



## Respuesta inmune desde los patrones moleculares asociados a patógenos y a daño

### Autores:

Lianne, Dunán Cala <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de 2do año Medicina. Alumna ayudante de Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad I, Santiago de Cuba, Cuba.

[liannedunancala@gmail.com](mailto:liannedunancala@gmail.com)

### Resumen

**Introducción:** El principio del funcionamiento del sistema inmune es el reconocimiento de agentes extraños, ajenos al organismo que deben ser neutralizados y eliminados antes que causen daño. **Objetivo:** describir los aspectos esenciales relacionados con los patrones moleculares asociados a patógenos y al daño. **Materiales y Método:** se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos: SciELO, PubMed, Scopus, Google Scholar; se seleccionaron 42 publicados en los últimos 5 años en idioma inglés y español.

**Resultados y discusión:** La primera etapa de la cascada de la inflamación involucra el reconocimiento de la presencia de una infección o del daño, a través de patrones moleculares asociados a patógenos y daños. Las células inmunitarias innatas constituyen la primera línea de defensa y promueven el reclutamiento de células inmunitarias adicionales, mediante la liberación de citocinas y quimiocinas. La apoptosis puede considerarse como un mecanismo de protección celular y la muerte celular inmunogénica, tiene un papel determinante durante la tumorigénesis. **Conclusiones:** los aspectos moleculares de la respuesta a daño desde las vías de señalización para efectores celulares, hasta su resolución, permiten el entendimiento de la respuesta inmune innata.

**Palabras clave:** respuesta inmune, inflamasoma, patrones moleculares asociados a daño

## **INTRODUCCIÓN**

El sistema inmune es una exquisita maquinaria implicada en el mantenimiento de la integridad del organismo y en la regulación de su propia función para adaptar sus estrategias de reconocimiento molecular en un contexto dinámico. <sup>1,2</sup> En 1994, Polly Matzinger introdujo un cambio importante en el paradigma de la distinción entre antígenos propios y no propios realizada por el sistema inmunológico. Propuso el llamado Modelo de

Peligro, que afirmaba que las células presentadoras de antígenos (APC) se activan mediante señales de alarma celulares endógenas expuestas de células dañadas o lesionadas, en lugar de mediante el reconocimiento de moléculas no propias. Este modelo implicaba que un amplio espectro de moléculas relacionadas con eventos peligrosos, incluidas células que sufren formas no fisiológicas de muerte celular, pueden estimular una respuesta inmune.<sup>3</sup>

Hasta fines del siglo pasado, la inmunidad adquirida había dominado prácticamente todos los estudios y aplicaciones en inmunología. La estrategia general de esa respuesta, en donde no se requiere de una preparación previa, consiste en el despliegue de receptores (de manera innata) dedicados a detectar moléculas distribuidas en muchos microorganismos a la vez.<sup>2</sup> Pueden diferenciarse dos tipos de inmunidad adaptativa: la inmunidad celular y la inmunidad humoral. La primera es mediada principalmente por los linfocitos T, mientras que la segunda es mediada principalmente por los linfocitos B.<sup>4</sup>

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

Los patrones moleculares asociados a daños (DAMP, Danger Associated Molecular Pattern; por las siglas en inglés) son moléculas que se encuentran en el interior de las células y son liberadas por las células dañadas o moribundas debido a un traumatismo o a una infección por un patógeno. Forman parte de la respuesta inmunitaria innata. También se conocen como señales de peligro y alarminas porque sirven como señal de advertencia para el organismo ante la presencia de cualquier daño o infección en sus células. Los DAMP son señales de peligro endógenas que se liberan al espacio extracelular en respuesta al daño que sufre la célula por un trauma mecánico o un patógeno y promueve

una respuesta inflamatoria no infecciosa al unirse a un receptor de reconocimiento de patrones.<sup>7</sup>

Las respuestas inflamatorias surgen como resultado de la exposición de tejidos u órganos a estímulos dañinos como lesiones, sustancias químicas tóxicas o microorganismos patógenos. La inflamación es un aspecto clave de la respuesta inmunitaria innata; se utiliza para ayudar a mitigar futuros daños al organismo mediante la eliminación de invasores nocivos de la zona afectada e iniciar el proceso de curación.<sup>1,8</sup> Por ejemplo, la citocina IL-1 $\alpha$  es un DAMP que se origina dentro del núcleo de la célula que, una vez liberada al espacio extracelular, se une al PRR IL-1R, que a su vez inicia una respuesta inflamatoria al trauma o patógeno que inició la liberación de IL-1 $\alpha$ .<sup>9</sup>

Los patrones moleculares son esenciales para el reconocimiento de los microorganismos por parte de las células de la inmunidad innata, las cuales responden de manera distinta según el microorganismo identificado. El proceso de inflamación como respuesta vital necesaria para la recuperación exitosa de lesiones, y su relación con los patrones moleculares asociados a patógenos y al daño, permiten el entendimiento de procesos fisiopatológicos relacionados con enfermedades y constituyen hoy en día, bases moleculares para múltiples intervenciones terapéuticas, de ahí lo novedoso del tema abordado.

El presente trabajo tuvo como objetivo describir los aspectos esenciales relacionados con los patrones moleculares asociados a patógenos y al daño. Se explican los aspectos moleculares de la respuesta a daño, desde el reconocimiento de un agente o daño, las vías de señalización para liberación de citocinas, los efectos vasculares y celulares, hasta su resolución, teniendo como problema de investigación: ¿Cuáles son los aspectos esenciales relacionados con los patrones moleculares asociados a patógenos y al daño?

## **MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura disponible a través de la búsqueda automatizada en las bases de datos: SciELO, PubMed, Scopus, Google Scholar, Hinari, Elsevier, Medline y SciELO. Los términos utilizados de forma individual o combinada mediante el empleo de los operadores booleanos “and”, “or”, “not” para

dicha búsqueda fueron los siguientes: patrones moleculares asociados a patógenos; patrones moleculares asociados a daño; respuesta inmune en la sepsis. Se evaluaron 69 artículos, pero el estudio se circunscribió a los 42 enfocados de manera íntegra en la temática. Se seleccionaron los publicados en los últimos 5 años y hasta marzo de 2024. Se incluyeron artículos originales y de revisión en los idiomas inglés y español.

## **DESARROLLO**

El sistema inmunitario está formado por dos componentes que trabajan coordinadamente para protegernos de los patógenos, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata es capaz de combatir la infección desde el inicio, pero es inespecífica ya que no identifica patógenos concretos, sino que reconoce moléculas conservadas en familias de patógenos, denominadas PAMP. Los macrófagos, por ejemplo, además de fagocitar al patógeno, secretan mediadores lipídicos (como prostaglandinas o leucotrienos) y citocinas (como TNF- $\alpha$ , IL-1 o IL-6) que causan inflamación. En una infección bacteriana o fúngica se reclutan, sobre todo, neutrófilos, que cuentan con los mismos receptores que los macrófagos y les ayudan a fagocitar a los patógenos. En una infección vírica se reclutan, sin embargo, células NK (del inglés, Natural Killer), que son células citotóxicas capaces de eliminar aquellas células infectadas por el virus.<sup>10</sup>

La inmunidad adaptativa o adquirida está mediada por los linfocitos. Los linfocitos B reconocen patógenos extracelulares o sus moléculas, que llamamos antígenos (Ag), gracias a su receptor denominado inmunoglobulina (Ig). En la médula ósea, se genera por azar un repertorio casi ilimitado de linfocitos B, que denominamos vírgenes, cada uno de los cuales expresa una Ig diferente, pudiendo así reconocer una amplia variedad de Ag. No obstante, tal variabilidad de linfocitos B genera un problema ya que hay muy pocos específicos para cada Ag, por lo que los linfocitos deben proliferar durante, al menos, una semana para poder eliminar al patógeno tras la inducción de la respuesta adaptativa. Después de proliferar, los linfocitos B se transforman en células plasmáticas que secretan la forma soluble de su Ig de membrana o anticuerpo (Ac), el cuál favorecerá la eliminación del patógeno. Una parte de estos linfocitos que proliferan permanecen en nuestro organismo como linfocitos B de memoria, más abundantes y eficaces que los vírgenes, que

nos protegerán de infecciones futuras por ese microbio. Esta memoria inmunológica es una de las características que diferencia la respuesta adaptativa de la innata y constituye la base de la vacunación.<sup>9,10</sup>

Existen dos tipos de inmunidad adaptativa que ayudan a defender al cuerpo frente a patógenos y agresores: celular y humoral. La inmunidad celular está principalmente especializada en la lucha contra patógenos intracelulares, como pueden ser los virus, parásitos o patógenos que han sido fagocitados. Para ello, cuentan con la ayuda de células como los macrófagos o las células dendríticas, que les presentan los antígenos a través de moléculas presentadoras de péptidos I (MPP-I). Los principales efectores son los linfocitos T citotóxicos. Si bien, otro tipo de células T, los linfocitos T cooperadores, también pueden participar en la gestión inmunitaria de antígenos extracelulares a través de MPP-II, activando otras células de la inmunidad y mediante la secreción de citoquinas.<sup>11,12</sup>

Los linfocitos T pueden dividirse en dos grandes grupos según expresen las moléculas CD4 o CD8, cada uno de los cuales se encarga de una respuesta específica para un tipo diferente de patógeno. Los linfocitos T CD8 o citotóxicos eliminan las células infectadas con patógenos intracelulares, fundamentalmente virus. Sin embargo, los linfocitos T CD4, también denominados helper o cooperadores, colaboran con otros tipos de células inmunitarias para eliminar diferentes tipos de patógenos. Dentro de ellos, los linfocitos Th1 coordinan la respuesta contra patógenos intracelulares, los Th2 contra los helmintos y los Th17 contra micro-patógenos extracelulares (como bacterias y hongos). Otros linfocitos T CD4 colaboran con los linfocitos B en la producción de Ac o tienen funciones regulatorias, como los linfocitos T reguladores o Treg.<sup>13,14</sup>

La inmunidad humoral sin embargo, actúa más bien contra patógenos extracelulares a través de moléculas que circulan en la sangre y en secreciones de las mucosas, como son los anticuerpos. En este caso intervienen los linfocitos B, que al reconocer antígeno se convierten en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Hay que recordar que después de producirse este tipo de respuesta inmunitaria quedará como remanentes los linfocitos B de memoria. Los mismos que facilitarán que la respuesta secundaria sea más rápida. Ambos tipos, células T y B, trabajan de manera coordinada y secuencial para conseguir una eficacia máxima con el mínimo gasto energético posible.<sup>4</sup>

### **Patrones moleculares asociados a daños (DAMP)**

El sistema inmunitario detecta el peligro a través de una serie de moléculas que actúan conjuntamente con señales positivas y negativas procedentes de otros tejidos. Las señales de estrés endógeno se denominan DAMP, también denominados alarminas, porque su presencia alarma al sistema inmune sobre el daño producido.<sup>15</sup> Se trata de estructuras nucleares, citoplasmáticas y mitocondriales que adquieren nuevas propiedades al ser liberadas al medio extracelular por células estresadas o en proceso de muerte que son reconocidas como señales de peligro por el sistema inmune.<sup>5,6</sup> Los DAMP varían mucho en función del tipo de célula (epitelial o mesenquimatosa) y del tejido lesionado, pero todos tienen en común que estimulan una respuesta inmunitaria innata en el organismo.<sup>16</sup>

Existen DAMP proteicos, que incluyen proteínas intracelulares y materiales derivados de la matriz extracelular que se generan tras una lesión tisular, como los fragmentos de hialuronano. Los DAMP más estudiados son las proteínas S100, las proteínas de choque térmico (HSP) y el grupo 1 de la caja de alta movilidad (High Mobility Group Box-1, HMGB1).<sup>11</sup> También las S100 son una familia multigénica de proteínas de bajo peso molecular, implicadas en actividades reguladoras intracelulares y extracelulares.. Sin embargo, también actúan como DAMP al interactuar con sus receptores (TLR2, TLR4, RAGE) tras ser liberados por los fagocitos. Se han identificado como marcadores moleculares en distintas patologías como el cáncer, así como con lesiones tisulares y neuronales.<sup>6,7</sup>

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

Entre los DAMP no proteicos se encuentran también el sulfato de heparina, mono y polisacáridos. La capacidad del sistema inmunitario para reconocer fragmentos de hialuronano es un ejemplo de cómo los DAMP pueden estar formados por azúcares. La presencia de ADN en cualquier lugar que no sea el núcleo o las mitocondrias se perciben como un DAMP y desencadena respuestas mediadas por TLR9 y DAI que impulsan la activación celular y la inmunorreactividad. <sup>11</sup>

### **Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)**

Los patrones moleculares asociados a patógenos son grupos de características químicas comunes a ciertos tipos de patógenos, los más difundidos son el lipopolisacárido de bacterias gram-negativas y el peptidoglicano y el ácido lipoteicoico de bacterias gram-positivas. Incluyen carbohidratos bacterianos, como los lipopolisacáridos o la manosa; ácidos nucleicos, como ADN y ARN bacteriano o viral; peptidoglicano o ácido lipoteicoico que procedan de una bacteria gram positiva; formilmetionina y lipoproteínas. <sup>5,6</sup> Los PRR son receptores presentes en las células que participan en el sistema inmunitario innato identificando moléculas asociadas con patógenos microbianos, así como señales de peligro, dando inicio a la respuesta inmune. <sup>17</sup>

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

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

Estos receptores son transmembranosos y reconocen patrones moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos. Estimulan una variedad de respuestas inflamatorias. Además, la señalización mediada por los TLR en las células presentadoras



de antígeno (CPA) representa una parte importante en el vínculo entre la respuesta inmune innata y la adaptativa. Proteínas de esta familia se encuentran en plantas, invertebrados, y vertebrados, ya que desempeñan un papel clave en unas vías de señalización bien conservadas. Después de las defensinas, pueden ser el componente del sistema inmune más antiguo. Existen 13 TLR en el ser humano, cada TLR está codificado por un gen diferente. <sup>2</sup>

Las proteínas expresadas en la superficie de células presentadoras de antígeno, son necesarias para la activación de linfocitos T por células dendríticas y macrófagos, mostrando antígenos en sus moléculas MPP-II. Hay dos vías distintas de señalización asociadas con los TLR: la que requiere la proteína adaptora MyD88, y la MyD88-independiente. Todos los TLR, menos TLR-3 señalan por la vía dependiente de MyD88 que activa NF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, del inglés nuclear factor kappa B), induciendo la producción de citocinas inflamatorias como IL-1, IL-8, TNF-alfa, e IL-12, que promueve la producción del factor de transcripción NF $\kappa$ B.4 También activa IRF-3, que induce la transcripción de IFN- $\beta$ . La vía MyD88-independiente es empleada en la señalización de TLR-3 y TLR-4.<sup>18</sup>

El TLR-2 reconoce ácido teicóico, lipoteicoico y otras lipoproteínas. Es considerado el receptor dominante para bacterias gram positivas. Frecuentemente dimeriza con TLR-1 o TLR-6 y acopla con proteínas adaptadoras (TIRAP, del inglés Toll interleukin-1 adapter protein), MyD88 y proteínas serina/treonina kinasas IRAK-1 y 4, para iniciar eventos de señalización y activación de dos vías: la del NF- $\kappa$ B y la de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPKs, del inglés mitogen activate protein kinases) que derivan en la síntesis de citocinas pro inflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6 TNF- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , del inglés tumor necrosis factor  $\alpha$ ), IL-12, p70 y quimiocinas (CXCL8, CCL2, CCL3, CCL4) esenciales en el combate de la infección. Hay plasticidad en las señales de TLR-2 y se han descrito dos variantes de PAMP, una con efecto proinflamatorio y la otra antiinflamatoria, actuando como inmunomodulador pues su reconocimiento lo ejecutan células epiteliales, macrófagos, células dendríticas (DC, del inglés dendritic cells) y neutrófilos. <sup>12,19</sup>

### **Receptores para células T**

La activación de los PRR permite la activación de las células presentadoras de antígenos para que activen a los linfocitos T en lo que será la respuesta de inmunidad específica contra ese antígeno. Los patógenos intracelulares, como los virus, no pueden ser

reconocidos y eliminados dentro de nuestras células por los Ac. Por ello, a lo largo de la evolución se ha generado otro tipo de linfocitos, denominados T, que están especializados en reconocer Ag intracelulares a través de su receptor TCR (TCR, del inglés T Cell Receptor). El TCR reconoce péptidos derivados de las proteínas intracelulares que son presentados por las moléculas del MPP expresadas por nuestras células.<sup>20</sup>

Se ha encontrado que los leucocitos en general presentan mayor apoptosis, un reflejo de daño celular debido posiblemente a los efectos directos e indirectos de agentes internos o externos. Tal como el daño oxidativo o por el proceso inflamatorio crónico y que precisamente puede contribuir a una disfunción del sistema inmune con menor conteo de linfocitos T CD4+ o linfocitos Th cooperadores. El daño es capaz de reducir las concentraciones de inmunoglobulinas en suero (IgG e IgM), lo cual dependerá de la dosis y duración de exposición. Se plantea que la distribución de las clases y subclases de anticuerpos (producidos por los linfocitos B activados o plasmocitos), está asociada a la alteración en la diferenciación de los linfocitos Th y la respuesta antígeno específica en la interacción con los linfocitos B para la activación de éstas.<sup>21</sup>

Los linfocitos T, representativos de la inmunidad adaptativa, son células del organismo que expresan receptores para antígenos distribuidos de forma clonal, cada uno con una especificidad exquisita frente a un determinante antigénico diferente. Son generados en la médula ósea, pero maduran en el timo y en su membrana se encuentra el TCR, que interactúa con el Ag para la posterior activación del linfocito y sus correspondientes acciones efectoras. Una vez que han madurado estos viajan a través del sistema linfático y circulatorio donde son expuestos a diversos antígenos que la mayoría son procesados por las CPA, que expresan los antígenos junto con el MPP en su membrana. Durante el proceso de maduración de las células T, ocurren diversos procesos de selección que llevan a la diferenciación de los linfocitos T CD8+ (citotóxicos) y linfocitos T CD4+ (cooperadores). Una vez que los linfocitos completan su maduración, migran a los órganos linfáticos secundarios donde se da la activación de las células T.<sup>22</sup>

Esto ocurre por la interacción del TCR con el antígeno presentado por la molécula del MPP-II (para linfocitos T CD4+) en las CD, macrófagos o células B, denominadas CPA, o por la sinapsis del TCR con el MPP-I presente en todas las células nucleadas para linfocitos T CD8+. Los linfocitos T CD4 vírgenes cuando reconocen a un Ag, se activan y

empieza la respuesta inmune consecuente.<sup>22</sup> Sin embargo, pueden seguir varios caminos para transformarse en células Th-1, Th-2 y Th-17 con distintas funciones y ello depende del medio de citoquinas al que estén expuestas; estos funcionan en la defensa del anfitrión contra diferentes tipos de microorganismos infecciosos y participan en variadas lesiones tisulares en las enfermedades inmunitarias. Cabe destacar que, una cuarta población de linfocitos T son los cooperadores foliculares (Tfh), importantes en las respuestas de anticuerpos, y los linfocitos T reguladores (Treg) que han cambiado paradigmas de la Inmunología moderna. Existen otras subpoblaciones de linfocitos T CD4 como los Th9, Th3 y Th22, los cuales aún se encuentran en profunda investigación.<sup>23,24</sup> La respuesta inmune a la sepsis depende del sistema inmunológico innato y adaptativo. La primera línea es el sistema innato, que requiere vías múltiples y complejas para eliminar las amenazas invasoras. Las respuestas adaptativas comienzan después de la respuesta innata. El brazo mediado por células de las células T y B CD4+ y CD8+ es el principal responsable de esta respuesta.<sup>25,26</sup>

### **Activación celular y respuesta inflamatoria**

La inflamación es una reacción biológica que ocurre cuando la homeostasis de algún tejido ha sido alterada y como una respuesta inmunitaria ante agresiones tanto exógenas como endógenas.<sup>27</sup> La inflamación aguda es la respuesta temprana a la infección o a la lesión, y es rápidamente resuelta para reparar y restablecer la funcionalidad del tejido.<sup>9</sup> Tiene una duración relativamente corta dado que dura entre minutos y varios días. Es inespecífica, puede ser inducida por una infección o una lesión y se caracteriza por una respuesta de fase aguda, que consiste en la liberación de citocinas proinflamatorias y la secreción de proteínas por el hígado (proteínas C reactiva y proteínas del complemento) hacia la circulación para el reclutamiento de leucocitos al sitio de lesión, para eliminar al agente agresor y limitar la magnitud del daño tisular. Diferente a la inflamación aguda, la inflamación crónica resulta cuando la infección o daño persiste y tiene una duración más prolongada puesto que puede durar de días a años. Puede desarrollarse debido a un proceso inflamatorio agudo recurrente o progresivo, o de respuestas de baja intensidad que no evocan una respuesta aguda. Este tipo de inflamación está asociada a una gran variedad de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurodegenerativas.<sup>8,28</sup>

La explicación por la cual, tanto una infección como un trauma pueden desarrollar una respuesta inflamatoria similar, es porque la infección sigue a la herida, lo cual implica que sería ventajoso responder a un trauma como si ocurriera una infección. La idea más acertada es que tanto los patógenos y las heridas causan daño a las células y a los tejidos desencadenando respuestas similares. Los elementos inmunológicos y fisiológicos que participan en la cascada de la inflamación son:<sup>28</sup>

- a) Señales que inician y promueven la respuesta inflamatoria (inductores de la inflamación)
- b) Reconocimiento de la infección o el daño a través de los TLRs transmembranales y los NLRs intracelulares.
- c) Transducción de señales: Los TLRs activan la vía de señalización dependiente de MyD88 que involucra la fosforilación de la proteína inhibitoria I $\kappa$ B por parte de IKK, NF- $\kappa$ B es liberado y se transloca al núcleo para iniciar la transcripción de genes. Las señales de los NLRs activan a la caspasa 1 para convertir citocinas a su forma activa.
- d) Liberación de citoquinas pro inflamatorias: una variedad de citoquinas y quimiocinas pro inflamatorias son producidas y liberadas para promover las funciones efectoras de la inflamación. Los neutrófilos y monocitos migran al sitio de lesión por quimiotaxis, pasan entre las células endoteliales junto con proteínas del plasma y suero (exudado).
- e) Efectos de la inflamación: los mastocitos y macrófagos residentes en los tejidos promueven esta migración por la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas, lo cual tiene un efecto rápido sobre la vasculatura, como la vasodilatación y la incrementada permeabilidad vascular. Los neutrófilos liberan ROS, RNS y proteasas para dañar a los patógenos. Los macrófagos y las células dendríticas participan en la fagocitosis de antígenos (Ag). Los fagocitos migran al tejido linfoide para estimular a los linfocitos Th0 y diferenciarse en células efectoras (Th1, Th17 y Th2), regulatorias (T reg) y células citotóxicas.
- f) Polarización de la inflamación: los macrófagos son poblaciones heterogéneas, con la capacidad de promover respuesta inflamatoria (M1) o antiinflamatorias (M2), involucradas en procesos de regulación fisiológica como remodelación de tejido y la sensibilidad a la insulina. La plasticidad de los macrófagos permite cambiar su fenotipo y funciones en respuesta al microambiente que están expuestos. El fenotipo clásico M1, se induce debido a los altos niveles de IFN- $\gamma$ , en procesos infecciosos por parásitos intracelulares.<sup>8</sup> Mientras

que, in vitro, la combinación de IFN- $\gamma$  y lipopolisacárido promueven un estado M1, que conlleva a la producción de citoquinas proinflamatorias, IL-6, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  lo cual aumenta el potencial fagocítico, citotóxico, inflamatorio y de presentación antigénica. A diferencia del estado M1, M2 resuelve la inflamación con poca o ninguna secreción de citoquinas proinflamatorias, aumentando la expresión de IL-10 y TGF- $\beta$  favoreciendo además la reparación de tejido y promoción de la angiogénesis.<sup>28</sup> Los neutrófilos, las células dendríticas (presentadoras de antígenos) y los macrófagos internalizan por endocitosis y degradan los agentes patógenos y los detritos celulares en el proceso denominado fagocitosis, donde se pueden identificar tres pasos: opsonización, internalización y destrucción intracelular. <sup>1,15</sup>

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

A la respuesta inflamatoria frente a los microorganismos patógenos implica una sucesión dinámica y compleja de eventos, conducentes a la activación endotelial y del sistema inmunológico. La finalidad de este proceso es controlar la infección y reparar los tejidos. Sin embargo, tanto factores del huésped como del germen pueden llevar al desarrollo de formas graves de inflamación sistémica, con elevada mortalidad. La sepsis se encuadra dentro de este complejo escenario, donde la tormenta inflamatoria y el patógeno que la inició convergen en un cuadro multisistémico grave. <sup>5,6</sup>

Los patrones bacterianos reconocidos por estos receptores se conocen PAMP, al ser reconocidos por los PRR, inician el proceso inflamatorio. De manera específica, el lipopolisacárido y el peptidoglicano se unen a los TLR-4y TLR-2, respectivamente. Dicha unión inicia una vía de señalización intracelular que implica la translocación al núcleo del factor de transcripción NF- $\kappa$ b con la consecuente activación celular y expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria.<sup>15</sup> Entre estos genes, se encuentran el de la IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , diversas quimioquinas (ICAM-1,VCAM-1) y la enzima óxido nítrico sintasa, entre otros. A su vez, los PRR reconocen y se activan por moléculas circulantes conocidas como DAMP, que son liberadas durante la agresión inflamatoria.<sup>5</sup>

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

El TNF- $\alpha$  producido por macrófagos y neutrófilos activados estimula su propia liberación (acción autocrina) como la liberación de otras citoquinas y mediadores inflamatorios, tanto por la propia célula como por macrófagos, neutrófilos y células endoteliales circundantes (acción paracrina). Entre estos mediadores, se encuentran la IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10, el factor activador plaquetario, interferones y eicosanoides. 5,6

En algunas ocasiones, la liberación de los mediadores inflamatorios excede los límites del sitio de infección. Esto conduce a una respuesta inflamatoria amplificada, no regulada y de carácter sistémico, que afecta otros tejidos por lo demás sanos. Si se asocia con disfunción orgánica, es referida como sepsis y se caracteriza por su elevada mortalidad. El proceso conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (systemic inflammatory response syndrome; SIRS, por las siglas en inglés) no implica per se falta de regulación ni disfunción orgánica. Asimismo, puede estar presente en situaciones clínicas no relacionadas con un proceso infeccioso (pancreatitis, grandes quemados, politraumatismo, etc.). 30,31

Las citocinas son moduladores del proceso inflamatorio, participan en una respuesta aguda como en una respuesta crónica en una compleja red de interacciones. 32,33 Las actividades funcionales de las células del sistema inmune, como granulocitos y monocitos son reguladas por citocinas y NO-, teniendo una función central en la respuesta inmune innata y adaptativa. La actividad quimiotáctica y la migración aleatoria de neutrófilos son componentes de la primera línea de defensa inmunitaria. 32

Los PAMP, activados durante la sepsis, desencadenan la liberación de mediadores del huésped implicados en la inmunidad innata y la inflamación a través de receptores idénticos a los DAMP. 33 La activación de los PRR inicia la cascada de respuestas que

dirigen la respuesta defensiva del huésped con el fin de destruir al patógeno, particularmente la secreción de citocinas. La capacidad del organismo para resolver una lesión, evitar la entrada de un agente patógeno y eliminarlo, así como responder ante el daño celular y tisular, a la aparición de un cambio de un tipo celular en otro debido a un estímulo anormal (metaplasia) y de células neoplásicas depende de la respuesta inmune, de la reacción inflamatoria y de la reparación del daño. La respuesta inmune innata y la adquirida forman una red dinámica y compleja de moléculas, células y tejidos que interactúan a nivel local y sistémico cuando se activan vías de señalización intracelular que regulan la producción de citocinas pro-inflamatorias que desencadenan inflamación.<sup>7</sup>

El transductor de señal Janus-Kinasa y la vía de activación de la transcripción conocida como JAK/STAT es una ruta de señalización principal para la transducción de información en muchas citocinas inflamatorias implicadas durante la sepsis. Se ha demostrado que la vía JAK/STAT está fuertemente relacionada con el fallo multiorgánico, además que muchas citocinas pueden ejercer sus efectos biológicos a través de esta ruta. En los últimos años, se ha logrado un progreso significativo en la comprensión de las funciones de este complejo, sin embargo, su rol en la sepsis como objetivo terapéutico permanece en experimentación. Se ha postulado que las mismas citocinas pueden generar una respuesta inmunológica desregulada, caracterizando muchas enfermedades autoinmunes que podrían constituir una de las bases fisiopatológicas de la exagerada respuesta inflamatoria que se desarrolla durante la sepsis.<sup>34</sup>

### **Mecanismos moleculares de la muerte celular inmunogénica desde los patrones moleculares asociados a daño y el estrés del retículo endoplasmático.**

Los regímenes terapéuticos que incrementan el potencial inmunogénico de las células tumorales para superar su fenotipo inmunoevasivo han alcanzado una gran relevancia en los últimos años. En este contexto, la inducción de la muerte celular inmunogénica emerge como una novedosa y promisoría estrategia para la terapia efectiva contra el cáncer. La muerte celular inmunogénica se caracteriza por la emisión de DAMP que actúan como señales de peligro en una configuración espaciotemporal precisa. Los DAMP más significativamente involucrados en la percepción de la muerte celular como inmunogénica incluyen: la calreticulina (CRT) expuesta en la superficie celular, el ATP extracelular, la HMGB1, los IFN de tipo I, los ácidos nucleicos extracelulares derivados de células

moribundas y la anexina A1 extracelular (ANX A1). Estas señales de peligro asociadas a la muerte celular inmunogénica actúan sobre receptores expresados por las células del sistema inmune innato y como resultado ocurre la estimulación de la presentación de los antígenos tumorales a las células T. Esto genera una respuesta inmune adaptativa específica contra el tumor que puede controlar el crecimiento tumoral, e incluso, erradicar las células tumorales residuales.<sup>3,36</sup>

La muerte celular inmunogénica depende de la inducción concomitante de especies reactivas de oxígeno (ROS) y del estrés del retículo endoplasmático (ER).<sup>37,38</sup> La CRT es una proteína localizada principalmente en el retículo endoplasmático (RE), donde funciona como chaperón y participa en la homeostasis y señalización del Ca<sup>2+</sup> del ER. Esta proteína constituye uno de los principales y específicos DAMP relacionados con la activación de muerte celular inmunogénica. La vía de translocación de la CRT generalmente está conectada y depende del estrés del RE y la producción de ROS.<sup>39</sup>

Las evidencias más recientes sitúan a la activación de la respuesta a proteínas no plegadas (UPR) y particularmente a la rama mediada por la proteína quinasa R similar a la quinasa del retículo endoplasmático (PERK) en el centro de muchos de los escenarios en los que se produce la muerte celular inmunogénica.<sup>39</sup> Existe una gama cada vez mayor de estímulos que pueden impulsar el muerte celular inmunogénica, pero de hecho, el potencial de un determinado agente para provocar esta forma de muerte celular no se puede predecir en función de sus características estructurales o funcionales.<sup>40</sup> La muerte celular inmunogénica se ha estudiado más en el contexto de la quimioterapia y sus efectos inmunomoduladores provocados durante la muerte de las células cancerosas. Esto implica que si esas células cancerosas moribundas se usaran como vacuna, en ausencia de cualquier adyuvante tendrían la capacidad de estimular una respuesta inmune que puede controlar el crecimiento tumoral e incluso erradicar las células cancerosas residuales. Por lo tanto, las células tumorales moribundas actúan en un escenario profiláctico que previene el crecimiento del tumor cuando los ratones son desafiados con células cancerosas vivas singénicas de la misma línea celular. Ahora está claro que el sistema inmunológico desempeña un papel fundamental no sólo durante la tumorigénesis sino también en la respuesta del tumor a la terapia.<sup>40</sup>



## CONCLUSIONES

La primera etapa de la cascada de la inflamación involucra el reconocimiento de la presencia de una infección o del daño, lo cual es logrado por la detección de los patrones moleculares asociados a patógenos y daños. Las células inmunitarias innatas constituyen la primera línea de defensa y participan en el reconocimiento de una amenaza inicial, como agresiones infecciosas/estériles y promueven el reclutamiento de células inmunitarias adicionales, mediante la liberación de citocinas y quimiocinas. La apoptosis, como una forma de muerte celular programada, puede considerarse como un mecanismo de protección celular conservado evolutivamente en toda la especie; el sistema inmunológico desempeña un papel fundamental frente a patógenos y daños diversos y la muerte celular inmunogénica, de manera particular durante la tumorigénesis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vanin-Cedeño CV, Suárez-Guerra J. Plasticidad inmunológica de células dendríticas, macrófagos y linfocitos T: implicación clínica. [Ponencia en evento Cibamanz2021.Granma, Cuba]. 2021 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/754/494>
2. López Marín LM, Valdemar Aguilar CM. Patrones moleculares asociados a patógenos: ¿héroes o villanos en nanomedicina?. Mundo nano. 2018 Jun [citado 2024 Mar 16]; 11(20): 53-63. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.20.62595>.
3. de León-Esperón LM, Llorente-Alvarez F, Díaz-Navarro O, Soto-Febles C, Lanio ME, Álvarez C. Molecular mechanisms underlying Immunogenic Cell Death: Overview on damage-associated molecular patterns and the stress of the endoplasmic reticulum. Biotecnol Apl. 2021[citado 2024 Mar 16];38(3):3101-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/biotecapl/ba-2021/ba213a.pdf>
4. Inmunidad adaptativa: celular y humoral. Mi sistema inmune.2021. [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://www.misistemainmune.es/inmunologia/componentes/inmunidad-adaptativa-celular-y-humoral>

5. Dartiguelongue JB. Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la tormenta. Arch Argent Pediatr, 2020[citado 2024 Mar 16]; 118(6):e527-e535. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e527>
6. Salazar P, Muñoz N, Tene D, Pedreáñez A. Mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria asociada al consumo de productos finales de glicación avanzada de origen dietético. Avances en Biomedicina. 2023 [citado 2024 Mar 16];12(1): 21-36. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9061203.pdf>
7. López Vanegas NC, Calderón Salinas JV. La respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo. Revista de Educación Bioquímica (REB). 2020[citado 2024 Mar 16];39(3):71-82. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2020/reb203b.pdf>
8. Sarkis AS, Stéphan F. Sistema inmunitario cutáneo. EMC- Dermatología. 2022[citado 2024 Mar 16]; 56(3): 1-10. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(22\)46752-5](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(22)46752-5)
9. Megha KB, Joseph X, Akhil V, Mohanan PV. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology. 2021[citado 2024 Mar 16]; 91:153712. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712>
10. Luzardo LM, Acosta Castro Y, Serrano Jaime L. Estrategias basadas en el receptor de antígeno quimérico de las células NK para el tratamiento del cáncer. Arch Hosp Univ "Gen Calixto García". 2023[citado 2024 Mar 16];11(3):562-73. Acceso: 00/mes/2023. Disponible en:<https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/1182>
11. Oliveira EA, de Araujo Barboza RL, Mantovani Bittencourt WJ, Jardim Porto LC, Pereira LJ, Seles Dorneles EM, et al. In silico selection of damage-associated molecular patterns (DAMPs) and their receptors in humans. Research, Society and Development, 2022[citado 2024 Mar 16]; 11(10): e452111032838, Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i10.328381>
12. Miller LS, Fowler VG, Jr, Shukla SK, Rose WE, Proctor RA. Development of a vaccine against Staphylococcus aureus invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. FEMS Microbiol Rev. 2020[citado 2024 Mar 16];44(1):123-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz030>

13. Arango Prado MC, Villegas Valverde CA, Soto Ardeiro P, Torres López, G, Morejón Morales A, Faxas García ME. Characterization of peripheral blood lymphocytes immunophenotype in cancer patients. *Rev Cub Hematol, Inmunol Hemot.* 2020[citado 2024 Mar 16];36(2): 11-49. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/rt/printerFriendly/1187/1024>
14. Mejía D, Salvatierra G, Maximiliano J, Rímac R, Carhuaricra D, Almeyda M, et al . Expresión de citoquinas Th1 (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), Th2 (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ) y Th17 (IL-17) en linfocitos circulantes de cuyes inoculados con una cepa de campo de Salmonella Typhimurium. *Rev investig vet Perú [Internet].* 2019 Oct [citado 2024 Mar 16]; 30(4): 1750-1761. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v30i4.17188>.
15. Torres A. Identificación proteómica de patrones moleculares asociados a daño durante la progresión clínica de la periodontitis [Tesis. Santiago, Chile: Universidad de Chile - Facultad de Odontología]. 2021 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/189309>
16. Mahaling B, Low SW, Beck M, Kumar D, Ahmed S, Connor TB, et al. Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Retinal Disorders. *International journal of molecular sciences.* 2022[citado 2024 Mar 16];23(5): 2591. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23052591>
17. Zaru R. Receptores que reconocen patrones (PRRs). *British Society for Immunology.* 2024 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/receptors-molecules/receptores-que-reconocen-patrones-prrs>
18. Hernández-Moreno V, Herrera-Martínez M, Sáez-Escandón K. Respuesta inmune y susceptibilidad genética en las infecciones por Staphylococcus aureus. *Rev Cub Hematol, Inmunol Hemot.* 2023 [citado 15 Mar 2024]; 39 (1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1879>
19. Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, et al. Respuesta inmunoinflamatoria en la Covid-19. Barcelona: Médica Panamericana; 2021 [citado 2024 Mar 16]. Disponible en: [https://seciss.facmed.unam.mx/wpcontent/uploads/2021/01/1\\_4936247548705767702.pdf](https://seciss.facmed.unam.mx/wpcontent/uploads/2021/01/1_4936247548705767702.pdf)

20. Shah K, Al-Haidari A, Sun J, Kazi JU. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021[citado 2024 Mar 16]; 6:412. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00823-w>
21. López-Vanegas NC, Hernández G, Maldonado-Vega M, Calderón-Salinas JV. Leukocyte apoptosis, TNF- $\alpha$  concentration and oxidative damage in lead exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 391:114901. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004562/>
22. Bektas A, Schurman SH, Gonzalez-Freire M, Dunn CA, Singh AK, Macian F, et al. Age-associated changes in human CD4+ T cells point to mitochondrial dysfunction consequent to impaired autophagy. *Aging*. 2019 [citado 2024 Mar 16]; 11(21):9234–9263. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.102438>
23. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas [Narrative review of the immune response against coronavirus: An overview, applicability for SARS-COV-2, and therapeutic implications]. *Anales de pediatría*, 2020[citado 2024 Mar 16];93(1):60.e1–60.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>
24. Chiunti-Andrade P, Gallardo-Hernández CA, González-Herrera SL. Desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias [Development of autoimmunity in patients with primary immunodeficiencies]. *Rev med Inst Mex Seg Soc*. 2023 [citado 2024 Mar 16];61(2): 189–195. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10395887/>
25. Bachanova V, Perales MA, Abramson JS. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: A perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. *Bloodreviews*. 2020 [citado 2024 Mar 16];40: 100640. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100640>
26. Patricio P, Paiva JA, Borrego LM. Immune Response in Bacterial and Candida Sepsis. *European journal of microbiology & immunology*. 2019 [citado 2024 Mar 16]; 9(4): 105–113. Disponible en: <https://doi.org/10.1556/1886.2019.00011>
27. Gross-Ochoa V, Monet-Álvarez D, Álvarez-Cortés J. Regulación de la respuesta inflamatoria dependiente de citocinas. *MEDISAN*. 2023 [citado 15 Mar 2024]; 27 (5). Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/4317>

28. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10 ed. Madrid: Elsevier; 2022.
29. Stephens-Camacho NA, Rodríguez JA, Islas-Zamorano AP, Magaña-Gómez J A, Flores-Mendoza LK. La sucralosa promueve la polarización a macrófagos proinflamatorios M1. *Rev chil nutr.* 2022 Oct [citado 2024 Mar 15]; 49(5): 578-587. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182022000600578>.
30. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis.*2020 [citado 2024 Mar 16]; 12(Suppl 1):S5-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148921/>
31. Wirz Y, Meier M, Bouadma L, Luyt C. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized Trials. *Crit Care.* 2018[citado 2024 Mar 16]; 22(1):191. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2125-7>
32. Hernández G, Villanueva- Ibarra CA, Maldonado-Vega M, López-Vanegas NC, Ruiz-Cascante CE, Calderón-Salinas JV . Participation of phospholipase-A2 and sphingomyelinase in the molecular pathways to eryptosis induced by oxidative stress in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2019 [citado 2024 Mar 16]; 371:12–19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928402/>
33. Velly L, Freund Y. Biomarcadores de la sepsis: ¿historia pasada o futuro apasionante?. *Emergencias.* 2022 [citado 2024 Mar 16];34:474-5 [https://revistaemergencias.org/wp-content/uploads/2023/08/Emergencias-2022\\_34\\_6\\_474-475.pdf](https://revistaemergencias.org/wp-content/uploads/2023/08/Emergencias-2022_34_6_474-475.pdf)
34. Torres-Carpio DA, Vélez-Páez PA, Torres-Cabeza PR, Jara González FE, Montalvo-Villagómez MP, Aguayo-Moscoso SX, et al. Importancia de la Ruta de Señalización JAK/STAT en la Sepsis. *Acta Med Peru.* 2022[citado 2024 Mar 16]; 39(2):151-65. Disponible en: <https://doi.org/10.35663/amp.2022.392.2240>
35. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *International journal of molecular sciences.* 2021[citado 2024 Mar 16];22(7):3789. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>

36. Rodrigues MC, Morais JA, Ganassin R, Oliveira GR, Costa FC, Morais A, et al. An Overview on Immunogenic Cell Death in Cancer Biology and Therapy. *Pharmaceutics*. 2022 [citado 2024 Mar 16]; 14(8): 1564. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081564>
37. Almanza A, Carlesso A, Chintha C, Creedican S, Doultinos D, Leuzzi B, et al. Endoplasmic reticulum stress signaling-from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J*. 2019 [citado 2024 Mar 16]; 286:241-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30027602/>
38. Deng H, Zhou Z, Yang W, Lin L, Wang S, Niu G et al. Endoplasmic reticulum targeting to amplify immunogenic cell death for cancer immunotherapy. *Nano Lett*. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 20:1928-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073871/>
39. Liu X, Lieberman J. Knocking 'em Dead: Pore-forming proteins in immune defense. *Annu Rev Immunol*. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 38:455-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004099/>
40. Vanmeerbeek I, Sprooten J, De Ruyscher D, Tejpar S, Vandenberghe P, Fucikova J, et al. Trial watch: chemotherapy-induced immunogenic cell death in immuno-oncology. *Oncoimmunology*. 2020 [citado 2024 Mar 16]; 9(1):1703449. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6959434/>