-23. Como se analizará más adelante (Sección 3-14), las células TH17 también pueden expresar niveles bajos del receptor de IL-12, lo que tiene implicaciones importantes para su diferenciación terminal. En cuanto a los ligandos, también están relacionados los receptores de IL-12 e IL-23. Tienen una subunidad común, IL-12R $\beta$ 1, que es expresada por células T vírgenes y se une a la subunidad IL-12p40 compartida

de IL-12 e IL-23. Al recibir señales de citoquinas diferenciadoras, las células TH1 en desarrollo sintetizan IL-12R $\beta$ 2, el componente inducible del heterodímero del receptor de IL-12 maduro, que se une a la subunidad IL-12p35 de IL-12; Las células TH17 sintetizan IL-23R, el componente inducible del receptor de IL-23 maduro, que se une a IL-23p19. IL-12 e IL-23 desempeñan papeles importantes en la maduración y actividades funcionales de las células TH1 y TH17, respectivamente. Como muchas otras citocinas, ambas actúan a través de la vía de señalización intracelular JAK-STAT . La señalización de IL-23 activa principalmente el activador transcripcional intracelular STAT3, pero también activa débilmente STAT4. Por el contrario, la IL-12 activa fuertemente STAT4, con una activación mínima de STAT3. IL-23 no inicia el compromiso de las células T CD4<sup>+</sup> vírgenes para convertirse en células TH17, pero sí

estimula su expansión y contribuye a su mantenimiento y a sus actividades efectoras completas. Muchas respuestas in vivo que dependen de la IL-17 disminuyen en ausencia de la IL-23. Por ejemplo, los ratones que carecen de la subunidad p19 específica de IL-23 muestran una producción disminuida de IL-17A e IL-17F en el pulmón después de la infección por *Klebsiella pneumoniae*. Si bien la IL-12 contribuye al desarrollo temprano de las células TH1, también parece contribuir a la actividad efectora de las células TH1 comprometidas en los sitios de infección. Los estudios de dos patógenos diferentes han demostrado que la diferenciación inicial de las células TH1 no es suficiente para la protección y que pueden ser necesarias señales continuas. Los ratones con deficiencia de IL-12p40 pueden resistir la infección inicial por *Toxoplasma gondii* siempre que se administre IL-12 de forma continua. Si se administra IL-12 durante

las primeras 2 semanas de la infección, los ratones con deficiencia de p40 sobreviven a la infección inicial y establecen una infección crónica latente caracterizada por quistes que contienen el patógeno. Sin embargo, cuando se detiene la administración de IL-12, estos ratones reactivan gradualmente los quistes latentes y los animales finalmente mueren de encefalitis toxoplásmica. La producción de IFN- $\gamma$  por parte de las células T específicas de patógenos disminuye en ausencia de IL-12, pero puede restablecerse mediante la administración de IL-12. De manera similar, la transferencia adoptiva de células TH1 diferenciadas de ratones curados de *Leishmania major* protege a los ratones con deficiencia de Rag infectados por *L. major*, pero no puede proteger a los ratones con deficiencia de IL-12p40 (fig. 11.18). En conjunto, estos experimentos indican que las células TH1 continúan respondiendo a señales

después de su preparación inicial y que es posible que se necesite IL-12 continua para mantener la eficacia de las células TH1 diferenciadas contra al menos algunos patógenos.

Las células TH2 también parecen recibir señales de citoquinas que son importantes para su función efectora completa y/o mantenimiento en tejidos inflamados. Aunque aún no se han definido los detalles de sus funciones específicas, TSLP, IL-33 e IL-25 han sido implicadas en la maduración tardía de las células TH2 después de su entrada en sitios de inflamación tipo 2. También se ha demostrado que TSLP, cuyo receptor se expresa en células T CD4 vírgenes, puede promover la diferenciación de un subconjunto de células TH2 que expresan IL-15, IL-5 e IL-9 sin IL-4, aumentando la posibilidad de que en condiciones de alta producción de TSLP, la diferenciación de las células TH2 se

vea favorecida a expensas de las células TFH tipo 2.

**Sección 3-13. Las células T efectoras pueden activarse para liberar citocinas independientemente del reconocimiento de antígenos.**

La Fig. 11.19 ilustra que las células T efectoras pueden activarse para liberar citocinas independientemente del reconocimiento del antígeno. De manera análoga a las ILC, las células T efectoras pueden estimularse para que produzcan citocinas efectoras independientemente de la señalización del receptor de células T mediante las acciones coordinadas de pares de citocinas. Un paradigma central en la inmunidad adaptativa es el requisito de que los receptores afines de los linfocitos vírgenes reconozcan el antígeno para inducir su diferenciación en células

efectoras maduras. Sin embargo, las células T efectoras también adquieren la capacidad de ser activadas por pares de citocinas, independientemente del reconocimiento del antígeno por parte de su receptor específico para antígenos de células T. Los pares de citoquinas que median esta función “no afín” de las células efectoras diferenciadas parecen ser los mismos que activan el subconjunto de ILC que es paralelo a cada subconjunto de células T (fig. 11.19). Y en cada caso, el par de citoquinas estimulantes incluye una citocina que activa un receptor que envía señales a través de un factor de transcripción STAT y otra que activa un receptor que envía señales a través de NFκB, generalmente un miembro de la familia de receptores de IL-1. Por tanto, tanto para las células TH1 como para las células ILC1, la estimulación por IL-12 (STAT4) más IL-18 induce la producción de IFN-γ. De

manera similar, la estimulación de las células TH2 e ILC2 por TSLP (STAT5) más IL-25 o IL-33 produce IL-5 e IL-13. Las células TH2, al igual que las células ILC2, también expresan el receptor CRTH2 para la prostaglandina D2 (PGD2) y pueden inducirse a expresar sus citoquinas efectoras mediante activación coordinada con PGD2 más IL-33. Finalmente, tanto las células TH17 como las ILC3 producen IL-17 e IL-22 cuando son estimuladas por IL-23 (STAT3) más IL-1. De esta manera, las células T CD4+ efectoras maduras pueden adquirir propiedades funcionales innatas que les permiten amplificar diferentes tipos de respuestas inmunes sin el requisito de reconocimiento de antígenos. Tenga en cuenta que en el caso de las células tipo 1 y tipo 3, el miembro de la familia IL-1 implicado (IL-18 e IL-1, respectivamente) se produce mediante la activación del inflammasoma en las células mieloides. Por el contrario, la IL-33, que activa las

respuestas de tipo 2, es inactivada por el inflammasoma, lo que indica otra base para la contrarregulación entre las respuestas inmunes de tipo 2 y tipo 1 o 3 y sugiere que la IL-33 favorece la reparación de tejidos. Aunque el papel preciso de la activación no afín de las células T efectoras por las citoquinas no está claramente definido, puede proporcionar un mecanismo para aumentar la función de las células T efectoras durante la inflamación tisular activa en las respuestas primarias. También puede ser un medio por el cual las células T de memoria residentes en los tejidos que permanecen en tejidos no linfoides después de la eliminación del patógeno en una respuesta primaria podrían reclutarse rápidamente en respuestas de recuerdo o memoria de una manera independiente del antígeno (consulte la Sección 3-20), esencialmente cumpliendo funciones innatas similares a las ILC.

**Sección 3-14 Las células T CD4 efectoras demuestran plasticidad y cooperatividad que permiten la adaptación durante las respuestas antipatógenas.**

Hasta ahora hemos analizado subconjuntos de células T CD4<sup>+</sup> efectoras como si fueran intrínsecamente estables, de modo que su fenotipo funcional no cambia después de su desarrollo. De manera similar, hemos discutido los diferentes tipos de inmunidad como si fueran unimodales; es decir, sólo se recluta un tipo de respuesta para eliminar un patógeno determinado. Aunque esto suele ser así, no siempre es así. Así como los patógenos pueden modificar sus tácticas para evadir la destrucción, las células T efectoras provocadas también pueden adaptarse para eliminar estos patógenos. La adaptación puede ocurrir mediante la flexibilidad en la programación de las

células T individuales, conocida como plasticidad de las células T, en la que las células T efectoras pueden realizar la transición a diferentes fenotipos de citocinas dependiendo de los cambios en el entorno inflamatorio local. También puede ocurrir como resultado de la cooperación entre diferentes subconjuntos de células T. La plasticidad se aplica a células del mismo origen clonal y, por tanto, de idéntica especificidad antigénica, mientras que la cooperación se aplica a células que se desarrollan a partir de diferentes precursores clonales y se dirigen a diferentes antígenos, generalmente en diferentes etapas de una infección.

En la Fig. 11.20 ilustra la plasticidad de los subconjuntos de células T CD4+. Existe una jerarquía de estabilidad de las células T CD4 efectoras y reguladoras. Las células T CD4+ vírgenes son multipotentes, mientras que las células

TH1 y TH2 parecen ser relativamente estables o en un "estado fundamental"; es decir, son muy resistentes a la transición a otros fenotipos de células efectoras. Las células T reguladoras periféricas (pTreg) y las células TH17 son menos estables y pueden pasar a otros subconjuntos, dependiendo de las citocinas predominantes. Cuando IL-6 e IL-1 están presentes, las células pTreg pueden pasar o "transdiferenciarse" a células TH17, o cuando IL-12 está en su presencia, pueden convertirse en células TH1. Las células TH17 sobre las que actúa IL-12 pueden pasar a células TH1. En particular, la transdiferenciación de células pTreg en células TH17 o de células TH17 en células TH1 parece ser unidireccional o irreversible. Las células TH2 en desarrollo (izquierda) reprimen la expresión del componente inducible del receptor de IL-12 (IL-12R $\beta$ ) y no responden a la IL-12; Los subconjuntos pTreg, TH17 y TH1 (derecha) siguen

respondiendo a la IL-12. Aunque se ha demostrado experimentalmente cierto grado de plasticidad para cada uno de los principales subconjuntos efectores de células TCD4+, parece ser más prevalente en las respuestas de tipo 3. Es común que las células TH17 se desvíen o sean “reprogramadas” en células de tipo TH1, proceso conocido como transdiferenciación (fig. 11.20). La transdiferenciación se descubrió utilizando ratones indicadores de citoquinas, en los que las células TH17 que expresan IL-17F se pudieron identificar y aislar en función de su expresión de una molécula indicadora asociada a células controlada por el gen *Il17f*. Cuando las células TH17 aisladas utilizando el indicador se reestimularon en presencia de la citoquina IL-12 polarizante de TH1, su progenie perdió rápidamente la expresión de IL-17 y adquirió la expresión de IFN- $\gamma$ . Además, la reestimulación repetitiva de las células

TH17 con la citoquina IL-23 del linaje TH17 podría conducir a un subconjunto de progenie que también adquirió características de las células TH1. En ambos casos, la transdiferenciación de células TH17 en células TH1 requirió la expresión del factor de transcripción Tbet asociado a TH1 y la pérdida del factor de transcripción ROR $\gamma$ t asociado a TH17, los cuales dependían de la activación de STAT4 por la IL-12 y la IL-23. Por lo tanto, las células TH17 deficientes para Tbet o STAT4 no lograron transdiferenciarse en células TH1; es decir, perdieron su “plasticidad de células TH17” intrínseca. Estudios recientes han sugerido que las ILC de tipo 3 también pueden sufrir una transición de ILC3 a ILC1, aunque esto ha sido difícil de probar experimentalmente. Un ejemplo de la importancia de la plasticidad de las células T efectoras y la cooperatividad entre subconjuntos se encuentra en la

protección del huésped contra patógenos bacterianos intracelulares facultativos, como *Salmonella*, que, a diferencia de las bacterias extracelulares obligadas, también han desarrollado mecanismos para sobrevivir dentro de los macrófagos que no son activados por IFN- $\gamma$ .

Al comienzo de la infección, *Salmonella* puede colonizar el epitelio intestinal de manera similar a otros patógenos entéricos gramnegativos. Durante este período, domina una respuesta TH17, lo que resulta en una fuerte afluencia de neutrófilos inducida por IL-17 e IL-22 que fagocitan bacterias extracelulares y la liberación de proteínas antimicrobianas que restringen el crecimiento bacteriano en la luz intestinal. Durante esta fase intestinal de la infección, gran parte de la respuesta de las células T parece estar dirigida contra epítomos antigénicos dentro de las flagelinas bacterianas, que son potentes activadores de TLR-5. La

activación de este sensor innato promueve la expresión de IL-23 por parte de las células cDC2 en el intestino, induciendo así una respuesta inmune tipo 3. Las células TH1 específicas de flagelina también emergen durante la fase intestinal temprana de la infección y pueden surgir de precursores de células TH17 como resultado de la plasticidad. Para escapar de la destrucción por macrófagos activados para la destrucción intracelular por estas células TH1 'ex-TH17', *Salmonella* simultáneamente regula negativamente la expresión de flagelina y comienza a sintetizar nuevas proteínas, como SseI y SseJ, que suprimen la destrucción intracelular dentro de los macrófagos. Esto permite a *Salmonella* evadir la detección por parte de las células T específicas de flagelina y utilizar el macrófago huésped como refugio seguro para protegerlo de la muerte extracelular, al menos temporalmente, a

medida que la infección se propaga sistémicamente. Durante la fase sistémica de la infección, la respuesta de las células T cambia para centrarse en aquellos antígenos que permiten el estilo de vida intracelular del patógeno. Algunos de estos antígenos recién expresados parecen activar sensores citosólicos dentro de las células cDC1, que producen IL-12 para activar las células TH1 específicas del patógeno y una respuesta de tipo 1. El patógeno ahora puede eliminarse mediante la activación de macrófagos inducida por TH1 dirigida contra estos antígenos recién expresados. Debido a que la respuesta antipatógena ahora incluye inmunidad tipo 3 y tipo 1 a diferentes conjuntos de antígenos que la bacteria requiere para su estilo de vida extracelular e intracelular, *Salmonella* se ve privada de un nicho para su supervivencia y es eliminada del huésped.

Sección 3-15 La integración de la inmunidad mediada por células y anticuerpos es fundamental para la protección contra muchos tipos de patógenos.

El tipo de respuesta efectora necesaria para la protección del huésped depende de la estrategia infecciosa y el estilo de vida del patógeno. Para la integración de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa en cada módulo inmunológico es fundamental la producción de anticuerpos de cambio de clase específicos de patógenos. Los anticuerpos pueden funcionar directamente para neutralizar patógenos y/o sus toxinas y pueden activar acciones microbidas de la vía del complemento. También pueden actuar indirectamente potenciando la captación y destrucción de patógenos por los fagocitos en las respuestas de tipo 1 y 3

o armando a las células efectoras del sistema inmunitario innato para dirigir su desgranulación en el contexto de las respuestas de tipo 2 (fig. 11.21 y Secciones 3-6 a 3-11). Aunque las señales que controlan el destino del desarrollo de las células TFH aún no se han caracterizado completamente, parece haber una superposición con las señales que controlan el desarrollo de cada subconjunto de células T CD4<sup>+</sup> efectoras no TFH. En consecuencia, muchas de las mismas citocinas específicas de subconjunto producidas por células T CD4 efectoras no TFH para modular las acciones antimicrobianas de diferentes células efectoras innatas son producidas por células TFH para dirigir el cambio de clase de células B a isotipos de anticuerpos específicos que se dirigen a las mismas células innatas efectoras. Por lo tanto, mientras que la IL-21 producida por la mayoría de las células TFH induce el cambio de clase a IgG1,

un componente de cada uno de los tipos de respuesta inmune auxiliar (por ejemplo, los tipos 1, 2 y 3), la IL-4 producida por las células TFH en el tipo 2 se requieren para el cambio de clase a IgE, y el IFN- $\gamma$  producido por las células TFH tipo 1 promueve el cambio de clase a IgG2 (ratón) o IgG3 (humano) mientras reprime el cambio de clase a IgE. La diferenciación coordinada de TFH con células T CD4<sup>+</sup> efectoras no TFH da como resultado isotipos de anticuerpos que se corresponden adecuadamente con los tipos de células efectoras innatas que dominan cada tipo de infección para mejorar sus funciones.

En la Fig. 11.21 se ilustra que las células efectoras innatas de cada módulo inmunitario están armadas con diferentes isotipos de anticuerpos según el patrón de receptores Fc que expresan. El direccionamiento de isotipos de anticuerpos específicos a diferentes

células efectoras innatas está determinado por el patrón de receptores Fc (FcR) que expresan (fig. 11.21).

De esta manera, diferentes isotipos de anticuerpos activan preferentemente diferentes células efectoras innatas. La afinidad del FcR por cada región Fc de inmunoglobulina que reconoce dicta si el receptor se une al anticuerpo libre o requiere la unión previa del anticuerpo al antígeno multivalente. Para la mayoría de los FcR, la afinidad de unión por las regiones Fc es tal que el anticuerpo sólo se une en conjunto. Para los FcR de alta afinidad, como el Fc $\epsilon$ RI, el anticuerpo libre puede unirse y convertirse, en esencia, en un receptor específico de antígeno que acopla el reconocimiento del antígeno (a través del anticuerpo) a la señalización del receptor Fc. Independientemente del modo de unión del isotipo del anticuerpo, la señalización de FcR requiere reticulación mediante antígeno multivalente y, en el

caso de FcR acoplados a ITAM, activa la célula efectora innata. En el caso de células efectoras innatas fagocíticas, como macrófagos o neutrófilos, los isotipos opsonizantes de IgG producidos en respuestas de tipo 1 o 3 promueven la fagocitosis y la destrucción de patógenos decorados con anticuerpos mediante la activación de receptores Fcγ (por ejemplo, FcγRI o FcγRIIA). Esto permite que los fagocitos se dirijan a bacterias extracelulares o bacterias intracelulares a medida que se mueven de una célula a otra, y puede ser particularmente importante para eliminar una pequeña cantidad de bacterias restantes hacia el final de la respuesta antipatógena. Los anticuerpos opsonizantes y fijadores del complemento son fundamentales para la eliminación de muchas bacterias extracelulares encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*,

*Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, que evaden la activación de vías alternativas y la captación por los fagocitos. La unión de IgG1 a los mismos receptores Fc de los eosinófilos induce la liberación dirigida de gránulos eosinófilos sobre parásitos decorados con IgG1 en lugar de fagocitosis. La IgE, que se une con alta afinidad por FcεRI expresada en basófilos y mastocitos o por FcεRII en eosinófilos, es inducida únicamente por células TFH tipo 2 que producen IL-4 y reconoce antígenos libres o asociados a patógenos para estimular liberación del mediador de estas células efectoras innatas. De manera similar, la IL-5 producida por las células TFH tipo 2 induce IgA, que se une a FcαRI en los eosinófilos. Por lo tanto, los isotipos de anticuerpos inducidos en el contexto de una respuesta de tipo 2 son críticos para la amplificación y el enfoque de la respuesta antiparasitaria

por parte de células efectoras innatas no fagocíticas. Los isotipos de anticuerpos específicos también son importantes en la defensa contra muchos de los patógenos intracelulares que provocan una respuesta inmune citotóxica, particularmente los virus. A pesar de la capacidad de los CTL para matar directamente las células infectadas (y la incapacidad de las células T CD8+ para ayudar a las células B), los anticuerpos IgG o IgA específicos de patógenos de alta afinidad generalmente se generan en las respuestas de los CTL. Esto está mediado por células TFH que se diferencian en paralelo con las células T CD8+ efectoras. Aunque la generación de anticuerpos de cambio de clase generalmente va por detrás de la de los CTL (y en algunas infecciones virales la infección inicial puede eliminarse sin una respuesta de anticuerpos), el papel de los anticuerpos en la eliminación viral es fundamental para la defensa del

huésped contra algunos virus (por ejemplo, el virus Ébola). La IgG1 y la IgG3 producidas en el contexto de respuestas citotóxicas y de tipo 1 también preparan a las células NK para ADCC a través de FcγRIII (CD16). De esta manera, los antígenos derivados de virus patógenos que se expresan en la superficie de las células infectadas pueden atacar a las células para matarlas mediante un mecanismo dependiente de anticuerpos. Se ha demostrado que la ADCC mediada por células NK contribuye a la defensa del huésped contra varias infecciones virales y bacterianas intracelulares, incluidas la influenza y Salmonella.

Sección 3-16 .La resolución de una infección se acompaña de la muerte de la mayoría de las células T efectoras y la persistencia de una pequeña cantidad de células T de memoria de larga duración.

Cuando un patógeno es eliminado mediante una respuesta inmune, también lo son los antígenos específicos del patógeno que impulsan la expansión clonal y la diferenciación de las células T efectoras. En ausencia de antígeno, y como consecuencia de su pérdida, la mayoría de las células T efectoras sufren muerte celular apoptótica, eliminándose del repertorio de células T .

En ratones, más del 90% de las células T expandidas clonalmente mueren tras la eliminación de un antígeno específico. Como veremos más adelante, las células que persisten después de esta "contracción clonal" son células T de memoria. Aunque los detalles de los mecanismos que resultan en la contracción clonal de las células T efectoras aún no se conocen completamente, parece deberse, al menos en parte, a la pérdida de señales de supervivencia que se producen mediante la estimulación antigénica

continua y/o la señalización de citocinas. Una señal que contribuye la estimulación del receptor de células T (TCR) es la producción de IL-2, que se pierde con la pérdida de antígeno. Además, la expresión del componente de alta afinidad del receptor de IL-2 (IL-2R $\alpha$  o CD25) mediante la señalización de TCR es transitoria, de modo que se requiere un reconocimiento continuo del antígeno para una señalización eficaz de la IL-2. Una consecuencia de la señalización de IL-2 es la expresión del factor de supervivencia antiapoptótico Bcl-2, que previene la activación de la vía intrínseca (o mitocondrial) de la apoptosis que conduce al ensamblaje del apoptosoma . Por lo tanto, la pérdida de producción de IL-2 y/o la pérdida de CD25 dan como resultado una regulación negativa de Bcl-2 y una mayor susceptibilidad a la muerte apoptótica intrínseca. Además, la mayoría de las células T vírgenes pierden

la expresión del componente específico del receptor de IL-7, IL-7R $\alpha$  (CD127), poco después de la activación. Al igual que la señalización de IL-2, la señalización de IL-7 activa STAT5, que promueve la expresión de Bcl-2. Por lo tanto, como la señalización de IL-2 se pierde con la disminución del antígeno, las células T efectoras no pueden ser “rescatadas” por la señalización de IL-7 y pueden sufrir activación de la vía intrínseca de la apoptosis. Sin embargo, otras vías deben ser importantes, ya que los ratones con deficiencia de IL-2R $\beta$  también experimentan expansión y contracción clonal, y los ratones con expresión forzada de IL-7R $\alpha$  no se rescatan de la contracción clonal. Un segundo mecanismo que puede contribuir a la muerte de las células T efectoras se activa mediante señalización a través de miembros de la superfamilia de receptores de TNF, como

Fas (CD95), que puede activar la vía extrínseca (o receptor de muerte) de la apoptosis . El acoplamiento de la señalización de Fas a la vía de la apoptosis es inhibido por la proteína inhibidora celular similar a la caspasa 8 (c-FLIP), que es inducida por la señalización de TCR. A medida que se pierde la señalización de TCR, la expresión de c-FLIP disminuye y la señalización de Fas ahora puede acoplarse al complejo de señalización inductor de muerte (DISC), lo que da como resultado la apoptosis inducida por el ligando de Fas (FasL). Las mutaciones con pérdida de función en Fas o FasL conducen a una mayor supervivencia de los linfocitos y son una de las causas de la enfermedad, el síndrome linfoproliferativo autoinmune o ALPS . La contribución relativa de las vías apoptóticas intrínsecas y extrínsecas a la pérdida de células T efectoras parece depender del agente infeccioso, pero

parecen ser mecanismos complementarios, ya que los ratones con deficiencias específicas que se dirigen a una de estas dos vías tienen defectos más leves en las células T que los ratones con deficiencias de ambos. Independientemente de la vía apoptótica inducida, las células T moribundas son rápidamente eliminadas por fagocitos que reconocen el lípido de membrana fosfatidilserina en su superficie. Este lípido normalmente se encuentra sólo en la superficie interna de la membrana plasmática, pero en las células apoptóticas se redistribuye rápidamente hacia la superficie externa, donde puede ser reconocido por receptores específicos en muchas células. Por lo tanto, no sólo se elimina el patógeno al final de la infección, sino que también se eliminan la mayoría de las células T efectoras específicas del patógeno. Sin embargo, algunas de las células T efectoras específicas de patógenos

sobreviven y proporcionan la base para las respuestas de las células T de memoria, como se analizará en la siguiente parte del capítulo.

Resumen hasta aquí . Las células T CD4+ efectoras se desarrollan en respuesta a las respuestas inmunitarias innatas inducidas por patógenos, y posteriormente las amplifican y mantienen.

Los antígenos derivados de patógenos se transportan a órganos linfoides locales mediante células dendríticas migratorias o libremente en la linfa para ser absorbidos por las CD residentes en linfoides y se presentan a células T vírgenes específicas de antígeno que recirculan continuamente a través de los órganos linfoides. Aquí se produce el cebado de las células T y la diferenciación de las células T efectoras, y las células T efectoras abandonan el órgano linfoide para proporcionar

inmunidad mediada por células en los sitios de infección en los tejidos o permanecen en el órgano linfoide para participar en la inmunidad humoral activando células B que se unen a antígenos.

Se desarrollan distintos tipos de células T CD4<sup>+</sup> en respuesta a la infección por diferentes tipos de patógenos, y su desarrollo está influenciado en gran medida por las citoquinas producidas por las células sensoras innatas y las ILC que se activan temprano en la respuesta. Las células T CD4<sup>+</sup> efectoras sirven para amplificar y mejorar las respuestas innatas tempranas orquestadas por las ILC, mientras que las células TFH que se desarrollan en conjunto con cada subconjunto de células T efectoras dirigen la producción de anticuerpos de alta afinidad que arman a las células efectoras innatas para una mayor eliminación de patógenos.

Las respuestas TH1 promueven el desarrollo y la activación de macrófagos M1 clásicos para proteger contra patógenos intracelulares. Las respuestas TH2 están dirigidas contra infecciones por parásitos como los helmintos y promueven el desarrollo y la activación de macrófagos M2 alternativos y el reclutamiento de eosinófilos y basófilos en los sitios de infección.

Las células TH17 son fundamentales para la eliminación de bacterias y hongos extracelulares al orquestrar el reclutamiento sostenido de neutrófilos y la producción de péptidos antimicrobianos por parte de las células epiteliales de los tejidos de barrera, como los intestinos, los pulmones y la piel.

Las células T CD8<sup>+</sup> tienen un papel importante en la inmunidad protectora, especialmente en la protección del huésped contra infecciones por virus e infecciones intracelulares por *Listeria* y

otros patógenos microbianos que tienen medios especiales para ingresar al citoplasma de la célula huésped. Las respuestas primarias de las células T CD8+ a los patógenos generalmente requieren la ayuda de las células T CD4, pero pueden ocurrir en respuesta a algunos patógenos sin dicha ayuda. Los patrones de respuesta antipatogénica no son fijos y las células T efectoras conservan plasticidad para adaptar su respuesta a medida que los patógenos alteran su estrategia de supervivencia en respuesta a la presión del sistema inmunológico. Idealmente, la respuesta inmune adaptativa elimina el agente infeccioso, momento en el cual las poblaciones clonales expandidas de células T efectoras se contraen, reteniendo sólo pequeñas poblaciones de células de memoria de larga vida, que proporcionan al huésped un estado de inmunidad protectora contra la reinfección con el mismo patógeno.

Sección 3-19. Los orígenes del desarrollo de las células T de memoria son paralelos a los de las células T efectoras.

La caracterización de los números y funciones de las poblaciones de células T clonales habilitadas por la transferencia adoptiva y el uso de tetrámeros de MHC ha establecido que, si bien existe una heterogeneidad sustancial en la respuesta de las células T clonales, en comparación con sus precursores vírgenes, el número de las células T de memoria que persisten a largo plazo después de la eliminación del antígeno son aproximadamente de 10 a 100 veces mayores. Además, a nivel poblacional, las células T de memoria son más sensibles al antígeno, proliferan más rápida y vigorosamente en respuesta a la misma dosis de antígeno y muestran más rápidamente respuestas efectoras intensificadas (por ejemplo,

producción de IFN- $\gamma$ ) en comparación con sus ingenuos precursores de las células T de memoria. Por lo tanto, la progenie clonal de células T vírgenes que se convierten en células T de memoria de larga duración persiste en mayor número y con mayores capacidades funcionales. Como veremos en la siguiente sección, las células T de memoria también tienen una mayor gama de capacidades de vigilancia en comparación con las células T vírgenes; es decir, no se limitan a buscar antígenos en tejidos linfoides secundarios (consulte la sección 3-20). En conjunto, estas propiedades proporcionan una base para respuestas de células T clonales más rápidas y efectivas en desafíos secundarios y posteriores por el mismo antígeno. Ha sido difícil determinar los orígenes precisos de la pequeña fracción de células que persisten como células T de memoria a medida que disminuye la respuesta de las células T efectoras. A

pesar de los enfoques que permiten el seguimiento de poblaciones clonales durante el curso de la infección y después de su resolución, la naturaleza heterogénea de la respuesta clonal y la relativa rareza de las células de memoria de larga duración han dificultado la delimitación del desarrollo de las células T de memoria. Sin embargo, han ganado popularidad dos modelos generales para el desarrollo de células T de memoria (fig. 11.24). En un modelo, a menudo denominado modelo lineal de desarrollo de células de memoria, las células T de memoria surgen de las células T efectoras a medida que disminuye la respuesta inmune primaria. En un segundo modelo, a menudo denominado modelo de ramificación (o división asimétrica) de desarrollo de células de memoria, una célula T vírgen activada por antígeno da lugar a células hijas que se comprometen preferentemente con el programa de

células efectoras o de memoria. En ambos modelos, la mayoría de las células T efectoras generadas en una respuesta primaria mueren después de la respuesta primaria.

Dos tipos de células T de memoria pueden surgir de una respuesta primaria de células T, independientemente de sus orígenes: células T de memoria central (MTC) y células T de memoria efectoras (TEM). Las células de memoria central (MTC) expresan CD62L y CCR7 y recirculan en los tejidos linfoides periféricos de manera similar a las células T vírgenes. Cuando reconocen el antígeno en los tejidos linfoides, se inicia una respuesta de recuperación y las células experimentan rápidamente una diferenciación de células T efectoras a lo largo de los días. Las células efectoras de memoria (TEM) carecen de CD62L y CCR7 y recirculan principalmente en la sangre. Se reclutan rápidamente en tejidos inflamados donde inician

respuestas de células T efectoras después de la reestimulación por un antígeno afín. Tenga en cuenta que estos dos modelos no son mutuamente excluyentes. Es decir, en una respuesta inmune determinada, ambas vías pueden contribuir al conjunto de células T de memoria. Por supuesto, como ocurre con muchos modelos de desarrollo de linaje, estos dos modelos no son mutuamente excluyentes, y los orígenes del desarrollo de las células T de memoria individuales pueden combinar características de ambos. Sin embargo, observaciones experimentales clave que utilizan estudios de transferencia adoptiva de células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> en ratones indican que al menos algunas células T de memoria surgen de precursores de células T efectoras, lo que respalda el modelo lineal. En un estudio que rastreó el destino de las células TH1 y CTL que expresaban un transgén indicador de IFN- $\gamma$  en respuesta a la infección por

LCMV, las células T de memoria surgieron de las células T efectoras CD4+ y CD8+ que expresaban el indicador de IFN- $\gamma$ , lo que demuestra que las células T CD4+ y CD8+ de memoria podrían surgir de las células T efectoras. En un segundo estudio, se descubrió que la represión epigenética de genes expresados universalmente por células T CD8+ ingenuas pero no efectoras, incluidas las que codifican la L-selectina (CD62L), CCR7 y el receptor de IL-7 (CD127), se revertía en las células de memoria que también llevaban impronta epigenética de genes indicativos de diferenciación de CTL maduros: IFN- $\gamma$ , perforina y granzimas. Este estudio concluyó que las células T de memoria podrían surgir por "desdiferenciación" de las células T efectoras, volviendo así a adquirir al menos algunas características de las células T vírgenes. Aunque estos estudios no refutan el

modelo ramificado del desarrollo de las células de memoria, indican que al menos algunas células T de memoria surgen de células T efectoras.

Sección 3-20 .Las células T de memoria son heterogéneas e incluyen subconjuntos de memoria central, memoria efectora y residentes en tejidos. Los cambios en las proteínas de la superficie celular que ocurren en las células T de memoria son significativos y se han utilizado para caracterizar subconjuntos importantes con diferentes características de recirculación y recuperación de tejidos (fig. 11.25). Si bien algunas moléculas de superficie son comunes a todas las células T de memoria, otras son específicas de un subconjunto e identifican células T de memoria que comparten propiedades con células T vírgenes o efectoras. Se han identificado tres subconjuntos de células T de memoria e incluyen células T

CD4+y CD8+: células T de memoria central (MTC); células T de memoria efectoras (TEM); y células T de memoria residentes en tejidos (TRM). Los marcadores comunes para todas las células T experimentadas con antígenos son CD44 y CD45RO, que se expresan tanto por las células T efectoras como por cada subconjunto de células T de memoria, pero no por las células T vírgenes. CD44 es un receptor de ácido hialurónico y otros ligandos expresados por células endoteliales y glicoproteínas de la matriz extracelular; puede facilitar la localización de estas células en tejidos periféricos, aunque se desconoce su función exacta. Diferentes isoformas de CD45, una tirosina fosfatasa de la superficie celular expresada en todas las células hematopoiéticas, también son útiles para distinguir las células T vírgenes de las efectoras y de memoria. En humanos, la isoforma CD45RO identifica células efectoras y de memoria

y se produce mediante empalme alternativo que elimina tres exones codificados en el dominio extracelular CD45, mientras que la isoforma CD45RA incluye al menos uno de estos exones e identifica células T vírgenes.

Las consecuencias funcionales de las isoformas empalmadas alternativamente no están claras.

En la Fig. 11.25 se ilustra que se altera la expresión de muchas proteínas cuando las células T vírgenes se convierten en células T de memoria. Las proteínas que se expresan de manera diferente en células T vírgenes, células T efectoras y subconjuntos de células T de memoria (TCM, TEM y TRM) incluyen moléculas de adhesión, que gobiernan las interacciones con células presentadoras de antígenos y células endoteliales; receptores de quimiocinas, que afectan la migración a tejidos linfoides y sitios de inflamación; proteínas y receptores que favorecen la

supervivencia de las células T de memoria; y proteínas que participan en funciones efectoras, como la granzima B. Algunos cambios también aumentan la sensibilidad de las células T de memoria a la estimulación antigénica. Esta lista representa una imagen general que se aplica a las células T CD4 y CD8 en ratones y humanos, pero se han omitido algunos detalles que pueden diferir entre estos conjuntos de células por simplicidad. Los marcadores de superficie que distinguen los subconjuntos de células T de memoria están relacionados con la recirculación y la localización tisular y reflejan los diferentes patrones de vigilancia de cada uno de los tres subconjuntos principales (fig. 11.26).

Cada subconjunto tiene características de activación distintas. Las células TCM se caracterizan por la expresión de L-selectina (CD62L) y CCR7, que también son expresadas por células T vírgenes y

dirigen su recirculación a través de las zonas de células T de los tejidos linfoides secundarios. Las células de la TCM migran principalmente de la sangre a los órganos linfoides secundarios, luego al sistema linfático y de regreso a la sangre, un patrón migratorio similar al de las células T vírgenes. Sin embargo, las células de la TCM se diferencian de las células T vírgenes en su mayor sensibilidad al reconocimiento de antígenos y la rápida expresión del ligando CD40 (CD40L) en las respuestas de recuerdo, aunque tardan más en adquirir otras funciones efectoras (por ejemplo, la producción de citoquinas) en comparación con los otros subconjuntos de células T de memoria. Las células TEM carecen de expresión de L-selectina (CD62L) y CCR7, pero expresan altos niveles de integrinas  $\beta 1$  y  $\beta 2$ , por lo que están especializadas en ingresar rápidamente a tejidos inflamados. También expresan receptores para

quimiocinas inflamatorias y pueden madurar rápidamente hasta convertirse en células T efectoras que secretan grandes cantidades de citocinas efectoras (por ejemplo, IFN- $\gamma$ , IL-4 o IL-17) poco después de la reestimulación con antígeno. En estado estacionario, muchas células TEM parecen recircular principalmente en la sangre, evitando por completo los órganos linfoides secundarios, excepto el bazo. Sin embargo, un subconjunto recientemente identificado de células TEM que se distingue por la expresión de niveles intermedios del receptor de quimiocina CX3CR1 (CX3CR1<sup>int</sup>) puede migrar en estado estacionario desde la sangre a los tejidos periféricos no linfoides y luego a través de los tejidos linfáticos y linfoides secundarios de regreso a la sangre (ver figura 11.26).

Este subconjunto de células TEM, denominadas células T de memoria

periférica (TPM), se ha descrito sólo para las células T CD8<sup>+</sup> y parecería adecuado para la vigilancia de tejidos no linfoides.

Fig. 11.26 muestra que las células T vírgenes y de memoria tienen patrones migratorios distintos, lo que les permite vigilar diferentes compartimentos tisulares en busca de infección. Al igual que las células T vírgenes, las células de la TCM recirculan entre la sangre, las zonas de células T de los órganos linfoides secundarios y la linfa. Las células TEM recirculan entre tejidos no linfoides, linfa, ganglios linfáticos (por donde podrían pasar a través de los senos nasales sin ingresar a la zona de células T) y sangre; algunas células TEM permanecen en la circulación sanguínea y migran únicamente a través del bazo. Las células TRM no recirculan, sino que están confinadas a un solo tejido. A diferencia de las células de memoria centrales y efectoras, las células TRM

constituyen una fracción sustancial de las células T de memoria que no migran, sino que adoptan una residencia a largo plazo en diversos sitios de barrera (véanse las figuras 11.26 y 11.27). Al igual que las células TEM, las células TRM carecen de CCR7 pero expresan otros receptores de quimiocinas (por ejemplo, CXCR3, CCR9) que permiten la migración a tejidos periféricos, como la dermis o la lámina propia del intestino. En estos sitios, las células TRM expresan CD69, lo que reduce la expresión de S1PR1, promoviendo así la retención en los tejidos. Algunas células TRM, en particular las células TRM CD8+, pueden entrar y residir dentro del epitelio de los tejidos de barrera (por ejemplo, la piel y el tracto gastrointestinal). La producción de TGF- $\beta$  por las células epiteliales induce a TRM a expresar la integrina  $\alpha\text{E}\beta 7$  (CD103), que se une a la E-cadherina expresada por el epitelio y es

necesaria para la retención de TRM. Debido a que las células TRM se parecen a las células T efectoras en cuanto a que responden rápidamente a la señalización de TCR o a las citocinas (consulte la sección 3-13), funcionan de muchas maneras como las ILC. Es decir, son células que responden a sensores y residen en los tejidos y que proporcionan vigilancia tisular local y pueden iniciar una respuesta de módulo inmunitario particular local y rápidamente tras la exposición a un patógeno, ya sea por el mismo patógeno al que respondieron inicialmente o por otros patógenos del mismo tipo. Sin embargo, a diferencia de las ILC, las células TRM no se siembran en tejidos no linfoides durante el desarrollo, sino que se siembran en tejidos no linfoides sólo después de una respuesta efectora de células T en ese tejido. Aunque las células TRM están confinadas a tejidos no linfoides, no son estáticas dentro de estos tejidos;

continuamente migran lentamente dentro de su tejido no linfóide de residencia, buscando activamente señales que indiquen una amenaza de patógeno.

La Fig. 11.27 ilustra que las células T de memoria residentes en los tejidos son un compartimento inmunitario importante que examina los tejidos periféricos en busca de reinfección por patógenos. Después de la activación y preparación en los tejidos linfoides, las células T CD8<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup> activadas ingresan a la sangre y a los tejidos en respuesta a varias quimiocinas, como se muestra para la entrada a la dermis, guiada por la expresión de CXCR3. La reexpresión de CD69 por las células T causada por un antígeno u otras señales desconocidas conduce a una disminución de la expresión superficial de S1PR1, lo que promueve la retención de estas células en la dermis.

En respuesta al TGF- $\beta$ , algunas células inducen la integrina  $\alpha E\beta 7$  (CD103), que se une a la E-cadherina expresada por las células epiteliales, promoviendo la entrada y retención de células T en la epidermis, donde residen muchas células T CD8<sup>+</sup> TRM. Las estimaciones indican que las células TRM pueden superar en número a las células T recirculantes que migran por el cuerpo. La distinción entre poblaciones de memoria TCM, TEM y TRM se ha hecho tanto en humanos como en ratones. Sin embargo, dentro de cada subconjunto puede haber mayor heterogeneidad. Por ejemplo, entre la población de TCM que expresa CCR7 hay células con diferente expresión de otros marcadores, en particular receptores de quimiocinas. Un subconjunto de células TCM positivas para CCR7 también expresa CXCR5, de manera similar a las células TFH, aunque aún no está claro si estas células de

memoria pueden ayudar a las células B en el centro germinal. Además, existe interconversión entre subconjuntos de células T de memoria. Por lo tanto, tras la reestimulación por un antígeno afín, las células TCM pueden perder rápidamente la expresión de CCR7 y diferenciarse en células TEM. Las células TEM también son heterogéneas en los receptores de quimiocinas que expresan y se han clasificado según los receptores de quimiocinas típicos de las células TH1 (CCR5), las células TH17 (CCR6) y las células TH2 (CCR4). Las células de la TCM no parecen comprometidas con linajes efectoras particulares, e incluso las células TEM no están completamente comprometidas con el linaje TH1, TH17 o TH2, aunque existe cierta correlación entre su producción final de células TH1, TH17 o TH2 y los receptores de quimiocinas expresados. Una mayor estimulación con antígeno parece impulsar gradualmente la diferenciación

de las células TEM en distintos linajes de células T efectoras.

Sección 3-21. Las células T de memoria circulantes adquieren una mayor sensibilidad a la IL-7 y/o la IL-15 y se someten a una reprogramación metabólica para sobrevivir a largo plazo.

Una característica principal de las células T de memoria circulantes (células TCM y TEM) es su longevidad sin necesidad de estimulación antigénica. Comparten con las células T vírgenes dos atributos que promueven su supervivencia a largo plazo: la expresión de receptores para citocinas que favorecen la supervivencia y la programación metabólica alterada. Al igual que las células T vírgenes, las células T de memoria circulantes expresan la subunidad  $\alpha$  del receptor de

IL-7 (IL-7R $\alpha$  o CD127), que se empareja con la cadena  $\gamma$  común expresada constitutivamente de anticuerpo para permitirles responder a la citocina de supervivencia IL-7. La expresión de IL-7R $\alpha$  está regulada negativamente durante la diferenciación de las células T efectoras, pero es retenida o readquirida por aquellas células destinadas a convertirse en células T de memoria. La importancia de IL-7R $\alpha$  en el mantenimiento de las células T que se convierten en supervivientes a largo plazo después de su respuesta al antígeno se ha demostrado en múltiples estudios. Por ejemplo, el experimento que se muestra en la figura 11.28 examina ratones infectados con el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV). Alrededor del día 7 después de la infección, una pequeña población de aproximadamente el 5% de las células T CD8<sup>+</sup> activadas por el antígeno expresa

niveles elevados de IL-7R $\alpha$ . La transferencia adoptiva de estas células IL-7R $\alpha$ hi, pero no de las células T efectoras IL-7R $\alpha$ lo, proporcionó memoria funcional de células T CD8+ a ratones no infectados. Este experimento sugiere que las células T de memoria surgen de células T efectoras que mantienen o reexpresan IL-7R $\alpha$ , tal vez porque compiten más eficazmente por las señales de supervivencia entregadas por IL-7. De hecho, las células T de memoria son más sensibles a la señalización de IL-7 que las células T vírgenes, debido al menos en parte a su mayor expresión de IL-7R $\alpha$  (fig. 11.25). Como se analiza en la sección 3-16, esto conduce a una mayor expresión del factor antiapoptótico Bcl-2, que también aumenta en las células T de memoria en comparación con las células T vírgenes.

Además, como se discute en la sección 3-29, mientras que las células T vírgenes requieren contacto con complejos de péptido propio:MHC propio además de la estimulación con citocinas para su supervivencia a largo plazo, parece que las células T de memoria dependen menos del contacto con el péptido propio:MHC propio que son células T vírgenes. Sin embargo, las células T de memoria aún responden al contacto con complejos antígeno/péptido:MHC para reactivarse durante un encuentro secundario con un patógeno, pero son más sensibles a la reestimulación por antígeno que las células T vírgenes, al menos en parte debido a su mayor expresión del receptor coestimulador CD28. Como se señaló anteriormente, las células T de memoria, en particular las células TRM, pueden ser activadas de manera "espectadora" por ciertas citocinas inflamatorias; es decir, sin

necesidad de estimulación antigénica, similar a las ILC.

Las células T vírgenes están inactivas y dependen principalmente de la glucólisis para la fosforilación oxidativa (OXPHOS) (fig. 11.30). Poco después de la activación, se someten a un cambio metabólico para aumentar la glucólisis aeróbica, que sacrifica la eficiencia de la producción de ATP en favor de la producción de intermediarios derivados de la glucosa que promueven la biosíntesis de macromoléculas y el crecimiento celular, y aumentan OXPHOS para satisfacer las mayores demandas de energía. Las células T de memoria que se generan con la disminución de una respuesta efectora vuelven a un metabolismo de baja energía, que se alimenta principalmente de ácidos grasos, no de glucosa. Sin embargo, las células T de memoria conservan una mayor capacidad respiratoria para permitir un cambio más

rápido hacia un mayor consumo de energía en caso de que se activen nuevamente. También parece que los subconjuntos de células T de memoria pueden diferir en sus requisitos metabólicos. Por lo tanto, las células TRM pueden regular positivamente los mecanismos para mejorar la absorción de sustratos para una mayor oxidación de ácidos grasos, lo que quizás refleje su mayor actividad de vigilancia en la homeostasis.

Sección 3-22 La ayuda de las células T CD4<sup>+</sup> es necesaria para la memoria de las células T CD8<sup>+</sup> e implica la señalización de CD40 e IL-2.

Existe evidencia experimental de que las células T CD4<sup>+</sup> desempeñan un papel importante en la programación de la memoria óptima de las células T CD8<sup>+</sup>. En el experimento que se muestra en la figura 11.31, se compararon las respuestas de las células T CD8 primarias

y de memoria entre ratones de tipo salvaje y ratones que carecen de expresión de MHC clase II y que, por lo tanto, son deficientes en las células T CD4. En este experimento, se midió la respuesta de las células T CD8 frente a una proteína, la ovoalbúmina, transportada por una cepa experimental de *Listeria monocytogenes*. Después de 7 días de infección, ambos tipos de ratones mostraron una expansión y actividad equivalentes de células T CD8 efectoras específicas de antígeno. Pero los ratones con un defecto en las células T CD4 generaron respuestas secundarias mucho más débiles, caracterizadas por la presencia de muchas menos células T CD8 con memoria en expansión después de un desafío secundario. Estos resultados implican un papel de las células T CD4+ ya sea en la programación inicial de las células T CD8+ o durante la respuesta de memoria secundaria.

Experimentos adicionales sugieren que esta ayuda de las células T CD4+ para la generación de células T CD8+ de memoria es necesaria durante el cebado inicial de las células T CD8 vírgenes.

Las células T CD8 de memoria que se desarrollaron en ausencia de la ayuda de las células TCD4+ se transfirieron a ratones de tipo salvaje. Después de la transferencia, los ratones receptores fueron desafiados nuevamente, tras lo cual las células T CD8 mostraron una capacidad reducida para proliferar a pesar de que los ratones receptores expresaban MHC clase II. Este resultado indica que se requiere la ayuda de las células T CD4+ durante el cebado de las células T CD8+ y no simplemente en el momento de las respuestas secundarias. Este requisito de ayuda de células T CD4 en la generación de memoria de células T CD8+ también se ha demostrado mediante experimentos en los que las células T CD4+ se eliminaron mediante el

tratamiento con anticuerpos o en los que los ratones tenían deficiencia del gen CD4. El mecanismo subyacente a esta necesidad de células T CD4 no se comprende completamente, aunque estudios recientes indican que las células T CD8+ y CD4+ deben ser activadas por la misma célula dendrítica. Específicamente, la "ayuda" de las células T CD4+ para la generación de memoria de las células T CD8+ parece ocurrir en el contexto de la presentación del antígeno por parte de las células cDC1 residentes en los ganglios linfáticos que reciben antígeno de las cDC migratorias y reclutan células T CD4+ preparadas para ejercer ayuda. Puede implicar dos tipos de señales recibidas por la célula T CD8+ de la célula T CD4+ que se activan en la misma célula cDC1: las recibidas a través de CD40 y las recibidas a través del receptor de IL-2. Las células T CD8+ que no expresan CD40 no pueden generar células T de

memoria. Aunque muchas células podrían expresar potencialmente el ligando CD40 necesario para estimular CD40, lo más probable es que las células T CD4<sup>+</sup> sean la fuente de esta señal. Se descubrió un requisito de señalización de IL-2 en la programación de la memoria de células T CD8 mediante el uso de células T CD8<sup>+</sup> que no podían responder a la IL-2 debido a una deficiencia genética en la subunidad IL-2R $\alpha$ . Debido a que la señalización de IL-2R $\alpha$  es necesaria para el desarrollo de células Treg, los ratones que carecen de IL-2R $\alpha$  desarrollan un trastorno linfoproliferativo. Sin embargo, este trastorno no se desarrolla en ratones que son quimeras mixtas de médula ósea que albergan células tanto de tipo salvaje como deficientes en IL-2R $\alpha$ , y estas quimeras pueden usarse para estudiar el comportamiento de las células deficientes en IL-2R $\alpha$ . Cuando estos

ratones quiméricos se infectaron con LCMV y se probaron sus respuestas, se descubrió que las respuestas de las células T CD8 de memoria eran defectuosas específicamente en las células T que carecían de IL-2R $\alpha$ .

En la Fig. 11.32 se ilustra que las células T CD4<sup>+</sup> promueven el mantenimiento de las células T CD8<sup>+</sup> de memoria . La dependencia de las células T CD8 de memoria de las células T CD4 se muestra por los diferentes tiempos de vida de las células de memoria después de su transferencia a ratones huéspedes que tienen células T CD4 normales (tipo salvaje) o carecen de células T CD4 (deficientes en MHC clase II). En ausencia de proteínas MHC de clase II, las células T CD4 no se desarrollan en el timo. Cuando se aislaron células T de memoria CD8<sup>+</sup> específicas para LCMV de ratones donantes 35 días después de la infección con el virus y se transfirieron

a estos huéspedes, las células de memoria se mantuvieron solo en ratones que tenían células T CD4<sup>+</sup>. La base de esta acción de las células T CD4<sup>+</sup> aún no está clara, pero tiene implicaciones para enfermedades como el HIV/SIDA en las que el número de células T CD4 está disminuido. El experimento que se muestra en la figura 11.32 indica que, aparte de su efecto en la programación de células T CD8 vírgenes, las células T CD4 también ayudan a mantener el número de células T CD8 de memoria. En este caso, las células T CD8 de memoria que habían sido programadas en ratones normales se transfirieron a ratones inmunológicamente ingenuos que expresaban o carecían de MHC clase II. La transferencia de células de memoria T CD8<sup>+</sup> a ratones que carecen de MHC de clase II dio como resultado una disminución más rápida en el número de células T CD8 de memoria en comparación con una transferencia

similar a ratones de tipo salvaje. Además, las células T CD8 efectoras transferidas a ratones que carecían de MHC de clase II tenían un deterioro relativo de las funciones efectoras. Estos experimentos implican que las células T CD4 activadas por células presentadoras de antígenos que expresan MHC clase II durante una respuesta inmune tienen un impacto significativo en la cantidad y calidad de la respuesta de las células T CD8, incluso cuando no son necesarias para la activación inicial de las células T CD8. Por lo tanto, las células T CD4 ayudan a programar las células T CD8 vírgenes para generar células T de memoria, ayudan a promover una actividad efectora eficiente y ayudan a mantener el número de células T de memoria.

Sección 3-23 Las respuestas de las células B de memoria son más rápidas y tienen mayor afinidad por el antígeno en

comparación con las respuestas de las células B vírgenes.

La memoria inmunológica en las células B se puede examinar in vitro aislando células B de ratones inmunizados o no inmunizados y reestimulándolas con antígeno en presencia de células T CD4 específicas para el mismo antígeno. Como es el caso de las células T, las células B de ratones inmunizados producen respuestas que difieren tanto cuantitativa como cualitativamente en comparación con las de las células B vírgenes de ratones no inmunizados (fig. 11.33). Al igual que las células T, las células B específicas de antígeno aumentan su frecuencia hasta 100 veces después de su preparación inicial en la respuesta inmune primaria. Además, debido al proceso de maduración de la afinidad, los anticuerpos producidos por células B de ratones inmunizados suelen tener una mayor afinidad por el antígeno

que la de los anticuerpos producidos por linfocitos B no preparados. La respuesta de los ratones inmunizados se debe a las células B de memoria que surgen en la respuesta primaria.

En la Fig. 11.33 se ilustra cómo la generación de respuestas de anticuerpos secundarias a partir de células B de memoria es distinta de la generación de la respuesta de anticuerpos primaria. Estas respuestas pueden estudiarse y compararse aislando células B de ratones donantes inmunizados y no inmunizados y estimulándolas en cultivo en presencia de células T efectoras específicas de antígeno. La respuesta primaria suele consistir en moléculas de anticuerpos producidas por células plasmáticas derivadas de una población bastante diversa de células B precursoras específicas para diferentes epítopos del antígeno y con receptores que tienen diversas afinidades por el antígeno. Los anticuerpos tienen en

general una afinidad relativamente baja, con pocas mutaciones somáticas. La respuesta secundaria deriva de una población mucho más limitada de células B de alta afinidad que han experimentado una expansión clonal significativa. Sus receptores y anticuerpos tienen una alta afinidad por el antígeno y muestran una mutación somática extensa. El efecto general es que, aunque normalmente sólo hay un aumento de 10 a 100 veces en la frecuencia de células B activables después del cebado, la calidad de la respuesta de los anticuerpos se altera radicalmente, en el sentido de que estos precursores inducen una respuesta mucho más intensa y efectiva. Las células B de memoria pueden surgir de la reacción del centro germinal durante una respuesta primaria y pueden haber sufrido cambios de isotipo y mutaciones somáticas allí. Pero las células B de memoria también pueden surgir

independientemente de la reacción del centro germinal a partir de células productoras de anticuerpos de vida corta producidas en la respuesta primaria. En cualquier caso, circulan por la sangre y se instalan en el bazo y los ganglios linfáticos, donde están preparados para generar una producción de anticuerpos más rápida y robusta en respuestas de recuerdo.

Las células B de memoria expresan algunos marcadores que las distinguen de las células B vírgenes y de las células plasmáticas. Un marcador de células B de memoria es simplemente la expresión de un isotipo de inmunoglobulina de superficie con cambio de clase (es decir, IgG, IgA o IgE); Las células B vírgenes expresan sólo IgM e IgD de superficie. Por el contrario, las células plasmáticas expresan en su superficie niveles muy bajos de inmunoglobulinas. En humanos, un marcador útil de las células B de memoria es CD27, un miembro de la

familia de receptores de TNF que también se expresa en células T vírgenes y se une al ligando CD70 de la familia de TNF, que se expresa en células dendríticas.

Una respuesta primaria de anticuerpos se caracteriza por la producción rápida e inicial de IgM y una respuesta de IgG ligeramente retrasada debido al tiempo necesario para el cambio de clase de isotipo de anticuerpo (fig. 11.34). La respuesta secundaria de anticuerpos se caracteriza en sus primeros días por la producción de cantidades relativamente pequeñas de anticuerpos IgM y cantidades mucho mayores de anticuerpos IgG, con algo de IgA e IgE. Al comienzo de la respuesta secundaria, los anticuerpos son producidos por células B de memoria que se generaron en la respuesta primaria y que ya cambiaron de IgM a otro isotipo (IgG, IgA o IgE) que se expresa en su superficie. Esto recuerda a las respuestas

aceleradas de las células T efectoras producidas por las células TEM CD4 que se generan en una respuesta primaria y se activan para generar una respuesta rápida de citoquinas TH1, TH2 o TH17 al re-estimularlas. Las células B de memoria expresan niveles algo más altos de moléculas MHC de clase II y el ligando coestimulador B7.1 que las células B vírgenes. Esto ayuda a las células B de memoria a adquirir y presentar antígenos de manera más eficiente a las células TFH que las células B vírgenes, reclutando así células T más rápidas y robustas para acelerar y aumentar la producción de anticuerpos en comparación con las respuestas primarias. La respuesta secundaria se caracteriza por una generación más vigorosa y temprana de células plasmáticas que en la respuesta primaria, lo que explica la producción abundante casi inmediata de IgG (fig. 11.34).

**Sección 3-24** Las células B de memoria pueden volver a entrar en los centros germinales y sufrir una hipermutación somática adicional y una maduración de afinidad durante las respuestas inmunitarias secundarias.

Durante una exposición secundaria a una infección, los anticuerpos que persisten de una respuesta inmune primaria están disponibles inmediatamente para unirse al patógeno y marcarlo para su degradación por el complemento o por los fagocitos. Si el anticuerpo puede neutralizar completamente el patógeno, es posible que no se produzca una respuesta inmune secundaria. De lo contrario, el exceso de antígenos se unirá a los receptores de las células B e iniciará una respuesta secundaria en los órganos linfoides secundarios. Las células B de memoria recirculan a través de los

mismos compartimentos linfoides secundarios que las células B vírgenes, principalmente los folículos del bazo, los ganglios linfáticos y las placas de Peyer de la mucosa intestinal. Las células B con mayor avidéz por el antígeno se activan primero. Así, las células B de memoria, que fueron seleccionadas previamente por su avidéz al antígeno, constituyen un componente sustancial de la respuesta secundaria. Además de responder más rápidamente, las células B de memoria pueden reingresar a los centros germinales durante respuestas inmunitarias secundarias y sufrir hipermutación somática adicional y maduración de afinidad.

Al igual que en las respuestas primarias, las respuestas secundarias de las células B comienzan en la interfaz entre las zonas de células T y B, donde las células B de memoria que han adquirido el antígeno pueden presentar complejos

péptidos: MHC clase II a las células T auxiliares.

Esta interacción inicia la proliferación tanto de células B como de células T. Las células B de memoria reactivadas que aún no se han diferenciado en células plasmáticas migran al folículo y se convierten en células B del centro germinal, experimentando rondas adicionales de proliferación e hipermutación somática antes de diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Debido a que las células B con receptores de antígenos de mayor afinidad adquirirán y presentarán antígenos de manera más eficiente a las células TFH específicas de antígeno en el centro germinal, la afinidad de los anticuerpos producidos durante las respuestas secundarias y terciarias aumenta progresivamente.

Sección 3-25 En individuos inmunes, las respuestas secundarias y posteriores son

atribuibles principalmente a los linfocitos de memoria.

En el curso normal de una infección, un patógeno prolifera a un nivel suficiente para provocar una respuesta inmune adaptativa y luego estimula la producción de células T efectoras y anticuerpos que eliminan el patógeno del cuerpo. Luego, la mayoría de las células T efectoras mueren y los niveles de anticuerpos disminuyen gradualmente, porque los antígenos que provocaron la respuesta ya no están presentes en el nivel necesario para mantenerla. Podemos pensar en esto como una inhibición por retroalimentación de la respuesta. Sin embargo, las células T y B de memoria permanecen y mantienen una mayor capacidad para generar una respuesta a una recurrencia de la infección por el mismo patógeno. Los anticuerpos y los linfocitos de memoria que quedan en un

individuo inmunizado pueden tener el efecto de reducir la activación de las células T y B vírgenes en un encuentro posterior con el mismo antígeno. De hecho, la transferencia pasiva de anticuerpos a un receptor ingenuo se puede utilizar para inhibir las respuestas de las células B ingenuas a ese mismo antígeno. Este fenómeno se ha puesto en práctica para evitar que las madres Rh- generen una respuesta inmune a un feto Rh +, lo que puede resultar en una enfermedad hemolítica del recién nacido. Si se administra anticuerpo anti-Rh a la madre antes de que se exponga por primera vez a los glóbulos rojos Rh+ de su hijo, su respuesta se inhibirá. Es probable que el mecanismo de esta supresión implique la eliminación y destrucción mediada por anticuerpos de los glóbulos rojos fetales que han ingresado a la madre, evitando así que las células T y B vírgenes generen una respuesta inmune. Presumiblemente, el

anticuerpo anti-Rh está en exceso sobre el antígeno, de modo que no sólo se elimina el antígeno, sino que no se forman complejos inmunes para estimular las células B vírgenes a través de los receptores Fc. Sin embargo, las respuestas de las células B de memoria no son inhibidas por los anticuerpos, por lo que las madres Rh en riesgo deben identificarse y tratarse antes de que se produzca una respuesta primaria. Debido a su alta afinidad por el antígeno y a las alteraciones en los requisitos de señalización de sus receptores de células B, las células B de memoria son mucho más sensibles a las pequeñas cantidades de antígeno que el anticuerpo anti-Rh pasivo no puede eliminar de manera eficiente. La capacidad de las células B de memoria de activarse para producir anticuerpos, incluso cuando ya hay anticuerpos preexistentes, también permite que se produzcan respuestas secundarias de anticuerpos en individuos

que ya son inmunes. Estos mecanismos supresores también podrían explicar un fenómeno llamado pecado antigénico original. Este término se acuñó para describir la tendencia de las personas a producir anticuerpos sólo contra los epítomos expresados en la primera variante del virus de la influenza a la que están expuestas, incluso en infecciones posteriores con variantes virales que tienen epítomos adicionales altamente inmunogénicos (fig. 11.35).

Los anticuerpos contra el virus original tenderán a suprimir las respuestas de las células B vírgenes específicas para los nuevos epítomos. Esto podría beneficiar al huésped al utilizar sólo aquellas células B que pueden responder más rápida y eficazmente al virus. Este patrón se rompe sólo si la persona está expuesta a un virus de la influenza que carece de todos los epítomos observados en la infección original, porque ahora ningún anticuerpo preexistente se une al

virus y las células B vírgenes pueden responder.

Resumen hasta aquí . La inmunidad protectora contra la reinfección es una de las consecuencias más importantes de la inmunidad adaptativa y resulta del establecimiento de poblaciones de células B de memoria y células T de memoria de larga vida. Estas células de memoria específicas de antígeno surgen de poblaciones de linfocitos que se expanden dramáticamente durante la infección primaria y sobreviven con frecuencias más altas que los linfocitos vírgenes. Tanto su mayor frecuencia como su capacidad para responder más rápidamente a la reestimulación por el mismo antígeno contribuyen a la inmunidad protectora, que puede ser transferida a receptores vírgenes mediante células B y T de memoria. Los linfocitos con memoria se mantienen mediante la expresión de receptores de

citocinas, como IL-7 e IL-15, que proporcionan señales de supervivencia. Las células B de memoria se pueden distinguir por cambios en sus genes de inmunoglobulina que se deben al cambio de isotipo y a la hipermutación somática; Las respuestas inmunes secundarias y posteriores se caracterizan por anticuerpos con afinidad creciente por el antígeno. La llegada de reactivos específicos de receptores, como los tetrámeros de MHC y los ratones transgénicos TCR, ha permitido el análisis directo de la expansión y diferenciación de las células T efectoras y de memoria. Ahora reconocemos que la memoria de las células T es compleja y que las células T de memoria son bastante heterogéneas y tienen subtipos de memoria central, memoria efectora y memoria residente en tejidos. Si bien las células T CD8 pueden generar respuestas primarias efectivas en ausencia de la ayuda de las células T

CD4, las células T CD4 tienen un papel integral en la regulación de la memoria de las células T CD8.

Estas cuestiones serán fundamentales para comprender, por ejemplo, cómo diseñar vacunas más eficaces para enfermedades como el HIV/SIDA que dependen de las respuestas de los CTL para la eliminación de patógenos.

### Resumen del Capítulo.

Los vertebrados resisten la infección por microorganismos patógenos de varias maneras. Las defensas innatas pueden actuar inmediatamente y lograr repeler la infección, pero si no, van seguidas de una serie de respuestas tempranas inducidas que ayudan a contener la infección a medida que se desarrolla la inmunidad adaptativa. Estas dos primeras fases de la respuesta inmunitaria dependen de los receptores no clonotípicos del sistema inmunitario

innato para reconocer la presencia de infección. Se resumen en la figura 11.36.

A continuación, actúan varios subconjuntos especializados de células inmunitarias, que pueden considerarse intermediarios entre la inmunidad innata y la adaptativa. Estos subconjuntos especializados incluyen las células linfoides innatas, o ILC, que responden rápidamente a las citoquinas producidas por células sensoras innatas. Las ILC producen, a su vez, citocinas que comparten con subconjuntos específicos de células T para coordinar el reclutamiento y/o la activación de diferentes tipos de células inmunitarias innatas residentes y circulantes para iniciar distintos módulos de inmunidad. La tercera fase de una respuesta inmunitaria es la respuesta inmunitaria adaptativa ( fig. 11.36), que se monta en el tejido linfoide secundario que sirve al sitio particular de la infección y tarda varios días en desarrollarse, lo que

refleja el tiempo necesario para que el antígeno T activado que los linfocitos proliferen y se diferencien en células efectoras de diferentes subconjuntos y que las células TFH migren a zonas de células B en el ganglio linfático y otros órganos linfoides secundarios (e.g. placas de Peyer en intestino, bazo y ganglios linfáticos) para brindar ayuda a las células B. Una vez que se ha desarrollado una respuesta inmune adaptativa, las células T efectoras y los anticuerpos se dispersan a través de la circulación y se reclutan en los tejidos infectados; la infección suele controlarse y el patógeno se contiene o elimina. Los mecanismos efectoras finales utilizados para eliminar una infección dependen del tipo de agente infeccioso y del módulo inmunológico correspondiente provocado, de modo que el tipo de células T o anticuerpos producidos en la fase inmune adaptativa son de acorde al

tipo de patógeno incitador para su eliminación (ver figura 11.36).

Las fases inmediata y temprana contribuyen a el inicio de la inmunidad adaptativa, e influyen en el carácter funcional de las células T efectoras específicas de antígeno y de los anticuerpos que aparecen en escena en la fase tardía de la respuesta. Existen sorprendentes similitudes en los mecanismos efectoras en cada fase de la respuesta; el principal cambio está en la estructura de reconocimiento utilizada. Una respuesta inmune adaptativa eficaz conduce a un estado de inmunidad protectora. Este estado consiste en la presencia de células y moléculas efectoras producidas en la respuesta inicial (o primaria) y de memoria inmunológica. La memoria inmunológica se manifiesta como una mayor capacidad para responder a patógenos que previamente se han encontrado y eliminado con éxito. Los linfocitos T y B

de memoria tienen la propiedad de poder transferir la memoria inmune a personas receptores que no han sido expuestas a esos patógenos. Los mecanismos que mantienen la memoria inmunológica incluyen ciertas citocinas, como IL-7 e IL-15, así como interacciones homeostáticas entre los receptores de células T en las células de memoria y los complejos autopéptido: MHC propio.

La inducción artificial de memoria inmunológica e inmunidad protectora de larga duración mediante la vacunación es uno de los logros más destacados de la inmunología en el campo de la medicina. Sin embargo, no todos los patógenos inducen una inmunidad protectora que elimine completamente el patógeno, por lo que necesitaremos aprender qué previene esto antes de que podamos preparar vacunas efectivas contra estos patógenos.



# Capítulo 4. FIGURAS

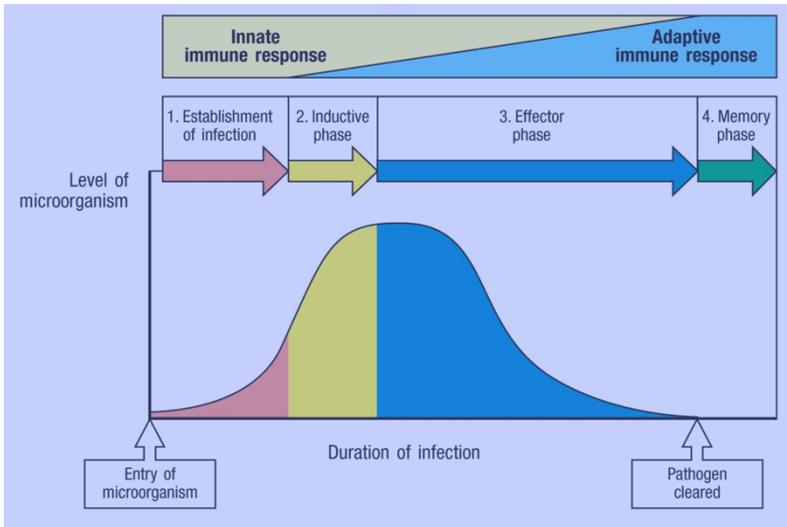


Fig. 11.1 El curso de una infección aguda típica que se cura mediante una respuesta inmune adaptativa. **1.** El agente infeccioso coloniza y su número aumenta a medida que se replica. La respuesta inmune innata se inicia inmediatamente después de la detección del patógeno. **2.** Cuando las células dendríticas presentan antígenos del patógeno a los linfocitos, se inicia la respuesta inmune adaptativa; el patógeno continúa creciendo, restringido por las respuestas del sistema inmunológico innato. En esta etapa también comienza a inducirse la memoria inmunológica. **3.** Después de 4 a 7 días, las células efectoras y las moléculas de la respuesta inmune adaptativa comienzan a contribuir al huésped responder y actuar para eliminar la infección. **4.** Cuando la infección ha desaparecido y el antígeno se vuelve indetectable, la respuesta inmune cesa, pero los anticuerpos persistentes y las células T y B de memoria brindan una protección duradera contra la reinfección en la mayoría de, los casos.

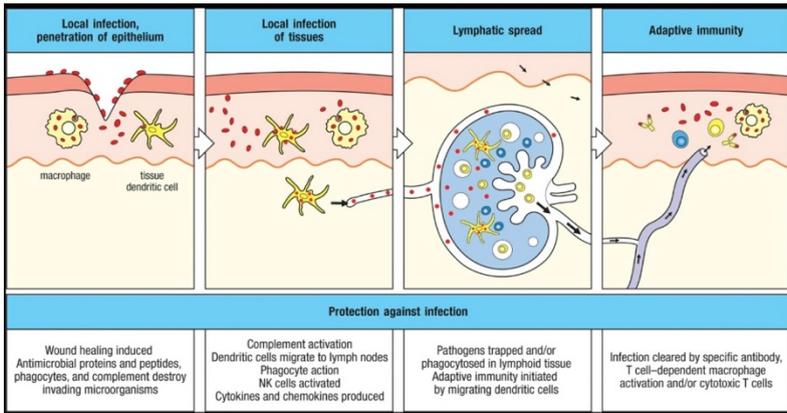


Fig. 11.2 Las infecciones y las respuestas a ellas se pueden dividir en una serie de etapas. Estas etapas son ilustrativas para un microorganismo patógeno (rojo) que ingresa a través de una herida en un epitelio. El microorganismo primero se adhiere a las células epiteliales y luego invade más allá del epitelio hacia los tejidos subyacentes (primer panel). Una respuesta inmune innata local ayuda a contener la infección y libera antígeno y células dendríticas cargadas de antígeno a los vasos linfáticos (segundo panel) y luego a los ganglios linfáticos locales (tercer panel). Esto conduce a una respuesta inmune adaptativa en el ganglio linfático que implica la activación y diferenciación de células T y células B con la eventual producción de células T efectoras y anticuerpo, que se coordina con las células inmunes innatas para eliminar la infección (cuarto panel).

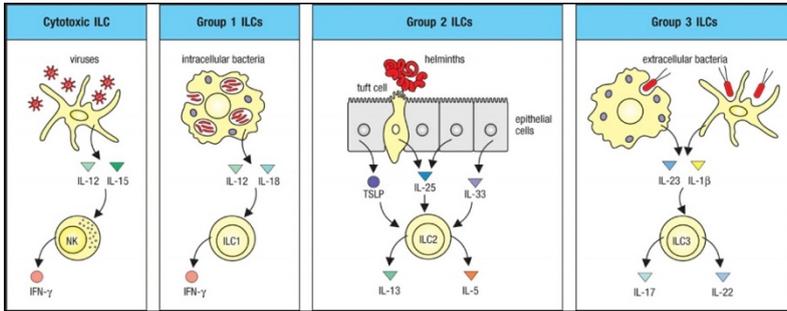


Fig. 11.3 Las citocinas producidas por células sensoras innatas activan las células linfoides innatas (ILC). Los patrones moleculares asociados (MAMP) expresados por diferentes tipos de patógenos estimulan distintas respuestas de citoquinas de células sensoras innatas, como células dendríticas, macrófagos o células epiteliales, incluidas células de penacho especializadas presentes en las mucosas que detectan pequeñas moléculas producidas por helmintos. Estas células, a su vez, estimulan diferentes subconjuntos de ILC para producir diferentes citocinas efectoras que actúan para coordinar y amplificar la respuesta innata.

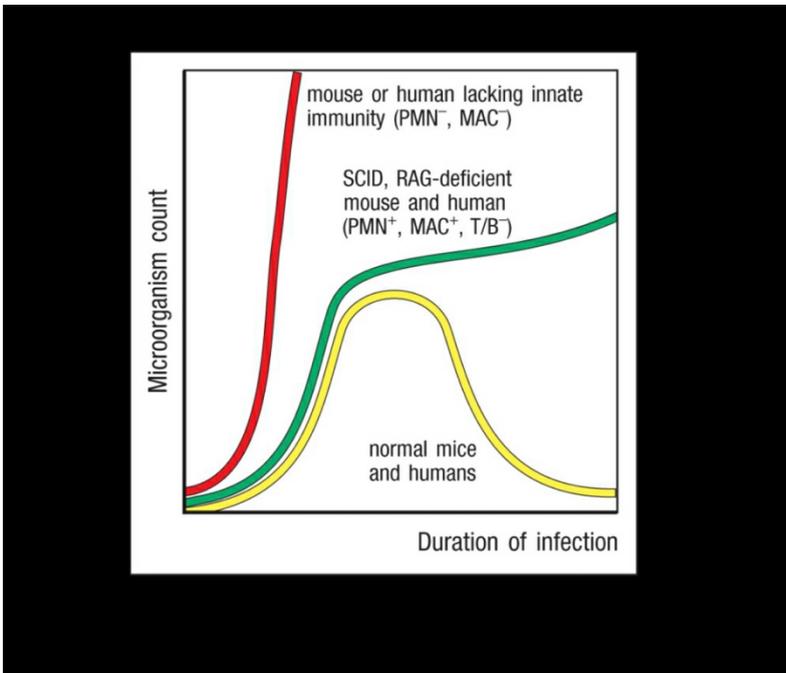


Fig. 11.4 Evolución temporal de la infección en ratones y seres humanos normales e inmunodeficientes. La curva roja muestra el rápido crecimiento de microorganismos en ausencia de inmunidad innata, cuando faltan macrófagos (MAC) y leucocitos polimorfonucleares (PMN).

La curva verde muestra el curso de la infección en ratones y humanos que tienen inmunidad innata pero no tienen linfocitos T o B y, por lo tanto, carecen de inmunidad adaptativa. La curva amarilla muestra el curso normal de una infección en ratones y humanos inmunocompetentes.

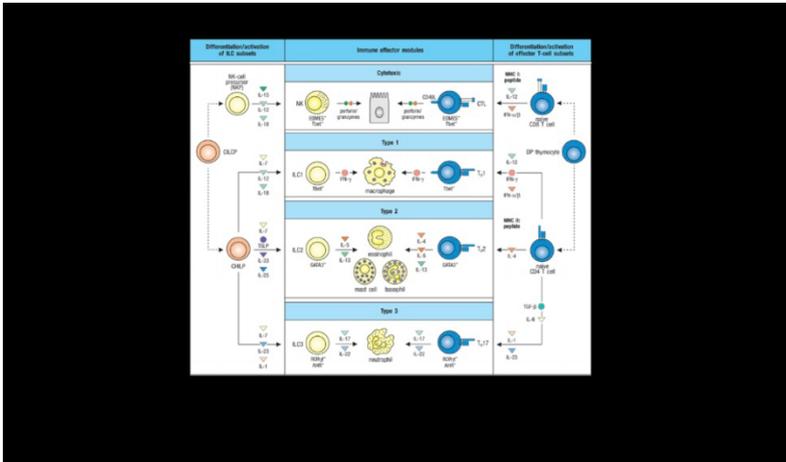


Fig. 11.5 Integración de ILC, subconjuntos de células T y células efectoras innatas en módulos efectores inmunitarios. Se muestran las principales citoquinas inductivas y efectoras y factores de transcripción (por ejemplo, EOMES, Tbet, GATA3, ROR $\gamma$ t y AHR) que están asociados con cada módulo efector. Ver texto para más detalles. Parece que todas las ILC se derivan de un precursor de ILC común (CILCP) que se desarrolla a partir del precursor linfocítico común (CLP) que también da origen a las células B y T en la médula ósea (no mostrados).

Los CILCP divergen en un precursor de células NK (NKP) o un precursor de ILC de tipo auxiliar común (CHILP), que da lugar a ILC1, ILC2 e ILC3. Esto es análogo a la divergencia de los linajes CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> de los precursores doblemente positivos CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> (DP) en el timo.

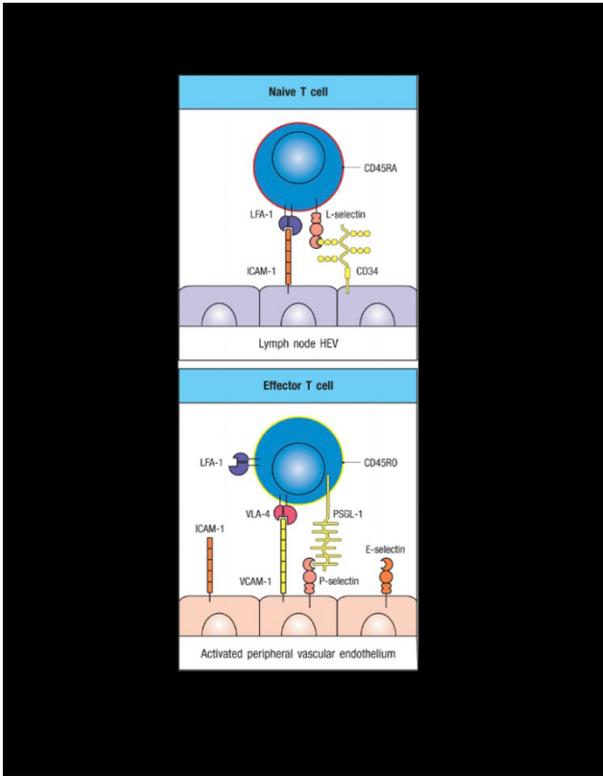


Fig. 11.6 Las células T efectoras cambian sus moléculas de superficie, lo que les permite ubicarse en los sitios de infección. Las células T vírgenes albergan los ganglios linfáticos a través de la unión de L-selectina a carbohidratos sulfatados mostrados por varias proteínas, como CD34 y GlyCAM-1 (no mostradas), en la vénula endotelial alta (HEV; panel superior). Después del encuentro con el antígeno, muchas de las células T efectoras diferenciadas pierden la expresión de L-selectina, abandonan el ganglio linfático aproximadamente 4 a 5 días después y ahora expresan la integrina VLA-4 y niveles aumentados de LFA-1. Estos se unen a VCAM-1 e ICAM-1, respectivamente, en el endotelio vascular periférico en sitios de inflamación (panel inferior). Al diferenciarse en células efectoras, las células T también alteran el corte y empalme del mRNA que codifica la proteína de la superficie celular CD45, una proteína tirosina fosfatasa (PTP) de tipo receptor. La isoforma CD45RO expresada por células efectoras carece de uno o más exones que codifiquen dominios extracelulares presentes en la isoforma CD45RA expresada por células T vírgenes y parece hacer que las células T efectoras sean más sensibles a la estimulación por un antígeno específico.

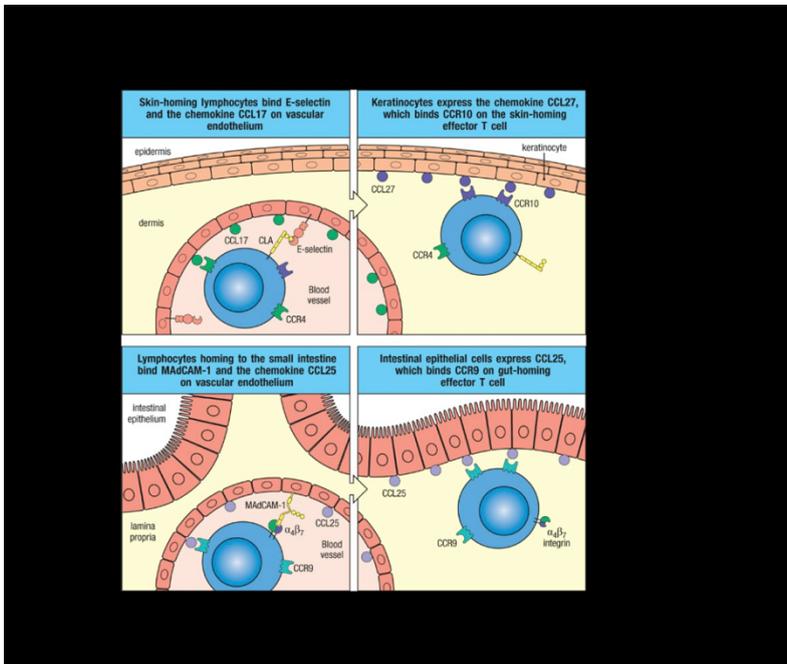


Fig. 11.7 Las células T que se alojan en la piel y el intestino utilizan combinaciones particulares de integrinas y quimiocinas para migrar específicamente a sus tejidos diana. Los linfocitos circulantes preparados en los ganglios linfáticos que drenan la piel se unen al endotelio que recubre un vaso sanguíneo cutáneo mediante interacciones entre el antígeno de linfocitos cutáneos (CLA) y la selectina E expresada constitutivamente en las células endoteliales (panel superior izquierdo). La adhesión se ve reforzada por una interacción entre el receptor de quimiocina de linfocitos CCR4 y la quimiocina endotelial CCL17. Una vez a través del endotelio, los linfocitos T efectores son atraídos por los queratinocitos de la epidermis por la quimiocina CCL27, que se une al receptor CCR10 en los linfocitos (panel superior derecho). De manera similar,  $\alpha_4\beta_7$  expresado en linfocitos circulantes preparados en tejido linfoide asociado al intestino se une inicialmente a MAdCAM-1 (panel inferior izquierdo), luego usa CCR9 para moverse a lo largo de un gradiente de quimiocina CCL25 para atravesar el endotelio y migrar al epitelio intestinal (panel inferior derecho).

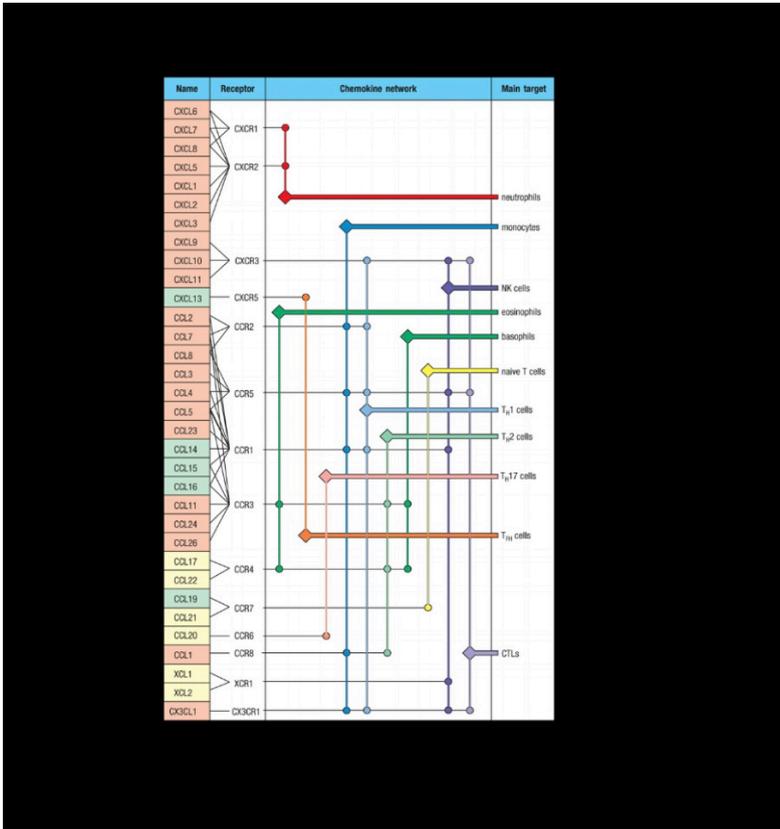


Fig. 11.8 Las redes de quimiocinas coordinan las interacciones de las poblaciones de células inmunitarias innatas y adaptativas. Las quimiocinas se clasifican en cuatro familias según sus diferencias estructurales: CXCL, CCL, XCL y CX3CL1. Las quimiocinas (consulte la primera columna) también se pueden clasificar como proinflamatorias (rosa), homeostáticas (verde) y de función mixta (amarillo). Las quimiocinas se unen a una subfamilia de siete receptores acoplados a proteína G transmembrana, que se clasifican como CXCR, CCR, XCR y CX3CR1 según la clase de quimiocinas a las que se unen. Muchas, pero no todas, las redes de quimiocinas- receptores de quimiocinas que coordinan los módulos inmunes innatos están representados aquí. La conexión entre los receptores y los tipos de células en las que se expresan se indica mediante la representación en "circuito" de líneas y nodos de conexión. Para conectar quimiocinas y sus receptores a las células diana, siga una línea horizontal y gire una vertical en cada nodo; los romboides (formas de diamantes) vinculan las líneas verticales con el tipo de célula. Tenga en cuenta que la mayoría de los receptores de quimiocinas pueden unirse a múltiples quimiocinas.

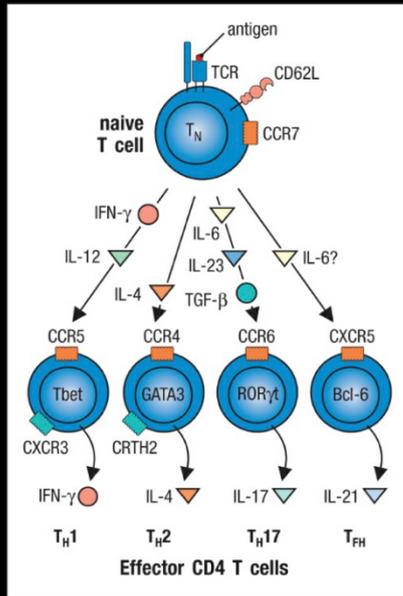


Fig. 11.9 La expresión de los receptores de quimiocinas y de adhesión se altera durante la diferenciación de las células T efectoras. Durante una respuesta inmune primaria, citocinas específicas derivadas del sistema inmune innato (indicadas a lo largo de las cuatro flechas divergentes) y factores de transcripción maestros únicos (Tbet, GATA3, ROR $\gamma$ t y Bcl-6) dirigen a las células T CD4 vírgenes para diferenciarse en células efectoras TH2, TH17 o TH1. Las células T efectoras de cada subconjunto pierden la expresión de L-selectina (CD62L) y CCR7 y expresan receptores de quimiocinas característicos. Además de los cambios generales y específicos de tejido en el tráfico de moléculas inducidos durante la diferenciación de las células T efectoras, la pérdida de expresión de CCR7 se acompaña de una inducción específica de subconjuntos de otros receptores de quimiocinas. Esto da como resultado patrones distintos de expresión del receptor de quimiocinas por parte de las células TH1, TH2 y TH17, lo que guía su reclutamiento diferencial hacia sitios de inflamación dependiendo de los patrones locales de quimiocinas inflamatorias inducidas por respuestas inmunes innatas a diferentes tipos de patógenos. Por ejemplo, las células TH1 expresan CCR5, que también se expresa en monocitos que maduran hasta convertirse en macrófagos cuando ingresan al sitio inflamatorio.

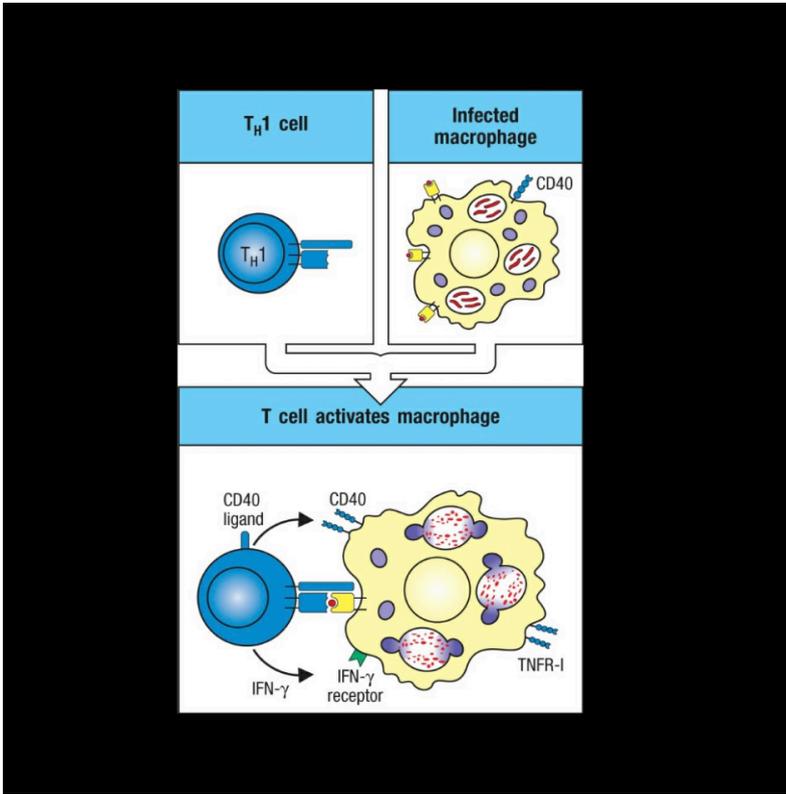


Fig. 11.10 Las células de TH1 activan los macrófagos para que se vuelvan altamente microbicidas. Cuando una célula TH1 efectora específica para un péptido bacteriano entra en contacto con un macrófago infectado, se induce a la célula T a secretar el factor activador de macrófagos IFN- $\gamma$  y a expresar el ligando CD40 y otros productos que pueden activar el macrófago. Juntas, estas proteínas recién sintetizadas activan los macrófagos para aumentar la destrucción intracelular y mejorar la producción de citocinas proinflamatorias.

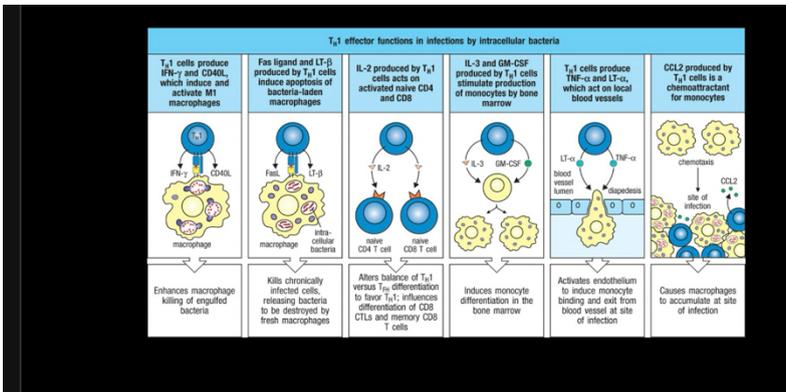


Fig. 11.11 Los macrófagos activados por las células de TH1 experimentan cambios que aumentan su eficacia antimicrobiana y amplifican la respuesta inmunitaria. Los macrófagos activados aumentan su expresión de CD40 y de receptores de TNF, y también son estimulados para secretar TNF- $\alpha$ . El ligando CD40 (CD40L) y el TNF- $\alpha$  actúan sinérgicamente con el IFN- $\gamma$  y secretado por las células TH1 para inducir la activación de macrófagos clásica, o M1, caracterizada por la producción de óxido nítrico (NO) y superóxido (O $_2$  $^{\cdot-}$ ). El macrófago también regula positivamente sus moléculas B7 en respuesta a la unión de CD40L y TNF- $\alpha$  y aumenta su expresión de moléculas MHC de clase II en respuesta a IFN- $\gamma$ , por lo que aumenta su expresión, permitiendo un circuito de retroalimentación positiva que mejora la activación de las células TH 1.

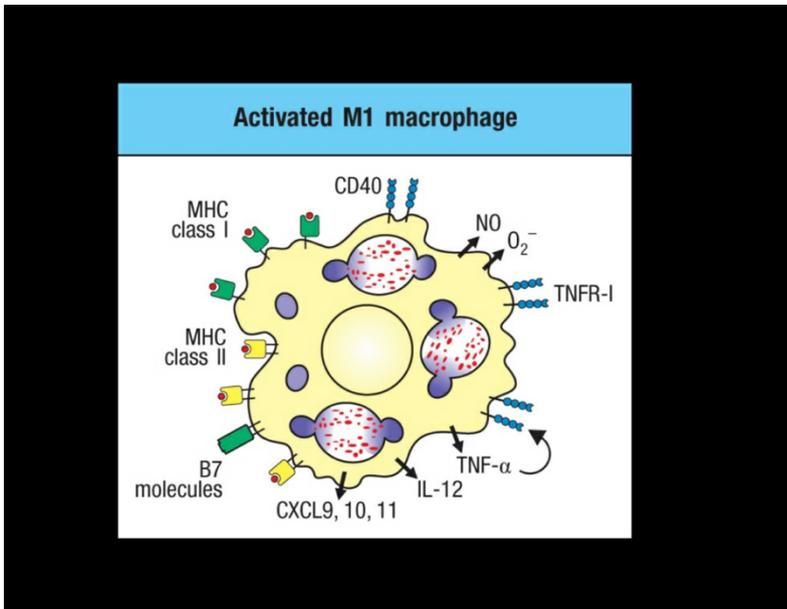


Fig. 11.12 La respuesta inmune a las bacterias intracelulares está coordinada por células de TH1 activadas. La activación de las células de TH1 por macrófagos infectados da como resultado la síntesis de citocinas que inducen la activación de los macrófagos M1 y coordinan la respuesta inmune a los patógenos intracelulares. El IFN- $\gamma$ , el ligando CD40 y el TNF- $\alpha$  actúan sinérgicamente para activar el macrófago, lo que le permite matar los patógenos fagocitados. Los macrófagos infectados crónicamente pierden la capacidad de matar bacterias intracelulares, y el ligando Fas unido a la membrana o LT-B producido por la célula de TH1 puede matar estos macrófagos, liberando las bacterias fagocitadas, que son absorbidas y asesinadas por macrófagos frescos. De esta forma, IFN- $\gamma$  y LT- $\beta$  actúan sinérgicamente en la eliminación de bacterias intracelulares. La IL-2 producida por las células de TH1 aumenta la diferenciación de las células T efectoras y el desarrollo de las células de memoria CD8. IL-3 y GM-CSF estimulan la producción de nuevos monocitos actuando sobre las células madre hematopoiéticas de la médula ósea. Se reclutan nuevos macrófagos en el sitio de la infección mediante las acciones de TNF- $\alpha$ , LT- $\alpha$  y otras citocinas secretadas en el endotelio vascular, que indican a los monocitos que abandonen el torrente sanguíneo y entren a los tejidos donde se convierten en macrófagos. Quimiocinas con actividad quimiotáctica de monocitos (por ejemplo, (CL3) signal .Los monocitos migran a los sitios de infección y se acumulan allí. Por tanto, la célula Ty1 coordina una respuesta de macrófagos que es muy eficaz para destruir agentes infecciosos intracelulares.

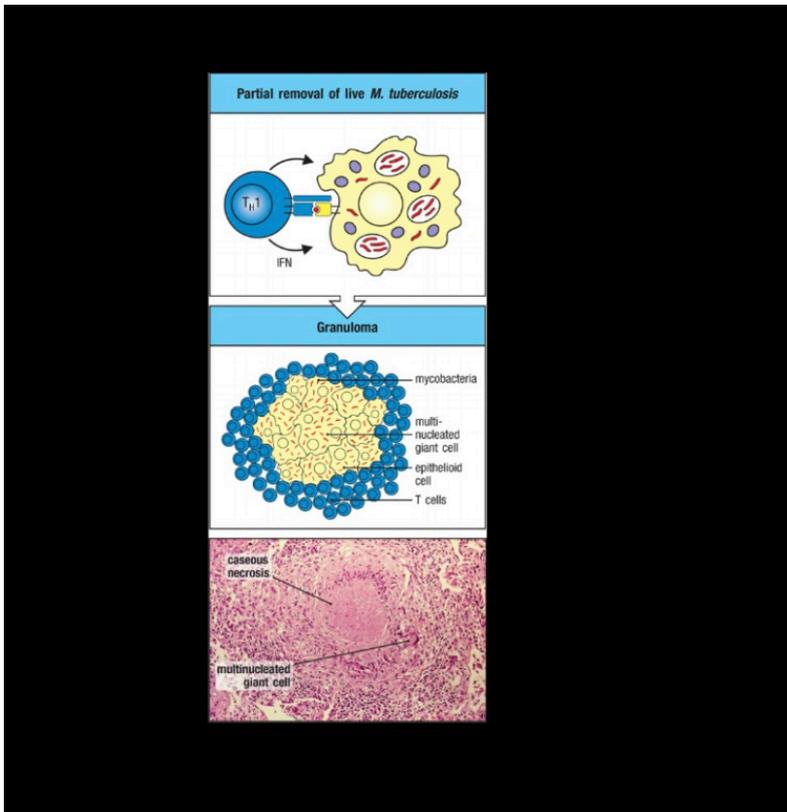


Fig. 11.13 Los granulomas se forman cuando un patógeno intracelular o sus constituyentes no pueden eliminarse por completo. Cuando las micobacterias como *M. tuberculosis* (rojo) resisten los efectos de la activación de los macrófagos, se desarrolla una respuesta inflamatoria localizada característica llamada granuloma. Este consta de un núcleo central de macrófagos infectados. El núcleo puede incluir células gigantes multinucleadas, que son macrófagos fusionados, rodeados por macrófagos grandes a menudo llamados células epitelioides, pero en los granulomas causados por micobacterias el núcleo generalmente se vuelve necrótico, lo que se conoce como necrosis caseosa debido a su consistencia parecida al queso, material que se acumula en los centros necróticos. Las micobacterias pueden persistir en las células del granuloma. El núcleo central está rodeado de células T, muchas de las cuales son CD4 positivas. No se comprenden del todo los mecanismos exactos mediante los cuales se logra este equilibrio y cómo se rompe el mismo. En el panel inferior se muestra un ejemplo de un granuloma caseoso en el pulmón de un individuo con tuberculosis.

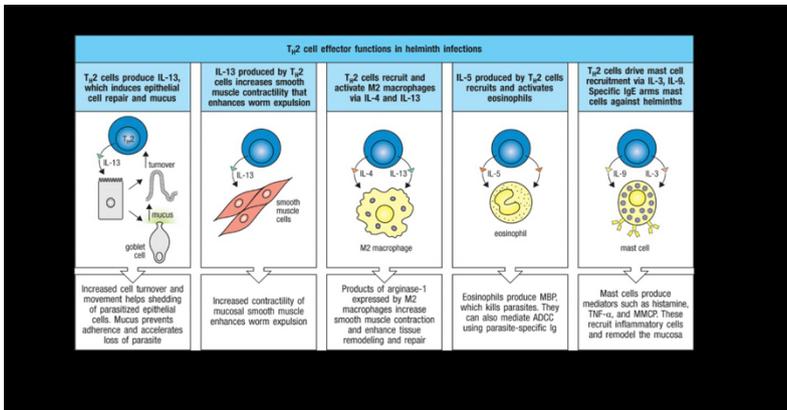


Fig. 11.14 Las respuestas protectoras a los helmintos intestinales están mediadas por las células TH2. La mayoría de los helmintos intestinales inducen respuestas inmunes tanto protectoras como patológicas por parte de las células TH2 CD4+. las respuestas tienden a ser protectoras, creando un ambiente hostil para el parásito y conduciendo a su expulsión y a la generación de inmunidad protectora (ver el texto para más detalles).

Macrófago M2, macrófago alternativamente activado; MBP, proteína básica principal; MMCP: proteasa de mastocitos de la mucosa.

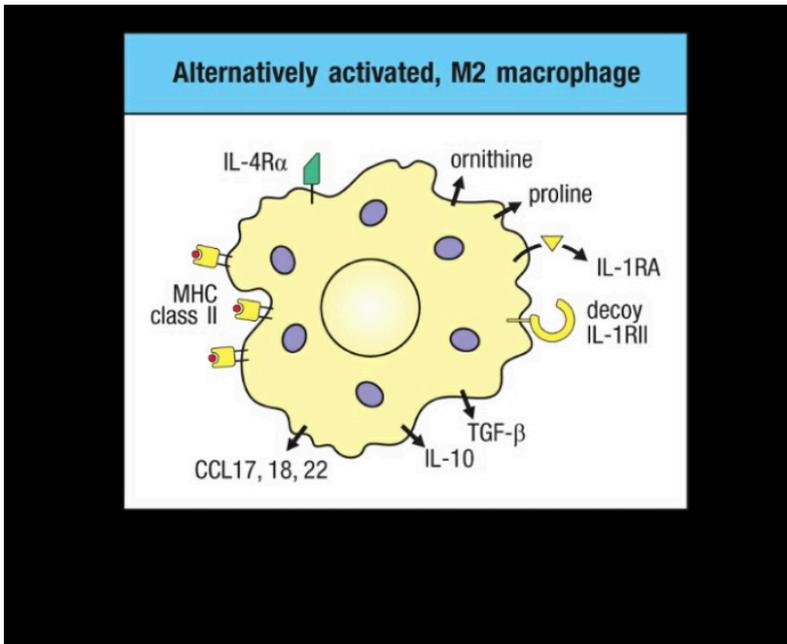


Fig. 11.15 Los macrófagos activados por las células TH2 experimentan cambios que aumentan su eficacia para erradicar helmintos y promover respuestas de reparación de tejidos. Los macrófagos activados por las células TH2 regulan positivamente la expresión de los receptores IL-4 e IL-13 (por ejemplo, IL-4Ra) y son inducidos a expresar arginasa-1, lo que da como resultado la secreción de ornitina y prolina. La ornitina mejora la contractilidad del músculo liso, lo que puede mejorar la expulsión de los gusanos y puede ser directamente citotóxica para algunas larvas de helmintos. También promueve la reparación de tejidos. La prolina es un aminoácido crítico para la síntesis de colágeno, que es importante para la regeneración modelado y reparación de los tejidos. Los macrófagos M2 también pueden reprimir la inflamación tisular local mediante la producción de un antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA) y un receptor señuelo de IL-1 (IL-1RII), los cuales actúan para inhibir la señalización del receptor de IL-1. Los macrófagos M2 también producen las citocinas antiinflamatorias IL-10 y TGF-B, que tiene efectos pleiotrópicos en la cicatrización de heridas.

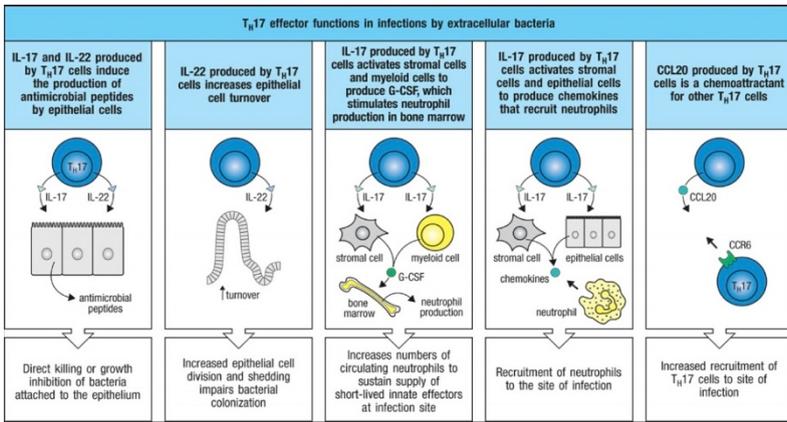


Fig. 11.16 La respuesta inmune a las bacterias extracelulares y algunos hongos está coordinada por Células TH17 activadas. Las células TH17 activadas por macrófagos portadores de antígenos y células dendríticas en los tejidos de barrera (por ejemplo, mucosas intestinales o respiratorias, tracto urogenital y piel) producen citoquinas que activan las células epiteliales y estromales locales para coordinar la respuesta inmune a las bacterias extracelulares y algunos tipos de hongos.

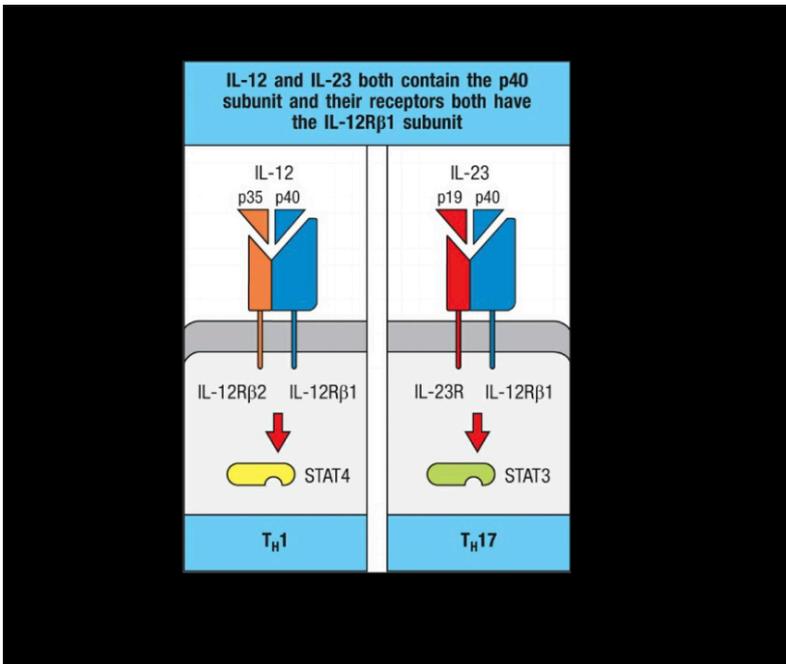


Fig. 11.17 Las citoquinas IL-12 e IL-23 tienen un componente en común, al igual que sus receptores. Las citoquinas heterodiméricas IL-12 e IL-23 contienen la subunidad p40, y los receptores para IL-12 e IL-23 tienen en común la subunidad IL-12Rβ1, que se une a la subunidad p40. La señalización de IL-12 activa principalmente el activador transcripcional STAT4, que aumenta la producción de IFN- $\gamma$ . IL-23 activa principalmente STAT3, pero también activa débilmente STAT4 (no se muestra). Ambas citoquinas aumentan la actividad y/o proliferación de los subconjuntos de células T CD4<sup>+</sup> que expresan receptores para ellas; Las células TH1 expresan IL-12R y las células TH17 expresan principalmente IL-23R, pero también puede expresar niveles bajos de IL-12R (no mostrado).

Los ratones con deficiencia de p40 carecen de expresión de ambas citoquinas y manifiestan defectos inmunológicos como resultado de deficiencias en las actividades de las células TH1 y TH17.

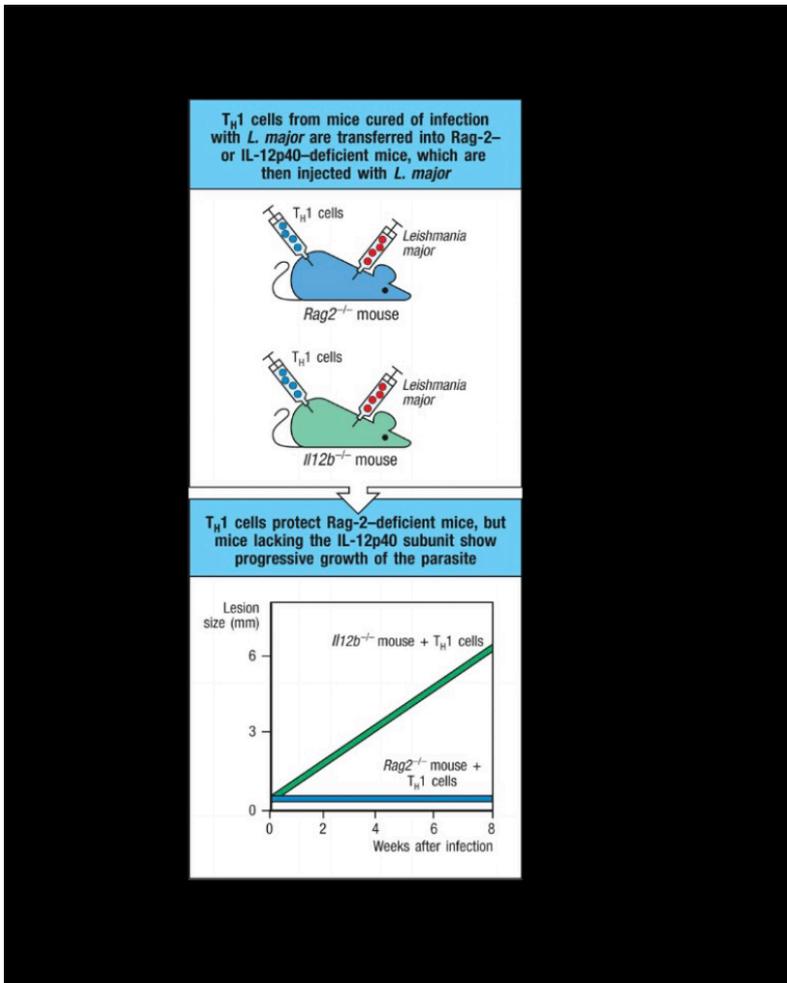


Fig. 11.18 La IL-12 continua es necesaria para la resistencia a patógenos que requieren respuestas TH1. Se utilizaron ratones que eliminaron una infección por *Leishmania major* y generaron células TH1 específicas para el patógeno como fuente de células T que se transfirieron adoptivamente a ratones deficientes en Rag-2 (Rag2<sup>-/-</sup>), que carecen de células T y células B y no pueden controlar la infección por *L. major*, pero pueden producir IL-12, o en ratones que carecen de IL-12p40 (Il12b<sup>-/-</sup>), que no pueden producir IL-12. En la infección posterior de los ratones con deficiencia de Rag-2, las lesiones no aumentaron porque las células TH1 transferidas conferirían inmunidad. Pero a pesar de que las células transferidas ya eran células TH1 diferenciadas, no conferirían resistencia a los ratones con deficiencia de IL-12p40, que carecían de una fuente de IL-12 para apoyar la función de las células TH1.

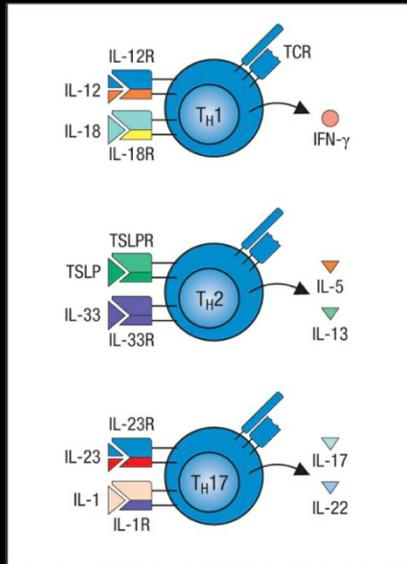


Fig. 11.19 Las células T efectoras pueden activarse para liberar citocinas independientemente del reconocimiento del antígeno.

De manera análoga a las ILC, las células T efectoras pueden estimarse para que produzcan citocinas efectoras independientemente de la señalización del receptor de células T mediante las acciones coordinadas de pares de citocinas.

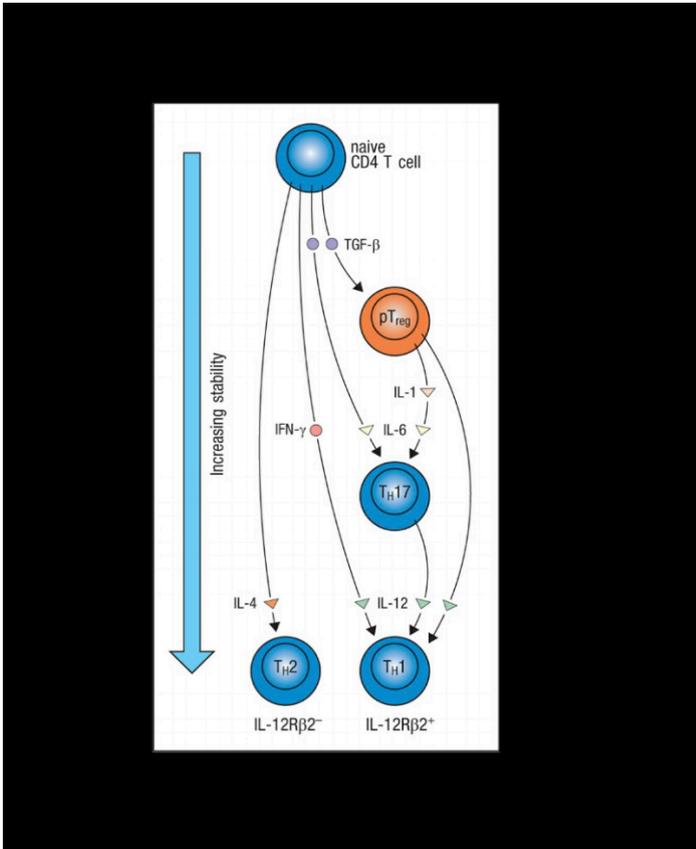


Fig. 11.20 Plasticidad de subconjuntos de células T CD4+. Existe una jerarquía de estabilidad de las células T CD4 efectoras y reguladoras. Las células T CD4+ vírgenes son multipotentes, mientras que las células TH1 y TH2 parecen ser relativamente estables, o al menos tienen un 'estado fundamental'; es decir, son muy resistentes a la transición a otros fenotipos de células efectoras. Las células T reguladoras periféricas (pTreg) y las células TH7 son menos estables y pueden pasar a otros subconjuntos, dependiendo de las citoquinas predominantes. En presencia de IL-6 e IL-1, las células pTreg pueden pasar o "transdiferenciarse" a células TH17, o cuando están en presencia de IL-12, pueden convertirse en células TH1. Las células TH17 sobre las que actúa IL-12 pueden realizar la transición en las células de TH1. En particular, la transdiferenciación de células pTreg en células TH17 o de células TH17 en células

TH1 parece ser unidireccional o irreversible. Las células TH2 en desarrollo (izquierda) reprimen la expresión del componente inducible del receptor de IL-12 (IL-12Rβ) y no responden a la IL-12; Los subconjuntos pTreg, TH17 y TH1 (derecha) siguen respondiendo a IL-12.

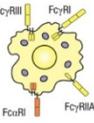
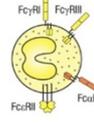
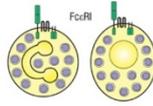
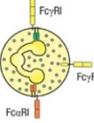
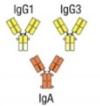
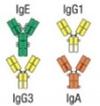
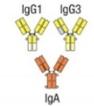
Immune module	Cytotoxic	Type 1	Type 2		Type 3
	NK cell	macrophage	eosinophil	basophil	mast cell
Innate effector cell and major Fc receptors expressed					
Principal antibody isotypes bound					

Fig. 11.21 Las células efectoras innatas de cada módulo inmunitario están armadas con diferentes isotipos de anticuerpos en la base del patrón de receptores Fc que expresan. Ver texto para más detalles.

After smallpox vaccination, antibody levels show no significant decline, and T-cell memory shows a half-life of 8–15 years

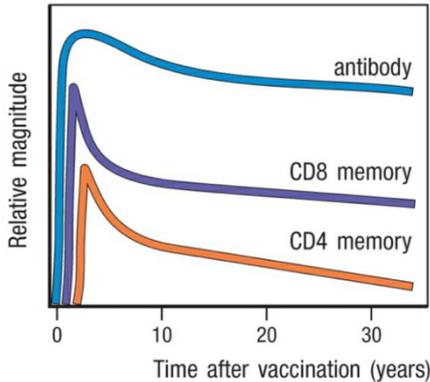
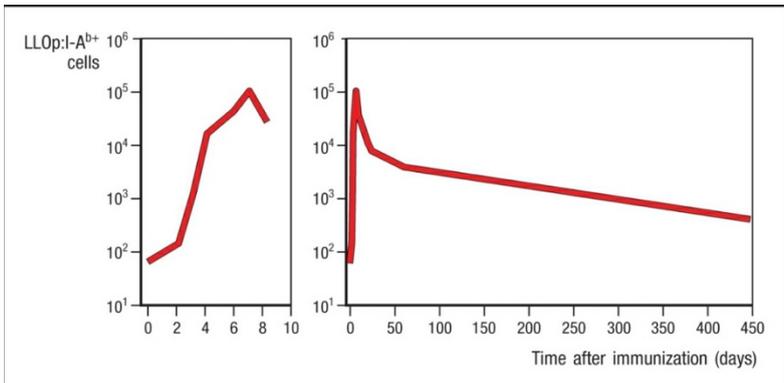


Fig. 11.22 La inmunidad antiviral después de la vacunación contra la viruela dura mucho tiempo. Dado que la viruela ha sido erradicada, las respuestas de recuerdo medidas en personas que fueron vacunadas contra la viruela pueden considerarse como recuerdos verdaderos en ausencia de reinfección. Después de la vacunación contra la viruela, los niveles de anticuerpos muestran un pico temprano con un período de rápida disminución, al que sigue un mantenimiento a largo plazo que muestra una disminución mínima. La memoria de las células T CD4<sup>+</sup> y T CD8<sup>+</sup> tiene una larga vida, pero decae gradualmente, con una vida media más larga para las células T CD8<sup>+</sup>.



**Fig. 11.23 Generación de células T de memoria después de una infección.** Después de una infección, en este caso cuando se utiliza una cepa de *Listeria monocytogenes*, el número de células T específicas para el factor de virulencia de la listeriolisina (LLO) aumenta dramáticamente y luego vuelve a caer para dar un nivel bajo sostenido de células T de memoria. Las respuestas de las células T se detectan mediante la unión de un tetrámero del MHC que consiste en un péptido LLO unido por I-Ab. El panel izquierdo muestra la respuesta primaria de las células T CD4 que son específicas de LLO, y el panel derecho muestra la fase de contracción y memoria. Aproximadamente 100 células T en el repertorio de células T vírgenes se expanden a aproximadamente 100.000 células efectoras en el día 7 (expansión ~1000 veces) y luego se contraen a aproximadamente a 7000 células de memoria para el día 25 (~93% de pérdida de células). Las células de memoria luego se descomponen lentamente a ~500 células por día después del día 450.

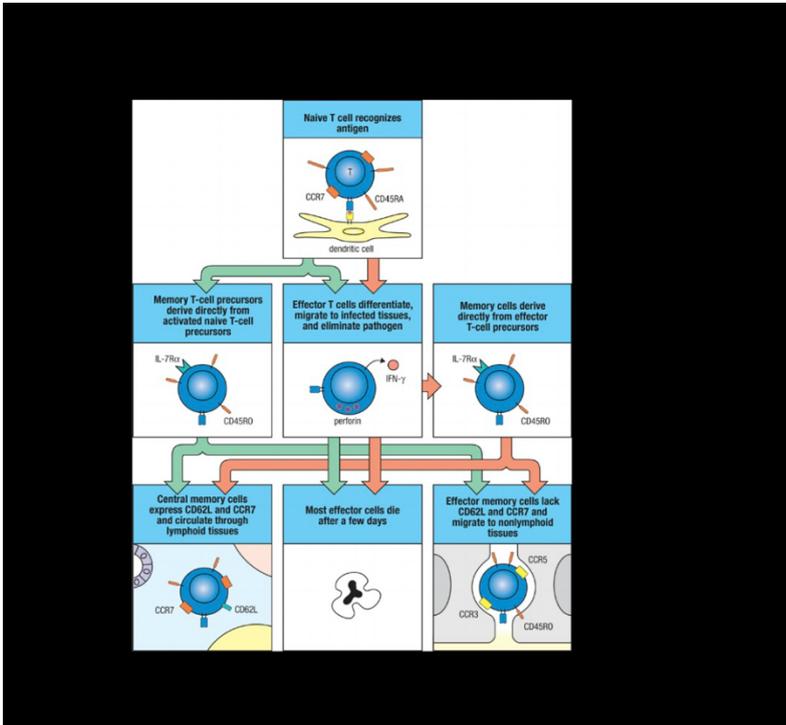


Fig. 11.24 Modelos alternativos para el desarrollo de subconjuntos de células T de memoria central (TCM) y de células de memoria efectora T (Tem). Las células T de memoria pueden surgir de células efectoras activadas (modelo lineal de desarrollo de células de memoria; flechas rojas) o directamente de células T vírgenes activadas (modelo asimétrico o ramificado de desarrollo de células de memoria; flechas verdes). En ambos modelos, la mayoría de las células T efectoras generadas en una respuesta primaria mueren después de la respuesta primaria. Dos tipos de células T de memoria pueden surgir de una respuesta primaria de células T, independientemente de sus orígenes: células T de memoria central (TCM) y células T de memoria efectoras (TEM). Las células de memoria central (TCM) expresan CD62L y CCR7 y recirculan en tejidos linfoides periféricos de manera similar a las células T vírgenes. Cuando reconocen el antígeno en los tejidos linfoides, se inicia una respuesta de recuerdo y las células experimentan rápidamente una diferenciación en células T efectoras a lo largo de los días. Las células efectoras de memoria (TEM) carecen de CD62L y CCR7 y recirculan principalmente en la sangre. Se reclutan rápidamente en tejidos inflamados donde inician respuestas de células T efectoras después de la reestimulación por un antígeno afín. Tenga en cuenta que estos dos modelos no son mutuamente excluyentes. Es decir, en una respuesta inmune determinada, ambas vías pueden contribuir al conjunto de células T de memoria.

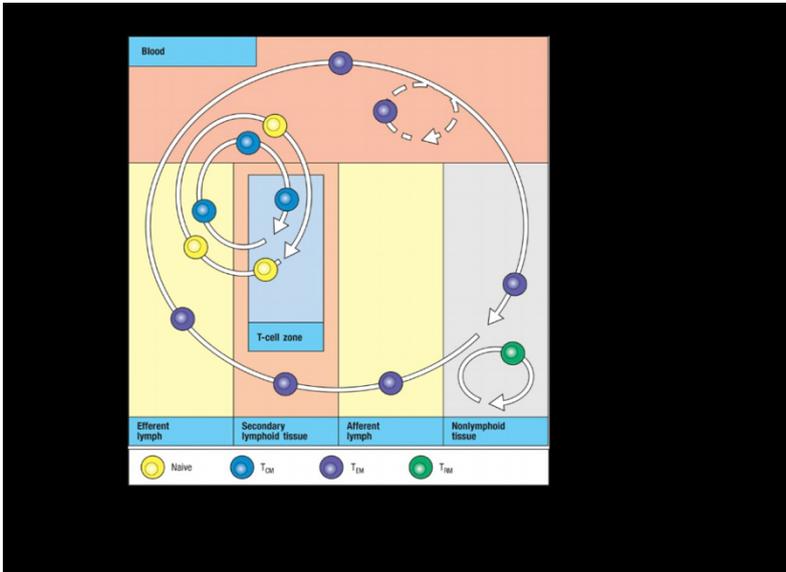


Fig. 11.26 Las células T vírgenes y de memoria tienen patrones migratorios distintos, lo que les permite vigilar diferentes compartimentos tisulares en busca de infección. Al igual que las células T vírgenes, las células TCM recirculan entre la sangre, las zonas de células T de los órganos linfoides secundarios y la linfa.

Las células TEM recirculan entre los tejidos no linfoides, la linfa, los ganglios linfáticos (por donde podrían pasar a través de los senos nasales sin entrar en la zona de las células T) y la sangre; Algunas células TEM permanecen en la circulación sanguínea y migran únicamente a través del bazo. Las células TRM no recirculan sino que se limitan a un solo tejido.

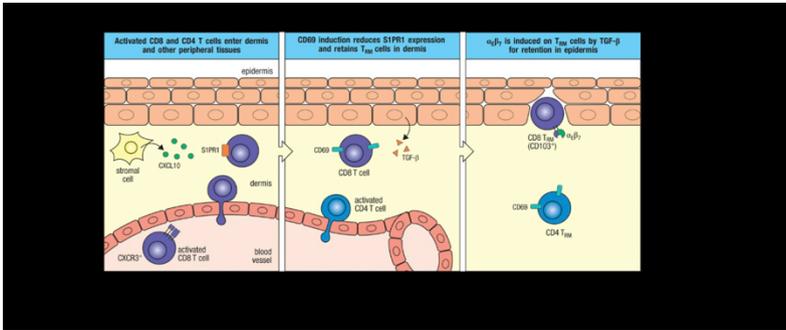


Fig. 11.27 Las células T de memoria residentes en los tejidos son un compartimento inmunitario importante que examina los tejidos periféricos en busca de reinfección por patógenos. Después de la activación y preparación en los tejidos linfoides, las células T CD8 y CD4 activadas ingresan a la sangre y a los tejidos en respuesta a varias quimiocinas, como se muestra aquí para la entrada a la dermis, guiada por la expresión de CXCR3. La reexpresión de CD69 por las células T causada por un antígeno u otras señales desconocidas conduce a una disminución de la expresión superficial de S1PR1, lo que promueve la retención de estas células en la dermis. En respuesta al TGF- $\beta$ , algunas células inducen la integrina  $\alpha\text{E}\beta\text{4}$  (CD103), que se une a la E-cadherina expresada por células epiteliales, promoviendo la entrada y retención de células T en la epidermis, donde residen muchas células TRMCD8<sup>+</sup>.

Las estimaciones indican que las células TRM pueden superar en número a las células T recirculantes que migran por el cuerpo.

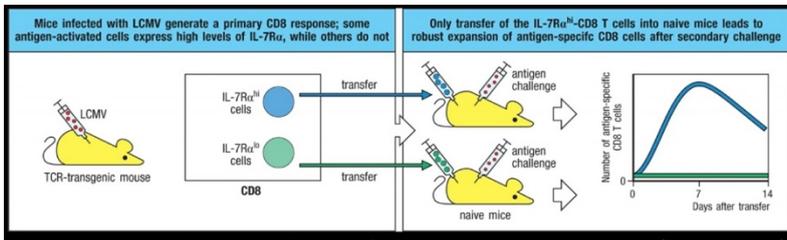


Fig. 11.28 La expresión del receptor de IL-7 (IL-7Ra) indica qué células T efectoras CD8<sup>+</sup> pueden generar respuestas de memoria sólidas. Se infectaron con el virus ratones que expresaban un transgén del receptor de células T (TCR) específico para un antígeno viral del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) y se recogieron células efectoras el día 11. Las células T CD8<sup>+</sup> efectoras que expresaban altos niveles de IL-7Ra (IL-7Ra<sup>hi</sup>; azul) se separaron y transfirieron a un grupo de ratones ingenuos, y las células T CD8<sup>+</sup> efectoras que expresaban niveles bajos de IL-7Ra (IL-7Ra<sup>lo</sup>; verde) fueron transferidos a otro grupo. Tres semanas después de la transferencia, los ratones fueron desafiados con una bacteria diseñada para expresar el antígeno viral original, y se midió el número de células T transferidas que respondieron (detectadas por su expresión del TCR transgénico) en varios momentos después de la exposición. Sólo las células efectoras IL-7Ra<sup>hi</sup> transferidas pudieron generar una expansión robusta de las células T CD8<sup>+</sup> después del desafío secundario.

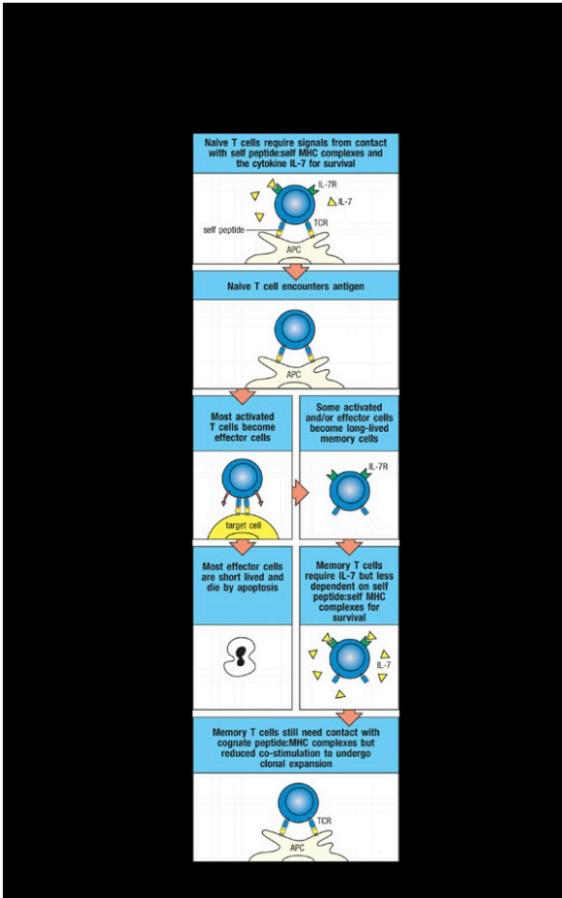


Fig. 11.29 Las células T de memoria y las vírgenes tienen requisitos diferentes para sobrevivir. Para su supervivencia en la periferia, las células T vírgenes requieren estimulación periódica con la citoquina IL-7 y con antígenos propios presentados por moléculas MHC propias. Al enfrentarse con su antígeno específico, una célula T ingenua se divide y diferencia. La mayor parte de la progenie se diferencia en células efectoras de vida relativamente corta que han perdido la expresión del receptor de IL-7 (verde), pero algunas células efectoras retienen o reexpresan el receptor y se convierten en células T de memoria de larga vida. Estas células pueden mantenerse mediante IL-7 (y en algunos casos, IL-15; no se muestra) y dependen menos del contacto con autopéptido: complejos MHC propios para la supervivencia, en comparación con células T vírgenes. APC, célula presentadora de antígeno.

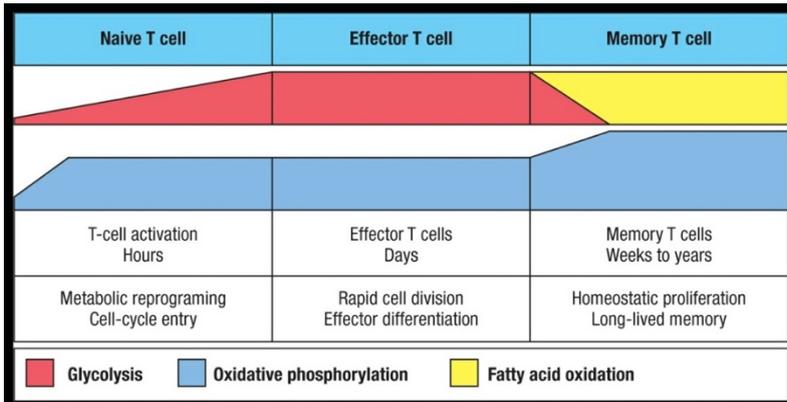


Fig. 11.30 La diferenciación de células T vírgenes en células T efectoras y de memoria va acompañada de cambios en su metabolismo. Las células T vírgenes tienen demandas energéticas muy bajas que se satisfacen mediante una fosforilación oxidativa de bajo nivel (OXPHOS; representada con sombreado azul) dentro de las mitocondrias el piruvato que se deriva de la degradación (glucólisis; sombreado rojo) de la glucosa, su principal fuente de energía, sino también de una oxidación limitada de acetil-CoA que se deriva de los ácidos grasos (oxidación de ácidos grasos, o FAO; amarillo). Tras la activación, las células T experimentan un cambio de un metabolismo catabólico a anabólico para adaptarse a su inminente transición a la rápida división celular necesaria para la expansión clonal y la diferenciación efectora. El aumento en la necesidad de biosíntesis de macromoléculas (por ejemplo, DNA, RNA ribosómico, proteínas) se satisface mediante un aumento de la glucólisis que, junto con un aumento de OX-PHOS, proporciona un aumento de las necesidades biosintéticas y energéticas de las células T efectoras en desarrollo. (La altura de los paneles de colores denota la capacidad relativa de las vías indicadas). A medida que la respuesta de las células T disminuye, las células T de memoria supervivientes cambian su metabolismo de nuevo a un estado catabólico dominado por un bajo consumo de energía impulsado principalmente por la FAO, no por la glucólisis. Sin embargo, las células T de memoria retienen un mayor número y reserva funcional de mitocondrias y, por lo tanto, mayor fuente de energía.

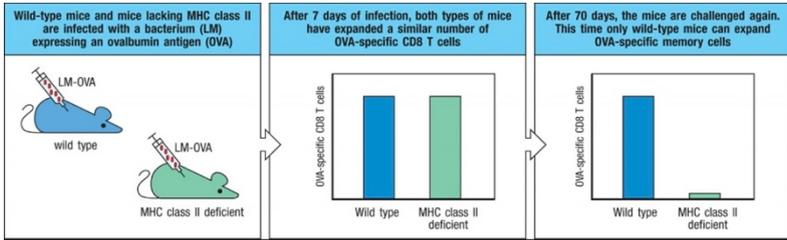


Fig. 11.31 Las células T CD4<sup>+</sup> son necesarias para el desarrollo de células T CD8<sup>+</sup> de memoria funcionales. Ratones que no expresan moléculas de MHC de clase II (MHC de clase II deficiente) no logran desarrollar células T CD4<sup>+</sup>. Se infectaron ratones de tipo salvaje y con deficiencia de MHC clase II con *Listeria monocytogenes* que expresa el antígeno modelo ovoalbúmina (LM-OVA). Después de 7 días, el número de células T CD8 específicas de OVA se puede medir utilizando tetraméricos de MHC específicos que contienen un péptido OVA y, por lo tanto, se unen a receptores de células T que reaccionan con este antígeno. Después de 7 días de infección, se descubrió que los ratones que carecían de células T CD4<sup>+</sup> tenían la misma cantidad de células T CD8<sup>+</sup> específicas de OVA que los ratones de tipo salvaje. Sin embargo, cuando a los ratones se les permitió recuperarse durante 60 días (un tiempo durante el cual las células T de memoria podían desarrollarse) y luego se les volvió a desafiar con LM-OVA, los ratones que carecen de células T CD4<sup>+</sup> no lograron expandir las células T CD8<sup>+</sup> de memoria específicas de OVA, mientras que hubo una fuerte respuesta de las células T CD8<sup>+</sup> memoria en los ratones de tipo salvaje.

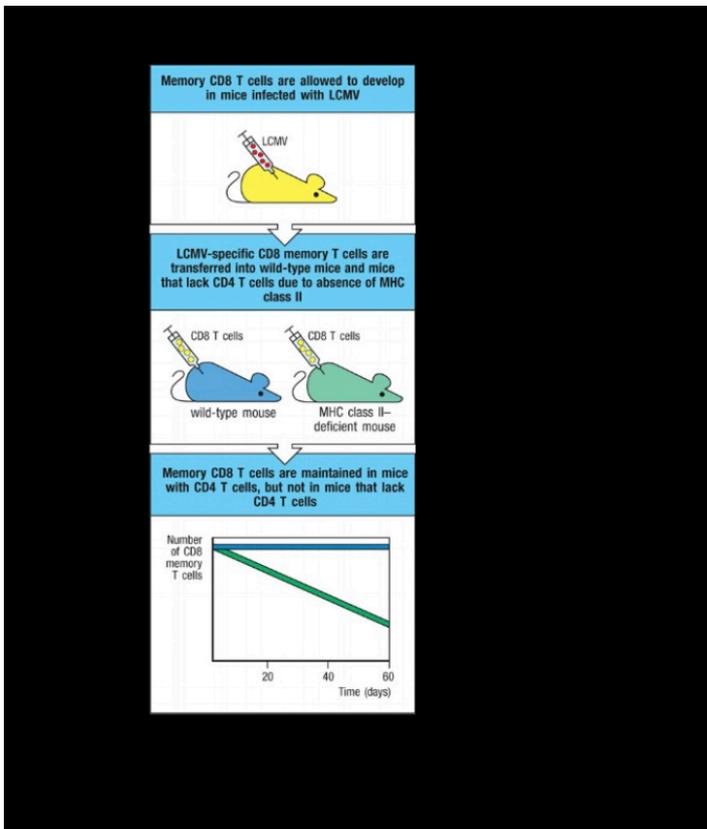


Fig. 11.32 Las células T CD4<sup>+</sup> promueven el mantenimiento de células T CD8<sup>+</sup> de memoria . La dependencia de las células T CD8<sup>+</sup> de memoria de las células T CD4<sup>+</sup> se muestra por los diferentes tiempos de vida de las células de memoria después de su transferencia a ratones huéspedes que tienen células T CD4<sup>+</sup> normales (tipo salvaje) o carecen de células T CD4<sup>+</sup> (deficientes en MHC clase II). En ausencia de proteínas MHC de clase II, las células T CD4<sup>+</sup> no se desarrollan en el timo. Cuando se aislaron células T de memoria CD8<sup>+</sup> específicas para LCMV de ratones donantes 35 días después de la infección con el virus y se transfirieron a estos huéspedes, las células de memoria se mantuvieron solo en ratones que tenían células T CD4<sup>+</sup>. La base molecular de esta acción de las células T CD4<sup>+</sup> aún no está clara, pero tiene implicaciones para enfermedades como el HIV/SIDA en las que el número de células T CD4<sup>+</sup> está disminuido.

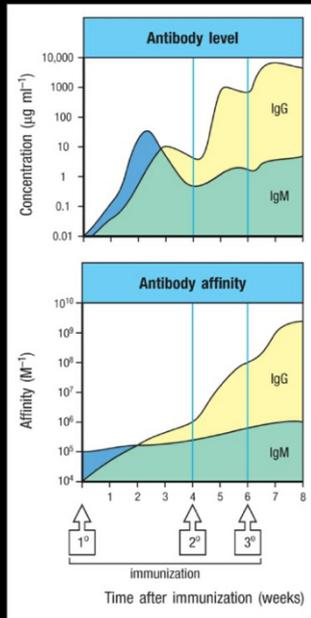


Fig. 11.34 Tanto la afinidad como la cantidad de anticuerpo aumentan con la inmunización repetida. El panel superior muestra el aumento en la concentración de anticuerpos con el tiempo después de las inmunizaciones primarias ( $1^\circ$ ), secundarias, ( $2^\circ$ ) y terciarias ( $3^\circ$ ). El panel inferior muestra el aumento de la afinidad de los anticuerpos (maduración de la afinidad). La maduración de la afinidad se observa en gran medida en los anticuerpos IgG (así como en los IgA e IgE, que no se muestran) provenientes de células B maduras que han sufrido cambio de isotipo e hipermutación somática para producir anticuerpos de mayor afinidad. El sombreado azul representa la IgM sola, el sombreado amarillo la IgG y el verde la presencia tanto de IgG como de IgM. Aunque se produce cierta maduración de la afinidad en la respuesta primaria de anticuerpos, la mayor parte surge en respuestas posteriores a inyecciones repetidas de antígeno. Tenga en cuenta que estos gráficos están en una escala logarítmica; De lo contrario, sería imposible representar el aumento global de alrededor de 1 millón de veces en la concentración de anticuerpos IgG específicos desde su nivel inicial.

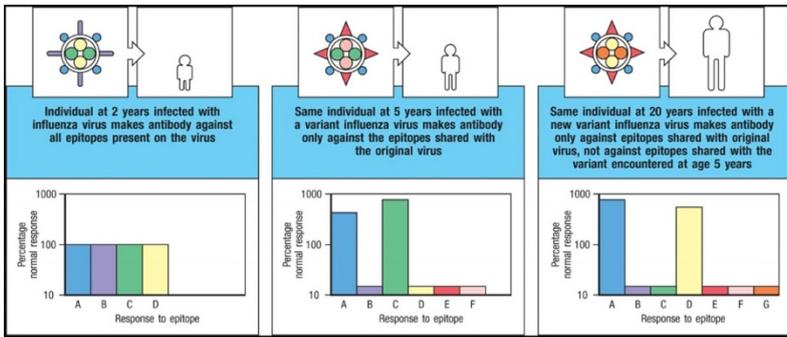


Fig. 11.35 Cuando las personas que han sido infectadas con una variante del virus de la influenza se infectan con una segunda o tercera variante, producen anticuerpos sólo contra epítomos que estaban presentes en el virus inicial. Un niño infectado por primera vez con un virus de la influenza a los 2 años de edad responde a todos los epítomos (panel izquierdo). A la edad de 5 años, el mismo niño expuesto a un virus de influenza diferente responde preferentemente a los epítomos compartidos con el virus original y produce una respuesta menor de lo normal a los nuevos epítomos del virus (panel central). Incluso a los 20 años, este compromiso de responder a los epítomos compartidos con el virus original y la respuesta subnormal a nuevos epítomos, se conserva (panel derecho). Este fenómeno se llama pecado antigénico original o immunological imprinting.



**I Trust My Immune System**

