



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CÉLULAS LINFOIDES INNATAS Y SU ROL EN LA
INMUNIDAD EN MUCOSA ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

DENI ITZEL ROJAS REYES

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DECICATORIA

A mis padres, gracias por estar incondicionalmente, por siempre exigirme más; por todo el apoyo, los sacrificios, pero sobre todo por ser mi mayor motor, mi motivación. Los amo muchísimo.

A ti...Cuquita, me gustaría que estuvieras aquí.

Dónde quiera que estés, sabes que esto también es tuyo, siempre fuiste parte del proceso. Muchas gracias por ser mi mejor amiga, por siempre escucharme, por ser una abuelita fuera de serie, hoy eres la estrella más hermosa, gracias por siempre creer en mí.

A mi tutora, muchas gracias por el tiempo, la paciencia y dedicación.

A mi Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas a nuevos aprendizajes, crecimiento profesional, amistades... poder egresar de la máxima casa de estudios, es un orgullo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO 1. SISTEMA INMUNOLÓGICO.....	4
1.1 Órganos linfoides	
1.1.1 Órganos primarios.....	4
1.1.2 Órganos secundarios.....	5
1.1.3 Órganos terciarios.....	6
1.2 Respuesta inmunológica	
1.2.1 Respuesta inmunológica innata.....	8
1.2.1.1 Respuesta celular.....	10
1.2.1.2 Respuesta humoral.....	15
1.2.2 Respuesta inmunológica adquirida.....	21
1.2.2.1 Respuesta celular.....	22
1.2.2.2 Respuesta humoral.....	24
CAPÍTULO 2. CÉLULAS LINFOIDES INNATAS.....	28
2.1 Células linfoides innatas del grupo 1.....	30
2.2 Células linfoides innatas del grupo 2.....	32
2.3 Células linfoides innatas del grupo 3.....	33
CAPÍTULO 3. CÉLULAS INNATAS E INMUNIDAD.....	36
3.1 Células linfoides innatas del grupo 1 e inmunidad.....	36
3.2 Células linfoides innatas del grupo 2 e inmunidad.....	36
3.3 Células linfoides innatas del grupo 3 e inmunidad.....	37
CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico es un sistema ampliamente estudiado, el cual está dividido en sistema inmune innato y adaptativo.

La constante investigación en este ramo, recientemente han descubierto un grupo de células de aspecto linfocítico que carecen de receptores de antígeno, producen una amplia gama de citocinas efectoras, estas células son denominadas células linfoides innatas (ILC). A su vez, estas se dividen en subgrupos con características fenotípicas y funcionales diversas. Estos principales grupos son ILC1, ILC2 e ILC3.

Durante los últimos años la investigación se ha concentrado en modelos de ratones, en la cual se ha observado su participación en protección contra infecciones, exacerbación de respuesta inflamatoria, además cumplen funciones importantes en la formación de tejido linfoide, reparación de tejidos, así como inmunidad contra microorganismos infecciosos.

También pueden presentar patogénesis cuando sus funciones se desregulan.

Es un tema en el cual aún hay un campo muy grande por estudiar, a continuación, se aborda cada uno de los grupos con mayor énfasis.

CAPÍTULO 1. SISTEMA INMUNOLÓGICO.

Es el encargado de distinguir entre lo propio y lo ajeno. Es así como sus principales funciones son la defensa contra microorganismos y la inmunovigilancia contra emergencias de tumores, enfermedades autoinmunes y alérgicas.

Dividido en órganos primarios, dónde los linfocitos expresan por primera vez receptores para el antígeno y consiguen la madurez fenotípica y funcional; órganos secundarios, dónde se inicia y desarrolla la respuesta del linfocito a antígenos extraños y órganos terciarios que corresponde al tejido linfoide asociado a mucosas. A continuación, se describe cada uno de ellos.

1.1.1 Órganos primarios

Médula ósea. En este órgano se generan las células madre, es el principal centro hematopoyético. La médula ósea se encuentra en el interior del hueso, como una estructura reticular inmersa, entre trabéculas, en cuyos espacios se encuentran los adipocitos, fibroblastos y precursores de las células sanguíneas. (Fig.1)

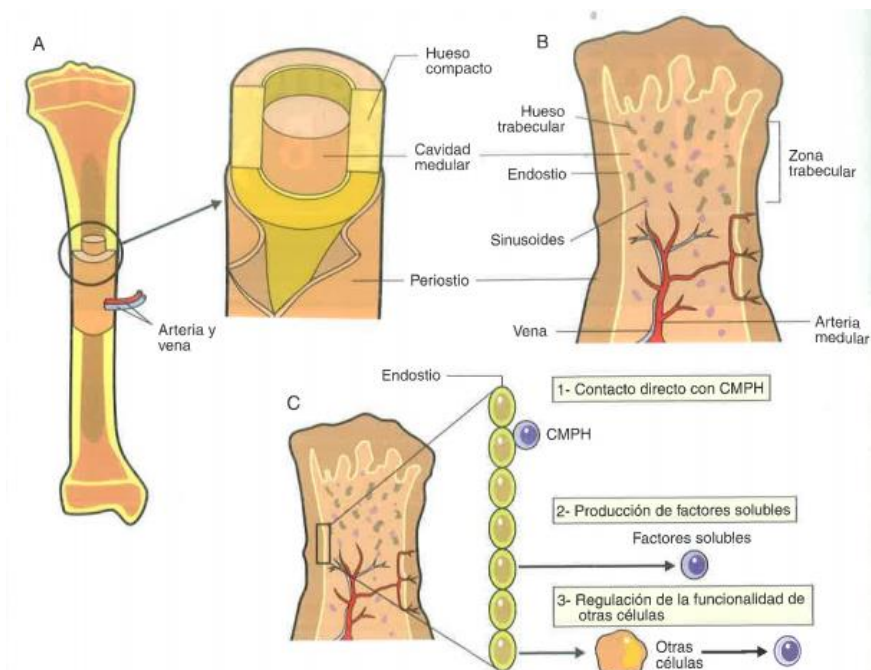


Figura 1. Médula ósea.¹

Timo. Órgano bilobulado, localizado en la parte superior de la cavidad torácica, en este se lleva a cabo la maduración de los timocitos mediante hormonas tímicas (timosina, timopoyetina, factor tímico sérico).

El timo desarrolla al máximo, durante los primeros años de vida, conforme avanza la edad disminuye el número de linfocitos T vírgenes, por lo que la respuesta celular inmune en etapas avanzadas, depende más de los linfocitos T de memoria.²

1.1.2 Órganos secundarios.

Ganglios linfáticos. Son grupos encapsulados y muy organizados de células linfoides y células inmunitarias innatas, que se localizan a lo largo de los vasos linfáticos del organismo.

El ganglio está rodeado por una cápsula de tejido conectivo estructurado por 3 regiones. En la corteza predominan células B y se localizan los folículos primarios. En la paracorteza abundan los linfocitos T⁴, células dendríticas. En la médula del ganglio hay macrófagos, linfocitos T y B y numerosas células plasmáticas.

Bazo. Órgano situado en el hipocondrio izquierdo, tiene la función particular de filtrar sangre y atrapar antígenos de origen sanguíneo, por ello puede responder a infecciones sistémicas.² El bazo está rodeado por una cápsula que emite varias trabéculas hacia el interior para formar una estructura segmentada. Está formado por pulpa roja y pulpa blanca. La pulpa roja esplénica se integra con una red de sinusoides poblados por macrófagos, eritrocitos y unos cuantos linfocitos.

La pulpa blanca esplénica rodea las ramas de la arteria esplénica y forma una vaina linfoide periarteriolar (VLPA).

Estos folículos son ricos en células B. La zona marginal localizada en sentido periférico a la VLPA está poblada por linfocitos y macrófagos.³

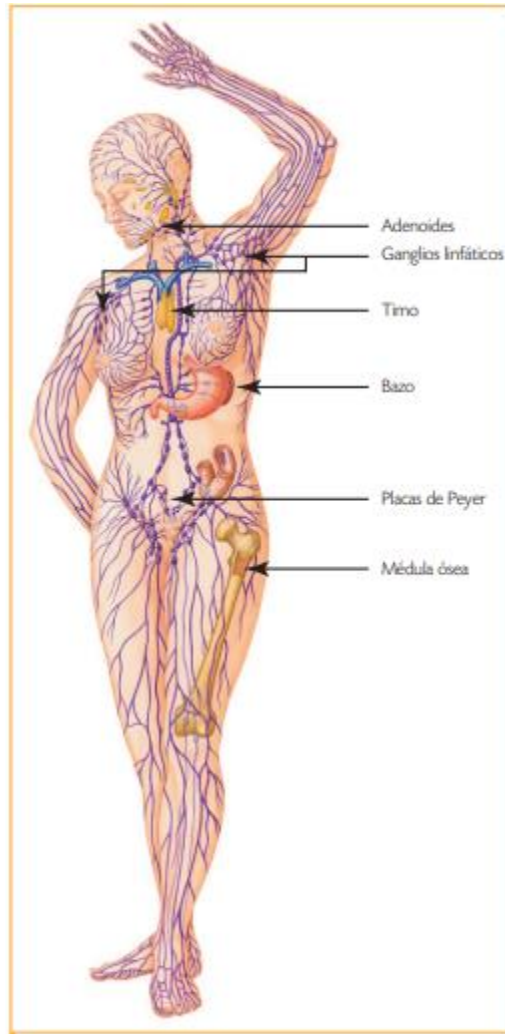


Figura 2. Sistema linfático³

1.1.3 Órganos terciarios.

Las mucosas recubren el sistema digestivo, respiratorio y urogenital y son los principales sitios de entrada de los patógenos. Estas mucosas están protegidas por un tejido linfóide organizado conocido como tejido linfóide asociado a mucosas (MALT). Estos tejidos son variables desde grupos laxos apenas organizados de células linfoides en la lámina propia de vellosidades intestinales, hasta estructuras bien organizadas como amígdalas, apéndice y placas de Peyer. (Fig. 3)

Las amígdalas se encuentran en tres sitios: en la base de la lengua, lingual; a los lados de la parte posterior de la boca, palatino; en el techo de la nasofaringe, adenoides. Corresponden a estructuras nodulares que

consisten en una extensión de células reticulares y fibras entremezcladas con linfocitos, macrófagos, granulocitos y células cebadas. Las células B están organizadas en folículos y centros germinales, estos últimos están rodeados por células que poseen actividad de la célula T.

La mucosa digestiva al igual, que la respiratoria y la urogenital, tiene la capacidad de incluir al antígeno desde la luz por endocitosis.

La capa epitelial mucosa externa, contiene los linfocitos intraepiteliales (LIE), la lámina propia debajo de esta contiene células B y en la parte submucosa encontramos a las placas de Peyer.

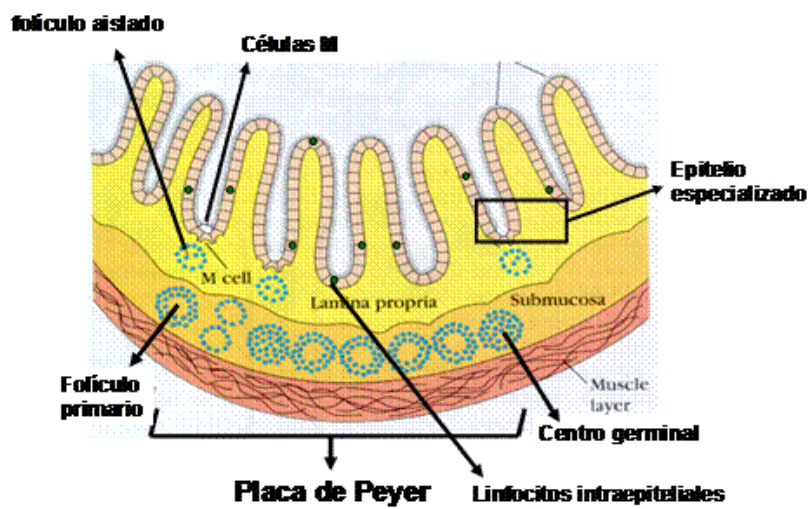


Figura 3. Placas de Peyer. ²

1.2 Respuesta inmunológica.

La inmunidad está mediada por reacciones tempranas de la inmunidad innata la cual es estimulada por grupos de microorganismo y moléculas expresadas por células del anfitrión dañadas. Y una respuesta tardía dada por la inmunidad adaptativa la cual es específica a diferentes antígenos y aumenta en exposiciones repetidas al antígeno.

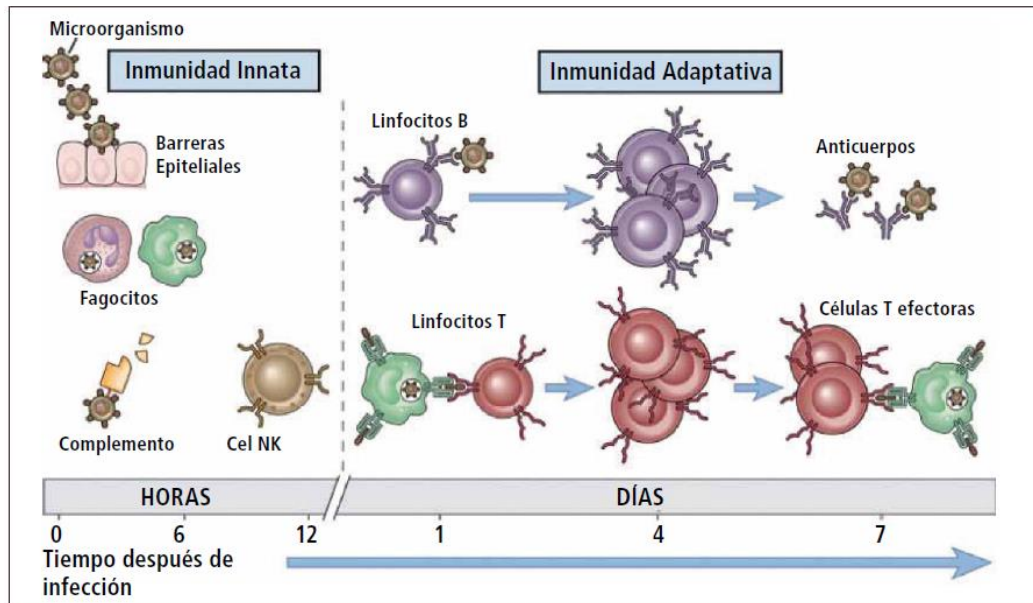


Figura 4. Sistema inmune innato y adaptativo⁴

1.2.1 Respuesta innata.

La respuesta inmune innata se activa cuando sus receptores de reconocimiento de patrón (PRR), reconocen moléculas distribuidas en los microorganismos, patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMP) y esta activación se manifiesta como inflamación.

La respuesta innata o natural es la primera línea de defensa del organismo, es con la que nacemos, lo conforman barreras físicas, químicas y biológicas. A continuación, se describen.

Barreras físicas

- Piel. Es una barrera física, con glándulas sudoríparas que secretan sudor cuyo pH impide la supervivencia de muchas especies microbianas. La manera de defender es por medio de producción de sebo el cual tiene un pH de 3-5 óptimo para inhibir el crecimiento de microorganismos.
- Membranas mucosas. La microbiota normal de las mucosas compete con los gérmenes patógenos por el sitio y los nutrientes. El moco es capaz de atrapar microorganismos y los cilios propulsan la eliminación de gérmenes hacia su exterior con el movimiento ciliar. Tienen permeabilidad selectiva que permite excluir toxinas y patógenos. Pueden encontrarse productos de secreción como enzimas como alfa tripsina que inhibe las proteasas de origen leucocitario y bacteriano; la lactoferrina que tiene acción microbicida por potencia con el hierro o lítica sobre las paredes de algunas bacterias y parásitos.
- Temperatura. La fiebre es un mecanismo innato que se manifiesta ante la infección por acción de pirógenos endógenos liberados por los leucocitos, como las prostaglandinas y ciertas citocinas: interleucina (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que estimulan el centro termorregulador elevando la temperatura corporal, este cambio de temperatura favorece la respuesta innata como la adaptativa.⁵

Barreras químicas.

- Boca. La lisozima es una enzima presente en la mayoría de los tejidos, secreciones mucosas, en las lágrimas, moco nasal y saliva. Es producida por células polimorfonucleares y en boca constituye una importante barrera química en la inmunidad innata. Actúa sobre las bacterias, especialmente grampositivas, al romper enlaces glicosídicos entre las moléculas del ácido N-acetilmúramico y N-

acetil glucosalina y provocar lisis bacteriana por el debilitamiento de la capa de mureína, un peptidoglicano en la pared celular.

- Estómago. pH ácido que propicia un medio desfavorable para la reproducción de virus y bacterias.
- Intestino delgado. Enzimas digestivas, las cuales están diseñadas para degradar proteínas, carbohidratos y lípidos.

1.2.1.1 Respuesta celular

Las células del sistema inmunitario innato sirven de centinelas para detectar microbios, células dañadas en los tejidos, algunas células forman barreras físicas que impiden infecciones.⁶

Las células de la respuesta inmune innata son: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células cebadas, monocitos, macrófagos, células dendríticas y células NK, reconocen MAMP además de los factores de virulencia de los microorganismos patógenos y los efectos de estos factores de virulencia sobre las células y tejidos del organismo. A continuación, se describen cada una de ellas.

Células dendríticas. Poseen un recubrimiento de extensiones largas de la membrana. Existen muchos tipos de células dendríticas, su función principal es la presentación de antígeno a las células Th.

Se conocen tres tipos de células dendríticas: Langerhans, convencionales y plasmocitoides.²

Presentan moléculas MHC clase II, las formas inmaduras adquieren antígeno por fagocitosis, procesan el antígeno y sus formas maduras lo presentan a las células T_h.

Las células dendríticas responden a los microorganismos produciendo numerosas citocinas que sirven para dos funciones principales: inician la

inflamación y estimulan las respuestas inmunitarias adaptativas, constituyen un importante puente entre la inmunidad innata y adaptativa.

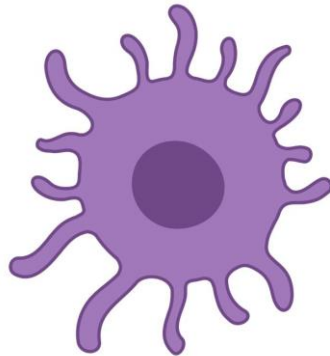


Figura 5. Célula dendrítica. ⁷

Macrófagos. Sus precursores los monocitos, circulan en el torrente sanguíneo por ocho horas, durante las cuales crecen de cinco a diez veces; sus organelos aumentan de número y complejidad, adquieren mayor capacidad fagocítica y produce concentraciones más altas de enzimas hidrolíticas.² La mayor parte del tiempo están en estado de reposo.

La fagocitosis de antígenos particulares sirve como un estímulo de activador inicial; uno de los activadores más potentes de los macrófagos es el interferón gama, que liberan células Th activadas.

Sus principales funciones son: fagocitosis para luego producir la lisis bacteriana y degradación de antígeno a péptidos; presentación de antígenos y secreta citocinas que activan al propio macrófago.

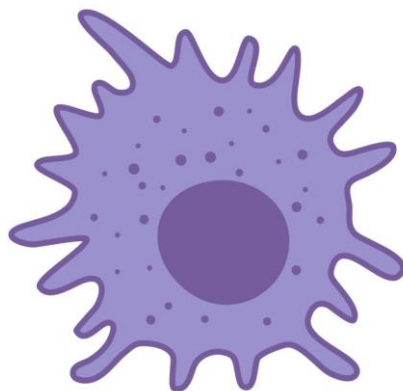


Figura 6. Macrófago. ⁷

Los macrófagos son capaces de digerir e ingerir antígenos exógenos. En la primera etapa de fagocitosis, las sustancias generadas por la respuesta inmune atraen macrófagos al sitio de lesión, este proceso se denomina **quimiotaxis**, la siguiente etapa es cuando el antígeno se une al macrófago por medio de los pseudópodos que envuelven al material fijado y lo encapsulan dando lugar al **fagosoma**, a su vez este se fusiona con un lisosoma, dando lugar al **fagolisosoma**, después se libera el material digerido por exocitosis. (Fig. 6)

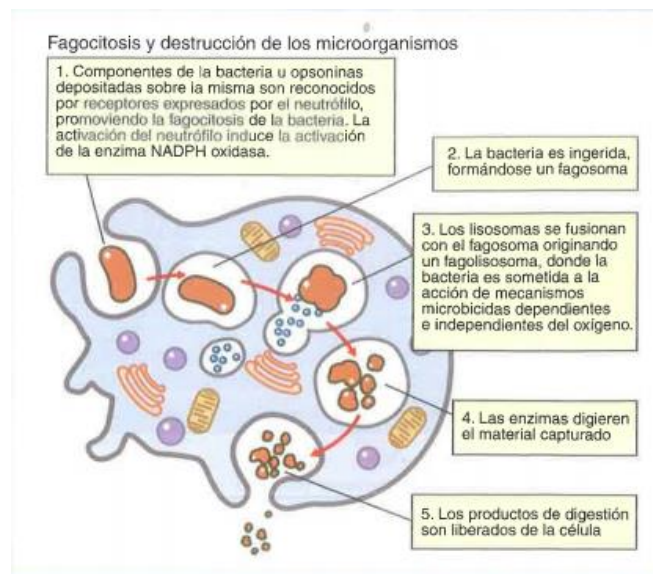


Figura 7. Fagocitosis ⁸

Células cebadas. Presentes en piel, tejidos conjuntivos y tejido mucoso epitelial de los tractos respiratorio, digestivo y urogenital. Contienen gránulos citoplasmáticos de histamina; junto con los basófilos son esenciales en el desarrollo de alergias.

Eosinófilos. Son células fagocíticas móviles que pueden migrar de la sangre hasta los espacios tisulares, su principal papel de defensa es contra los parásitos.

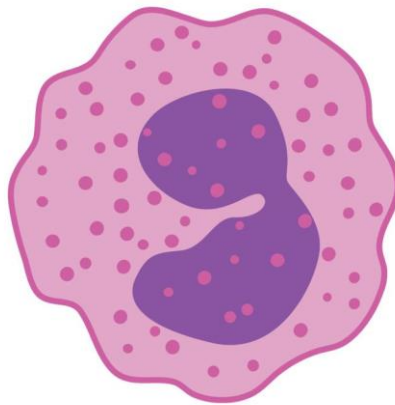


Figura 8. Eosinófilo.⁷

Basófilos. Son granulocitos no fagocíticos que liberan sustancias activas, desde el punto de vista farmacológico, de sus gránulos citoplasmáticos, tiene función en reacciones alérgicas.

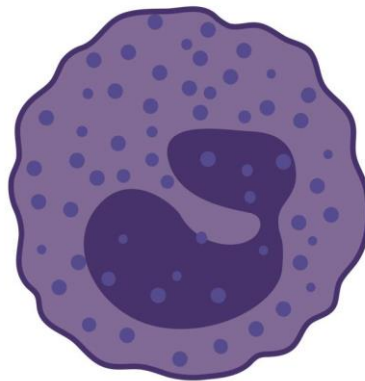


Figura 9. Basófilo.⁷

Neutrófilos. Formados en la médula ósea, se liberan a la sangre periférica por un periodo de siete horas antes de migrar a los tejidos donde su periodo de vida solo es de unos cuantos días. Son las primeras células en llegar al sitio de inflamación, actúan principalmente en infecciones.

El desplazamiento de neutrófilos circulantes hacia los tejidos se denomina extravasación.

Sustancias producidas dentro de la inflamación, sirven como factores quimiotácticos para la acumulación de neutrófilos en el sitio de inflamación. Su función principal es la fagocitosis.



Figura 10. Neutrófilo. ⁷

Células linfoides innatas. Son linfocitos que carecen de receptores de reconocimiento de antígenos, se activan en respuesta a citocinas y a través de receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (MAMP). Las ILC se localizan preferentemente en las mucosas, y participan en la respuesta inmune contra infecciones y en enfermedades inflamatorias crónicas.⁵

Responden frente a citocinas y señales de peligro en tejidos infectados o inflamados produciendo citocinas que dirigen la respuesta inmune hacia un tipo adecuado para controlar la noxa original. Las ILC establecen un diálogo cruzado con otras células del microambiente que contribuye al mantenimiento y la restauración de la homeostasis tisular. ⁸

Las ILC se dividen en tres grupos, que se describirán con más detalle, en el capítulo 3.

1.2.1.2 Respuesta humoral.

Sistema de complemento.

Son proteínas que circulan inactivas en el plasma, se sintetizan en el hígado. Su mayor impacto lo tiene en las infecciones bacterianas. Posee tres vías de activación: vía clásica, alterna y de las lectinas.⁹

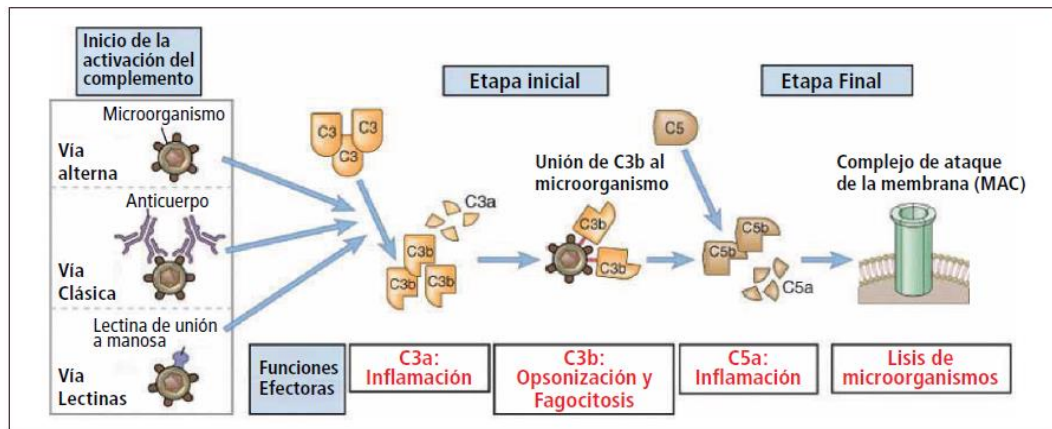


Figura 11. Sistema de complemento⁴

Las principales funciones del complemento son:

Lisis de microorganismos: Mediante la formación de complejo de ataque de membrana (MAC) formado por C5 a C9, este complejo se inserta sobre la célula diana como una proteína integral de membrana y presenta un canal hidrófilo interno que permite el pasaje libre de solutos y agua y conduce a la destrucción de la célula.

Opsonización de patógenos: Facilita la endocitosis de patógenos por células fagocíticas, mediada por opsoninas, principalmente C3b. La interacción de C3b con el patógeno permite marcar al microorganismo como célula extraña, lo que le da a los fagocitos un motivo adicional de reconocimiento al que brindan los PAMP. Este reconocimiento está mediado principalmente por el receptor específico de C3b, denominado CR1.

Producción de péptidos proinflamatorios: Mediada principalmente por los componentes C3a y C5a a través de la interacción con receptores específicos.

La actividad quimiotáctica de C3 y C5 se ejerce preferencialmente en neutrófilos y monocitos, además de mediar la quimiotaxis de los fagocitos al foco de infección, la C3 y C5, inducen su activación. Así median importantes factores antimicrobianos.

Las respuestas antimicrobianas mediadas por los fagocitos son:

- Generación de intermediarios reactivos del oxígeno.
- Liberación de enzimas lisosómicas.
- Estimulación de capacidad fagocítica.
- Producción de citocinas
- Expresión incrementada de adhesinas y moléculas clase I o II del CMH.

Los compuestos liberados por células cebadas son:

- Aminas vasoactivas (histamina y serotonina)
- Mediadores lipídicos (prostaglandinas y leucotrienos)
- Quimiocinas y citocinas.

Estos compuestos ayudan al incremento sanguíneo y permeabilidad de la barrera endotelial.

La activación del sistema de complemento mediante la generación de C5 favorece el inicio de la respuesta inmune adaptativa.

Solubilización de complejos inmunes: C3b y C4b participan en la remoción de complejos inmunes, evitando sus depósitos en tejidos. Durante el desarrollo de un proceso infeccioso, se liberan como antígenos solubles, toxinas bacterianas, glucoproteínas estructurales y lípidos microbianos. Estos antígenos solubles se unen a anticuerpos IgG y forman complejos insolubles, que deben de ser depurados del torrente circulatorio. Esta depuración se lleva a cabo a través de las siguientes etapas:

- Activación de la vía clásica, generación de C3b e interacción covalente de C3b.
- Unión del complejo antígeno-anticuerpo.
- Transporte enviado por eritrocitos de los complejos inmunes al hígado o bazo.
- Eliminación, endocitosis, degradación de los complejos inmunes transportados por los eritrocitos por parte de las células de Kupffer y macrófagos esplénicos.

Activación de linfocitos: C3d y C4d se unen a los linfocitos B, potenciando la estimulación de estos.

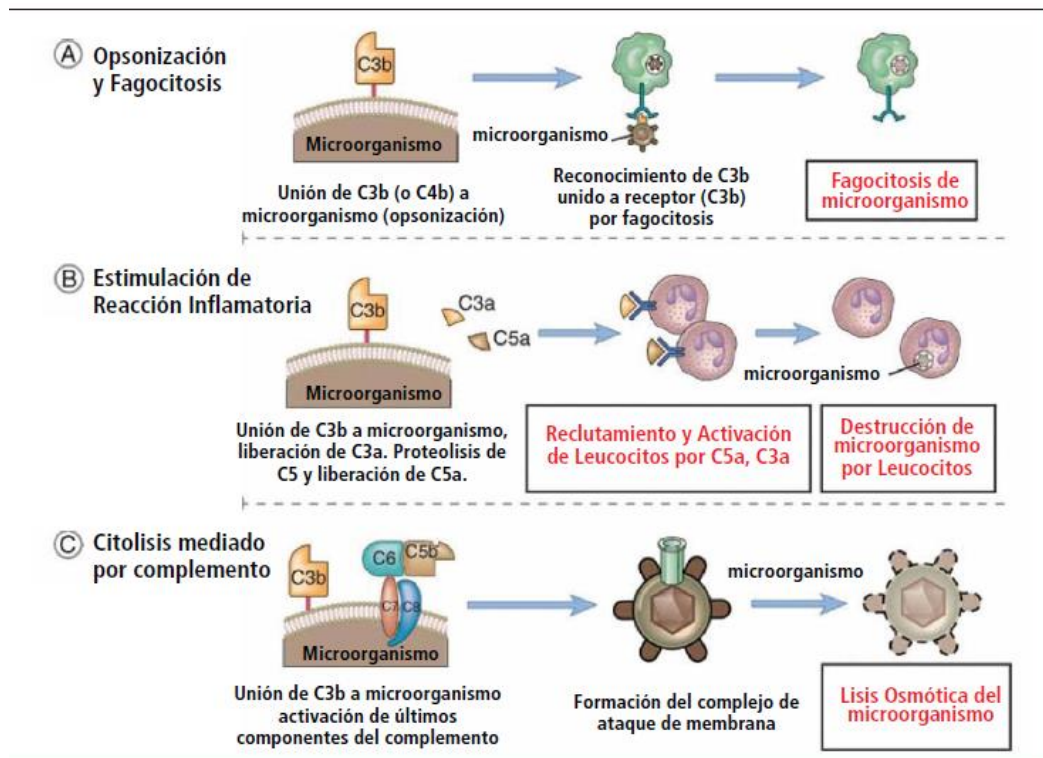


Figura 12. Funciones del complemento.⁹

Vía común o clásica.

Comienza con la unión antígeno y anticuerpo solubles (complejos inmunitarios) o con la unión de antígeno, anticuerpo en un blanco conveniente.

La vía clásica de activación incluye:

- Complejo antígeno, anticuerpo. Los antígenos pueden ser solubles o particulados, los anticuerpos tienen que ser clase IgM o IgG.
- C1, el componente de reconocimiento. Inicia cuando dos o más fragmentos Fc de los anticuerpos reaccionan con el componente C1, la interacción se lleva a cabo a través de C1q.
- Complejo de ataque de membrana. Formado por los componentes C5b, C6, C7, C8 y un polímero C9.¹⁰

Vía alterna.

Funciona como un mecanismo de vigilancia inmunitaria, a través del cual los microorganismos son opsonizados por C3b.

La activación de esta vía involucra cuatro proteínas:

- C3b
- Factor B
- Factor D
- Properdina (P)

La activación de la vía clásica conduce a la activación de la vía alterna.

Vía de lectinas.

Su principal componente es la proteína plasmática llamada MBL (lectina que se une a la manosa, hidratos de carbono común en las terminales glucoproteicas o glucolípidos bacterianos, provocando la activación de proteasas plasmáticas MASP-1, MASP-2. Al activarse MASP-2 separa los complejos C4 y C2, dando formación a la convertasa 3, donde no hay participación de la C1 ¹

- Sistema de coagulación.

La cascada de coagulación representa el tercer brazo del sistema de coagulación. La cascada de coagulación es una serie sucesiva de reacciones enzimáticas de amplificación. En cada paso de este proceso, una enzima se rompe mediante proteólisis para dar lugar a una enzima activa que a su vez se encarga de la proteólisis de la siguiente proenzima de la serie hasta culminar en la activación de la trombina y en la formación de fibrina. ¹¹

La trombina tiene un papel clave; es responsable de la proteólisis del fibrinógeno a monómeros de fibrina que polimerizan un gel insoluble en este se quedan atrapadas plaquetas y otras células circulantes que forman el tapón hemostático secundario definitivo. ¹¹

Se divide en dos vías: extrínseca e intrínseca.

Vía extrínseca. Requiere un factor estimulante exógeno. Fisiológicamente, la vía extrínseca es la más importante en la coagulación que se produce tras una lesión vascular, se activa por el factor tisular una glucoproteína ligada a la membrana y que se expresa en los focos de lesión.

El tiempo de protombina (TP) valora la actividad de las proteínas de los factores VII, X, II, V y fibrinógeno.

Vía intrínseca. Requiere la exposición del factor XII (factor de Hageman) a una superficie con carga negativa.

El tiempo de tromboplastina parcial (TTP) valora la actividad de las proteínas de los factores XII, XI, IX, VII, X, V, II y fibrinógeno.

- Sistema fibrinolítico

La coagulación activa el sistema de fibrinólisis que modera el tamaño final del coágulo. La fibrinólisis la realiza principalmente la plasmina, que degrada la fibrina e interfiere en su polimerización. Los productos de

degradación de la fibrina (PDF) resultantes pueden actuar como anticoagulantes débiles.

La plasmina se genera por proteólisis del plasminógeno, un precursor del plasma inactivo, bien por acción del factor XII o por activadores de plasminógeno. El activador de plasminógeno más importante es el activador de plasminógeno de tipo tisular (t-PA); sintetizado sobre todo por células endoteliales y muestra una actividad máxima cuando está unido a la fibrina. El activador de plasminógeno similar a la urocinasa (u-PA) es otro activador de plasminógeno presente en el plasma y distintos tejidos, puede activar la plasmina en fase líquida.

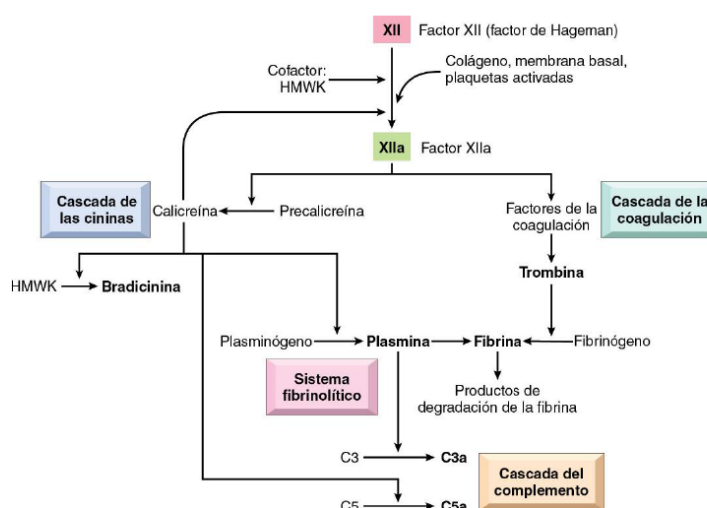


Figura 13. Interrelación entre sistema de coagulación, fibrinolítico y cininas.¹¹

Para prevenir que el exceso de plasmina lise los trombos de forma indiscriminada por todo el cuerpo, la plasmina libre forma rápidamente complejos con la α_2 - antiplasmina circulante y se inactiva.

Las células endoteliales modulan más el equilibrio entre la coagulación y la anticoagulación mediante la liberación de los inhibidores del activador de plasminógeno (PAI) estas sustancias bloquean la fibrinólisis.

- Sistema de cininas.

El sistema de cininas se inicia con el factor XIIa, culmina en la formación de bradicinina a partir de su precursor circulante el cininógeno de alto peso molecular. La bradicinina aumenta la permeabilidad vascular, dilatación arteriolar y contracción de músculo liso, su efecto dura poco ya que es degradada por las cinasas presentes en el plasma y tejidos.

1.2.2 Respuesta inmunológica adquirida.

La inmunidad adaptativa, también llamada inmunidad específica o adquirida, debe expandir y diferenciar los linfocitos en respuesta a los microbios antes de poder proporcionar una defensa eficaz, es decir se adapta a la presencia de los invasores microbianos.⁹

Las características principales de la inmunidad adquirida son:

Especificidad y diversidad. Las respuestas son específicas frente a los distintos antígenos. El número total de especificidades antigénicas que presentan los linfocitos, de una sola persona, lo que recibe el nombre de repertorio linfocítico es elevadísimo. Esta capacidad de reconocer un número elevado de antígenos se denomina diversidad.

Memoria. La exposición de responder a un antígeno extraño favorece su capacidad de responder de nuevo a este mismo antígeno.

Expansión clonal. Aumento de la cantidad de células que expresan receptores idénticos frente al mismo antígeno y por lo tanto parecen un clon.

Especialización. Respuesta de manera distinta y especial a los distintos microorganismos, lo que aumenta al máximo la eficacia de los mecanismos de defensa antimicrobiana.

Contención y homeostasis. Todas las respuestas inmunitarias normales declinan con el paso del tiempo después de su estimulación con el antígeno por lo que recupera su estado de reposo, a lo que se le

denomina homeostasis.

Falta de reactividad frente a lo propio. La tolerancia frente a los antígenos propios.

1.2.2.1 Respuesta celular.

La célula responsable es el linfocito T. Los microbios intracelulares, como los virus y algunas bacterias sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos, donde los anticuerpos circulantes no los tienen a su alcance, la defensa contra estas infecciones fomenta la destrucción de los microorganismos residentes en los fagocitos o la eliminación de células infectadas.

Los linfocitos T provienen de las células madre de la médula ósea, a diferencia de las células B, migran al timo para madurar.

El receptor de la célula T está compuesto por dos cadenas polipeptídicas que forman una hendidura, la cual reconoce los complejos antígeno procesado-moléculas CPH. Las células T maduras migran hacia los tejidos linfoides y al encontrarse con el antígeno se multiplican y diferencian en células T de memoria y varias poblaciones de células T maduras, las dos principales células son T CD4⁺ cooperadoras y CD8⁺ citotóxicas.¹²

Células T cooperadoras. Sirven como regulador principal del sistema inmunitario, la activación de estas células depende del reconocimiento del antígeno relacionado con moléculas del MHC II. Una vez activadas segregan, citocinas que influyen en la función de células B, células citotóxicas, macrófagos y otras células inmunitarias.

Estas una vez activadas se pueden diferenciar en subpoblaciones como T_{h1} y T_{h2} según sea las citocinas que segregan las células presentadora de antígeno en el sitio de activación.

La citocina IL-12 producida por macrófagos y células dendríticas dirige la maduración de las células T $CD4^+$ hacia células T_{h1} que estimulan la ingestión fagocítica y destrucción de microorganismos, producen IFN que activa a los macrófagos y estimula a las células B a producir anticuerpos para producir anticuerpos IgG, mientras que la IL-14 producida por células cebadas y células T provoca la diferenciación a células T_{h2} que producen citocina IL-4 que estimula a las células B para diferenciarse en células plasmáticas secretoras de IgE, IL-5 que activa a eosinófilos e IL-13 que activa a las células epiteliales para producir moco.

Los linfocitos $TCD4^+$ cooperadores activados proliferan y se diferencian en células efectoras, cuyas funciones están mediadas por citocinas secretoras.¹²

Células T citotóxicas. Los linfocitos $CD8^+$ activados se convierten en células T citotóxicas después de reconocer MHC tipo I como células infectadas por virus o cáncer.

Realizan su función destructiva mediante la inyección de proteínas citotóxicas en las células diana, lo que activa la apoptosis o muerte celular programada. Producen IFN que inhibe la replicación vírica y es un inductor importante en la expresión de MHC I y de la activación de macrófagos.

1.2.2.2 Respuesta humoral.

Mediada por linfocitos B. Al activarse mediante los antígenos, los linfocitos B proliferan y se diferencian en células plasmáticas que secretan diferentes clases de anticuerpos con distintas funciones.

La respuesta de los linfocitos B a los antígenos proteínicos requiere señales activadoras cooperadoras de los linfocitos TCD4⁺. Parte de la progenie de los clones expandidos por linfocitos B se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Cada célula plasmática secreta anticuerpos que tienen la misma zona de unión al antígeno que los anticuerpos de su superficie (receptores del linfocito B) que reconocen en primer lugar al antígeno.

La respuesta inmunitaria humoral combate microbios de muchas maneras. Los anticuerpos se unen a los microbios, evitando que infecten a las células, neutralizándolos. Los anticuerpos son los únicos en la inmunidad adaptativa que impiden que se establezca una infección

Inmunoglobulinas.

Las inmunoglobulinas o anticuerpos son proteínas segregadas por células plasmáticas que funcionan como receptores de antígenos. Cada inmunoglobulina está compuesta por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas que forman una molécula con forma de Y.

Se dividen en cinco clases.

- IgG. Tiene propiedades antivíricas, antitoxinas y antibacterianas, es la única inmunoglobulina que atraviesa la placenta; confiere protección al recién nacido, activa el complemento y se une con los macrófagos.

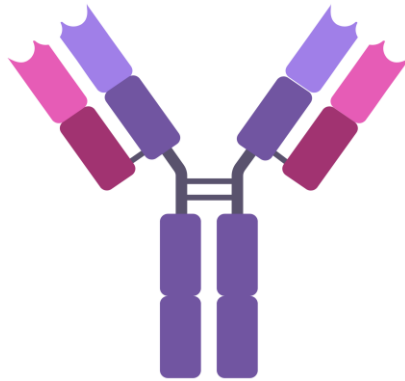


Figura 14. Inmunoglobulina IgG.⁷

- IgA. Inmunoglobulina predominante en secreciones como saliva, secreciones nasales y respiratorias, leche materna; protege las mucosas.

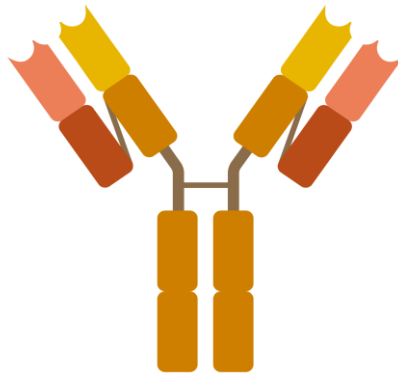


Figura 15. Inmunoglobulina IgA.⁷

- IgM. Forma los anticuerpos naturales, como los de los antígenos sanguíneos, importante en las respuestas inmunitarias tempranas, activa el complemento.

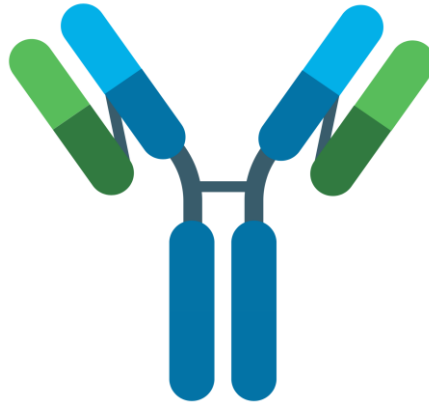


Figura 16. Inmunoglobulina IgM.⁷

- IgD. Se encuentran en los linfocitos B, necesarios para la maduración de las células B.



Figura 17. Inmunoglobulina IgD.⁷

- IgE. Se une a células cebadas y basófilos, participa en las infecciones parasitarias, reacciones alérgicas e hipersensibilidad.

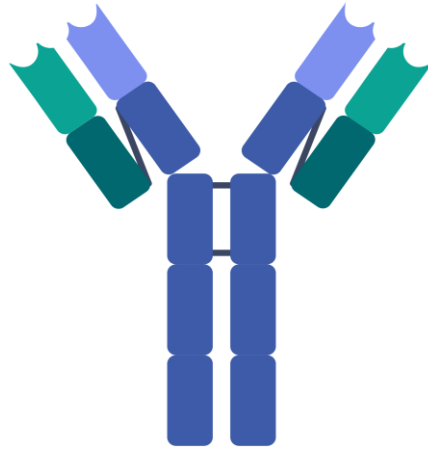


Figura 18. Inmunoglobulina IgE.⁷

CAPÍTULO 2. CÉLULAS LINFOIDES INNATAS.

Comprenden varios subgrupos de células, de aspecto linfocítico, que carecen de receptores específicos, quiere decir que no tienen receptores de antígeno; son efectores importantes en la inmunidad innata y remodelación de tejidos.⁹

Las ILC provienen de un progenitor linfoide común y se desarrollan en los sitios hematopoyéticos habituales (hígado fetal y médula ósea).

Este progenitor linfoide común se diferencia hacia un precursor común de ILC, que da lugar a las células NK, al precursor de las células LTi y al progenitor helper común o CHILP, el que finalmente dará lugar a la generación ILC1, ILC2 e ILC3. (fig. 18). Estos precursores de ILC son CD34+CD45RA+CD117+ y expresan los factores de transcripción TOX, Nfil3, TCF1 e Id21, 2, 7. Id2 es crítico para generar ILC debido a que su expresión sostenida evita la diferenciación hacia el linaje de los linfocitos T y B.¹³

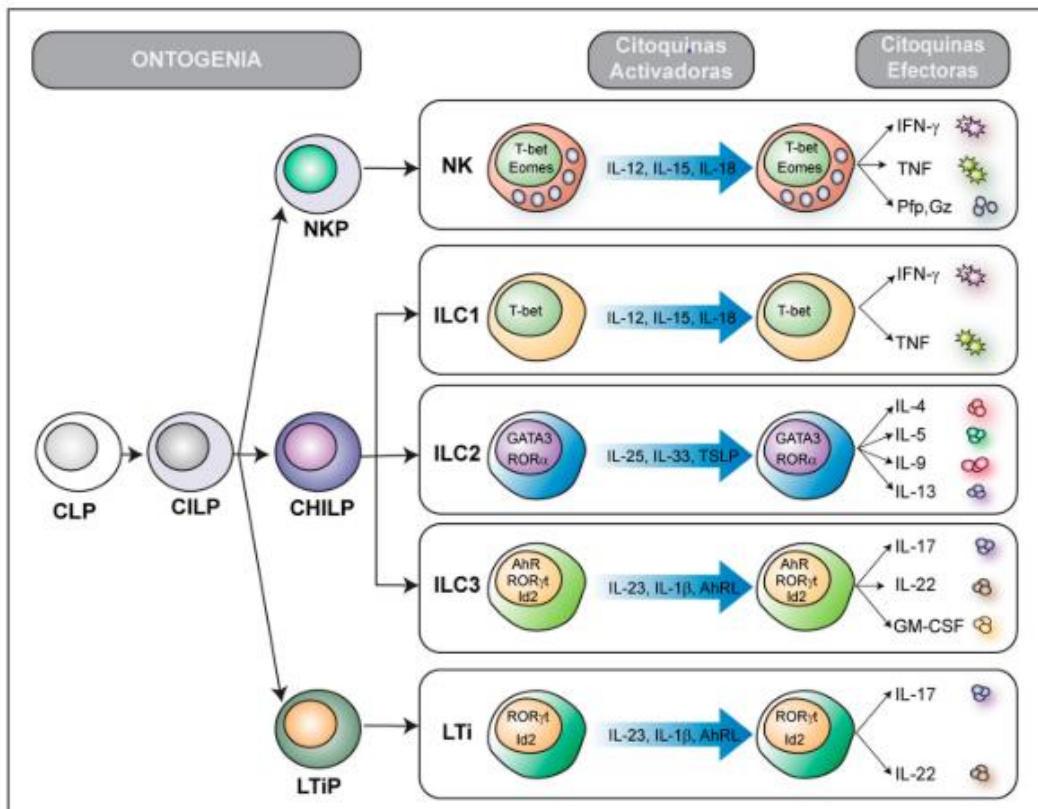


Figura 19. Progenitor linfoide¹³

La generación de ILC ocurre desde la vida embrionaria hasta la edad adulta y existe evidencia de que las ILC residentes en tejidos derivan de precursores que migran tempranamente durante la embriogénesis. Ya sea como multipotentes o comprometidas a cada linaje, estas células conservan la capacidad de autorrenovación local a lo largo de la vida del individuo.

Hay evidencias que indican que las ILCs generadas en la edad adulta por hematopoyesis también pueden repoblar diversos tejidos en respuesta a estímulos infecciosos o inflamatorios locales.

Tienen actividad citotóxica, reconocen moléculas asociadas al estrés celular y moléculas del complejo de histocompatibilidad, eliminan principalmente células infectadas y malignas.

Las ILC se dividen en tres grupos, según la expresión de los factores de transcripción y moléculas de superficie y el perfil de citocinas que secretan. (Fig. 19)

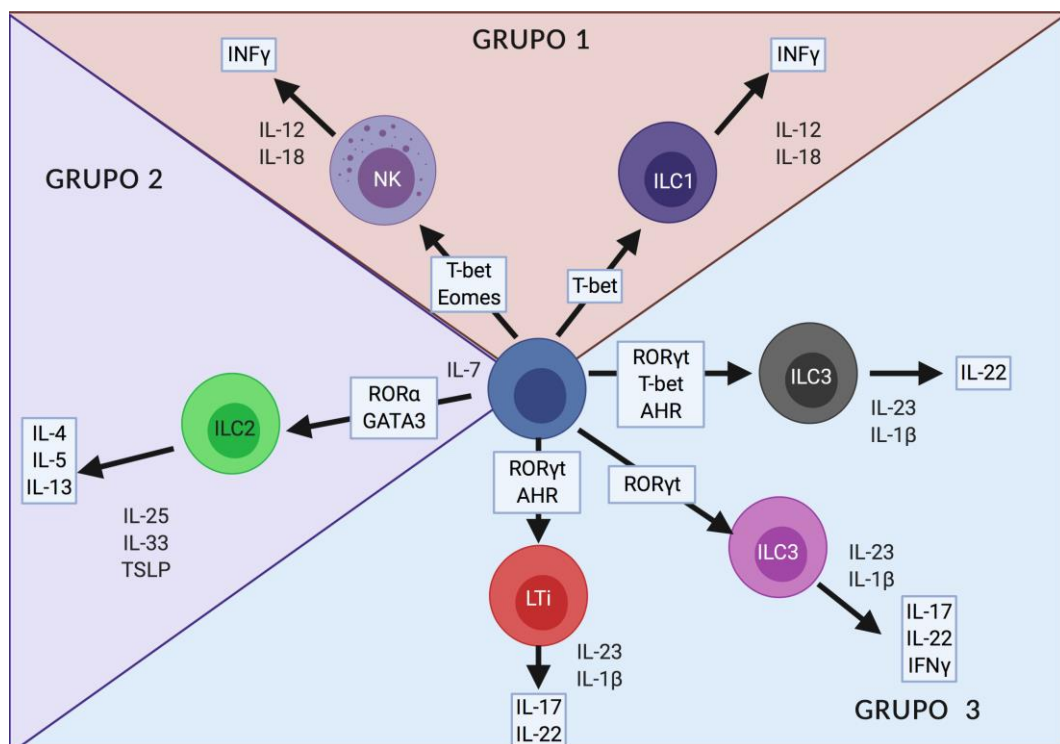


Figura 20. Células linfoides innatas.⁷

2.1. Células linfoides innatas del grupo 1.

Está compuesto por ILC1 y células asesinas naturales. El factor de transcripción Tbet, Eomes y las citocinas IL-12, IL-15 e IL-18 son responsables de la generación de estas células que tienen como característica la producción de citocinas Th1, particularmente IFN- γ .¹⁴

Incluyen las células NK clásicas que carecen de receptores de células T (TCR) y constituyen del 10 al 20% de las células mononucleares en sangre periférica y del bazo y son poco frecuentes en órganos linfoides.¹⁵

Destruyen células infectadas y que han perdido la expresión de moléculas del complejo de histocompatibilidad clase I, producen grandes cantidades de interferón gamma (IFN γ) y potencian la función fagocítica del macrófago.

4

Controlan inicialmente infecciones virales, mediante la secreción de perforinas y granzimas.

Contienen abundantes gránulos citoplasmáticos, no expresan inmunoglobulinas, ni el receptor del linfocito T.¹⁶

Expresan factores de transcripción T-bet y Eomes, sus marcadores característicos son NK1-1, CD16 y CD56. La activación de estas células depende del reconocimiento de moléculas de superficie de células dañadas, tumorales o infectadas a través de receptores de citotoxicidad natural (NCR).

Inducen su capacidad citotóxica mediada por gránulos de perforina y granzimas y su capacidad para secretar citocinas proinflamatorias. (IFN y TNF).

Recientemente se han identificado otra subpoblación del grupo 1, es distinta a las células NK, produce IFN γ pero ninguna citocina de células Th17 o Th2, son denominadas ILC1 para diferenciarlas de las células NK clásicas.¹⁷

Se caracterizan por secretar IFN γ , carecen de expresión de KIT, expresan niveles altos de T-bet pero a diferencia de las células NK no expresan Eomes. Se activan en respuesta de IL-22, IL-12, IL-15 e IL-18.¹⁸

La IL-15 es importante para el desarrollo y la maduración de los linfocitos

NK y el INF e IL-12 aumenta las funciones microbicidas de los linfocitos NK. La activación de los linfocitos NK está determinada por un equilibrio entre la unión de sus receptores activadores e inhibidores a sus ligandos. Los receptores activadores reconocen moléculas de la superficie celular que suelen presentar células infectadas por los virus y bacterias intracelulares, así como células estresadas por la lesión del ADN y la transformación maligna.

Uno de los receptores más definidos es NKG2D; este reconoce moléculas que se parecen a proteínas del complejo de histocompatibilidad (MHC) clase I.

Otro receptor es CD16 que es específico de los anticuerpos de tipo IgG. El reconocimiento de células cubiertas por el anticuerpo da lugar a la muerte de dichas células, un fenómeno conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Los NK son los principales mediadores de la CCDA.

Los receptores inhibidores de los linfocitos NK, que bloquean las señales de los receptores activadores, son específicos frente a la clase I de moléculas de MHC propias, que se expresan en todas las células nucleadas sanas, por lo tanto, la expresión de clase I del MHC protege las células sanas de ser destruidas por los linfocitos NK.

Las ILC1 se encuentran en hígado, bazo, tejido uterino, pulmones, amígdalas, peritoneo y sangre, presentan CD127 y no expresan Eomes.

En humanos y ratones, se han descrito CD127 + y CD127- ILC1; sin embargo, la diferencia del último subconjunto de las células NK todavía se ha debatido.

Las CD127 + ILC1s se describieron como células linaje-ckit-CD161 + NKp44 + que carecían de marcadores de células NK CD56, CD94, granzima B y perforina y respondían a IL-12 para producir IFN- γ . Las CD127 + ILC1s se han descrito en la lámina propia intestinal, las amígdalas y la sangre también.¹⁹

En glándulas salivales se describen ILC1, sin embargo, expresan DX5 y

Eomes como las células NK, producen niveles bajos de IFN- γ , por lo tanto, aún no está claro si son ILC1 o NK.

IFN- γ es la citocina característica de ILC1. Y las ILC1 son activadas por IL-12, IL-18 o IL-15 para producir esas citocinas.

2.2 Células linfoides innatas del grupo 2.

Las ILC2 se encuentran en las superficies mucosas, como los pulmones y los intestinos, y el mesenterio, los grupos linfoides asociados a la grasa (FALC) y la sangre. Son identificados por varios grupos aproximadamente al mismo tiempo con diferentes nombres como nuocitos, células auxiliares naturales, células auxiliares innatas de tipo 2 (Ih2) o células progenitoras multipotentes de tipo 2.

Dependen del factor de transcripción GATA y ROR γ t, así como del estímulo de las citocinas IL-25 e IL-33. Estas células producen citocinas Th2, como IL-5 e IL-13

Las ILC son productoras de citocinas tipo 2 y están presentes en bazo, hígado, intestino, vías aéreas y placas de Peyer.

Requieren factor de transcripción relacionado con el ácido retinoico α (ROR α) 18,19 y proteína de unión GATA 3 la cual controla el destino celular y mantenimiento de estas células. La eliminación de GATA3 de todos los tipos de ILC demostró que solo es esencial para la diferenciación y el mantenimiento de las ILC del grupo 2.²⁰

Tienen papeles clave en respuestas antihelmínticas, inflamación y alergia. Expresan marcadores de superficie y receptores de quimiocinas CXC6, CXCR4 y CC9.²¹

Este grupo requiere IL-7 para su desarrollo y responden a IL-25 y linfoproteína del estroma tímico, y se denominaron células auxiliares naturales (NH).²⁰

Producen IL-15 la cual tiene como función la proliferación de los linfocitos NK, además ayuda en la supervivencia y proliferación de los linfocitos CD8⁺

de memoria; IL-19 que estimula la secreción de IL-1 y TNF; IL-13 ayuda a que el linfocito B cambie de isotipo a IgE, en las células epiteliales aumenta la producción de moco y en fibroblastos mayor síntesis de colágeno; IL-6 que ayuda a la proliferación de linfocitos B, producción de IgA y en hígado promueve la síntesis de proteínas de fase aguda; IL-10 la cuál actúa en macrófagos y células dendríticas inhibiendo la expresión de IL-12; IL-4 la cual ayuda al cambio de isotipo del linfocito B a IgE, ayuda en la diferenciación, proliferación de T_h2 células cebadas.

El factor 1 de las células T juega un factor importante en el desarrollo de las ILC del grupo 2. Las ILC de este grupo están presentes en el tracto respiratorio las cuales expresan CD25 e IL-33R.

2.3 Células linfoides innatas del grupo 3.

Esta rama se expresa principalmente en mucosas. Expresan el receptor RoR γ t. Las células prototipo de este grupo son LTi, que son cruciales para órganos linfoides. Expresan CD45 y dependen de vías tradicionales de señalización del factor de crecimiento de células T, además de expresar RoR γ t, expresan receptor de hidrocarburo arilo (Ah) el cuál desempeña un papel importante en el desarrollo, supervivencia y función de las ILC del grupo 3.

Desempeñan un papel importante en la homeostasis de la mucosa del intestino, así como infección intestinal. Esta respuesta esta mediada por CD4⁺ y por citocinas secretadas por ILC del grupo 3 (IL-17, IL-22 e IL-23). Las ILC del grupo 3 expresan el complejo principal de histocompatibilidad clase II, las ILC del grupo 3 actúan limitando la respuesta inmune de las células T CD4⁺.

Estos datos identifican que las ILC del grupo 3 mantienen la homeostasis intestinal a través de interacciones dependientes del MHC II con células CD4⁺, que limitan las respuesta patológicas adaptativas de las células inmunes a bacterias comensales.²⁰

Dependiendo de su función y las citocinas que secretan se pueden dividir en tres grupos.

- 1) Células inductoras de tejido linfoide.
- 2) ILC del grupo 3 que produce IL-22
- 3) ILC del grupo 3 que produce IL-17.

Células inductoras de tejido linfoide. Las células LT_i se identificaron por primera vez como células CD4 + CD3⁻ dispersas entre los fetos y ganglios linfáticos neonatales.²¹

El nombre de LT_i representa su característica funcional pero no fenotípico. Estas células juegan un papel muy importante en órganos linfoides secundarios, principalmente en ganglios linfáticos y placas de Peyer durante el desarrollo fetal.

El factor de transcripción ROR γ t es expresado por las células LT_i, en su ausencia las células LT_i no se generan y por lo tanto no se generan los ganglios linfáticos ni las placas de Peyer.

Producen citocinas presentes en amígdalas, IL-17 la cual actúa en células endoteliales aumentando la producción de quimiocinas, en macrófagos aumentando la producción de citocinas y quimiocinas; en células endoteliales produciendo GM-CSF y G-CSF. IL-22, actuando en células epiteliales para producción de defensinas y aumento de la función de barrera.

Las células LT_i pueden verse como "bombas de citocinas" móviles que tienden a inducir microinflamación en el ambiente estéril del feto, que luego se convierte en ganglios linfáticos.

LT_i también proporcionan ayuda a células T cooperadoras para las células B durante la maduración por afinidad en los centros germinales de los tejidos linfoides, así como para la respuesta inmune mediada por anticuerpos generados por la memoria.

ILC del grupo 3 que produce IL-22.

Ayudan al sistema inmunitario de mucosas es decir la lámina propia del intestino, ganglios linfáticos mesentéricos y amígdalas palatinas. Expresan RoRyt, son productoras de IL-22 la cual como anteriormente se mencionó actúan sobre células epiteliales aumentando la función de barrera y producción de defensinas.

Expresan CD56, Nkp44 y NKp46 en menor cantidad.

Además de IL-22, las ILC productoras de IL-22 del grupo humano 3 también pueden liberar otras citocinas [es decir IL-2, IL-5, CXCL8 (IL-8), IL-13, GM-CSF, BAFF (factor de activación de células B o miembro de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral 13B) y TNF]

Por lo tanto, al producir diferentes citocinas (es decir, IL-2 o BAFF), las ILC productoras de IL-22 del grupo 3 pueden ejercer un papel regulador sobre la función y el reclutamiento de células T reguladoras o efectoras en los sitios de la mucosa. Además, estas células pueden afectar la activación de las células B independientes de las células T y la generación de anticuerpos.

ILC del grupo 3 que produce IL-17

Las ILC-3 expresan el factor de transcripción RORyt49 y responden a IL1 β , IL-6 e IL-23 con producción de IL-17 e IL-22, se conocen como células similares a LTi.¹⁸

Se encuentran presentes en intestino, ganglios linfáticos y amígdalas. La IL-17 juega un papel importante en la defensa del huésped contra infección por hongos.

Al usar un modelo de ratón de candidiasis orofaríngea, se observó que IL17A e IL-17F (ambas citocinas son importantes para la eliminación del patógeno) se producen rápidamente durante la infección de una manera dependiente de IL-23. Las ILC del grupo 3 productoras de IL-17 en la mucosa oral son la fuente principal de estas citocinas.

CAPÍTULO 3 CÉLULAS LINFOIDES INNATAS E INMUNIDAD.

3.1 Células linfoides innatas del grupo 1.

Se cree que las ILC1 son importantes en la inmunidad contra virus, bacterias intracelulares o protozoos debido a su producción de IFN- γ .

Un estudio mostro que durante la infección con *Toxoplasma gondii*, las ILC del grupo 1 contribuyen a la producción de IFN- γ , TNF- α . Además, ayudan en la infección por *Salmonella enterica*, y la colitis inducida por bacterias se alivia si estas células se agotan.

Desempeñan un papel crucial en la inmunidad protectora contra las infecciones por *Clostridium difficile*.

3.2 Células linfoides innatas del grupo 2.

Son importantes en defensa contra hemiltos, gusanos y rinovirus. Se ha demostrado que las ILC2 se expanden en la infección por rinovirus de forma dependiente de la IL-25.

Funcionan como fuente de IL-4 y al proporcionar IL-4 admiten la diferenciación o el mantenimiento de las T_h2.

Están relacionadas en diversas enfermedades inflamatorias crónicas como asma, dermatitis atópica y rinusinusitis crónica.

Las ILC2 se encuentran incrementadas en pacientes con dermatitis atópica. La molécula homóloga del receptor quimiotrayente expresada en las células T_h2 (CRTH2) se expresa mediante T_h2, ILC2, eosinófilos y basófilos. Un anticuerpo dirigido a CRTH puede agotar estas células junto con ILC2 y se ha demostrado que mejora eficazmente la inflamación de las vías respiratorias.

Se ha demostrado la contribución de ILC2 al desarrollo del asma en varios modelos de ratones. Incluso en presencia de células Th2, las ILC2 hacen una contribución sustancial a la patogénesis a través de la producción de IL-4, IL-5 e IL-13 durante los modelos de asma inducidos por IL-25 / IL-33, así como inducidos por ácaros del polvo doméstico.

Para la eosinofilia asociada con el asma u otros modelos de asma inducidos

por alérgenos, se demostró que la IL-13 derivada de ILC2 era necesaria. Además, se propuso que ILC2 causa la eosinofilia observada en algunos pacientes con enfermedad autoinmune que están recibiendo terapia experimental con IL-2. Esto se muestra mediado a través de IL-5 en lugar de IL-13.

Las ILC2 están presentes en el tejido adiposo tanto en humanos como en ratones y se demostró que regulan la diferenciación de adipocitos directamente a través de péptidos de metionina-encefalina derivados de ILC2 que actúan sobre los adipocitos o indirectamente mediante la movilización de eosinófilos que eventualmente conducen a la formación de adipocitos.

Las ILC2 presentan péptidos a través del MCH II a los linfocitos y favorecen la diferenciación a linfocitos T_H2 los cuales participan en la respuesta antiparasitaria. Durante la infección por *Toxoplasma gondii*, las ILC participan en la eliminación del parásito a través de la producción de IFN γ y TNF α .

3.3 Células linfoides innatas del grupo 3.

Las ILC asumen cuestiones críticas en las superficies mucosas para la contención de comensales. Esto se logra principalmente a través de IL-22 derivada de las ILC, que actúa sobre las células epiteliales lo que a su vez da lugar a producción de diversas moléculas antimicrobianas, incluidas Reg3 γ , Reg3 β , S100A8, S100A9 y mucinas.

La infección por rotavirus se elimina de manera mucho más eficiente con la ayuda de IL-22 proveniente de fuentes innatas (principalmente ILC3). Se demostró que la IL-22 se sinergia con IFN- γ para aumentar la producción de expresión de genes antivirales mediada por IFN- γ .

ILC3 está implicado en varias enfermedades inflamatorias crónicas basadas en datos obtenidos de modelos murinos y pacientes humanos. Se ha informado la acumulación de células similares a ILC3 (definidas como NK-22 con capacidad para producir IL-22 y TNF- α) o células LT i en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide.

CONCLUSIONES.

Este trabajo se hizo con el fin de dar a conocer un poco más acerca de las células linfoides innatas, la cual su principal característica es carecer de receptores de antígeno, a partir de su descubrimiento se ha generado mucho interés en diversas áreas.

Ya que responden a infecciones contra bacterias, virus, hongos y parásitos y establecen homeostasis en la microbiota de piel y mucosas.

Tienen un campo de investigación muy activo, aún falta mucha investigación, que conduzcan a nuevos hallazgos para futuro conocimiento, en este trabajo se explica las muchas variaciones que tienen, como han sido clasificadas hasta lo que hoy se ha descubierto, día a día se sigue descubriendo su función en patologías de origen inflamatorio, dónde es más establecido su sitio de acción.

Sin embargo, aún queda una identificación más detallada de las ILC en la salud y enfermedad humanas, ya que como en este trabajo también se expone su mayor investigación ha sido en murinos.

Bibliografía.

1. Rojas O. *Inmunología (de Memoria)*. 4ta ed. (Paramerica EM, ed.). Ciudad de Mexico; 2017.
2. Goldsby R, Kindt T, Osborne B, Kuby J. *Inmunología*. 5ta ed. (Hill MG, ed.). México; 2005.
3. Cedillo L, López M, Gutiérrez B. ¿Qué es y cómo funciona el sistema inmune? *Inmunol Cienc*. 2015;2(1):1-8.
http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/66_2/PDF/Sistema_Inmune.pdf.
4. Paola TP. Visión panorámica del sistema inmune. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(4):446-457. doi:10.1016/s0716-8640(12)70335-8
5. Negroni M. *Microbiología Estomatológica. Fundamentos y Guía Práctica*. 3a ed. (Panamerica EM, ed.). Ciudad de Mexico; 2018.
6. Ichuta Callisaya R, Loza Quispe C. Sistema del Complemento. *Rev Actual Clínica*. 2011:5.
http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v13/v13_a06.pdf.
7. Figura creada por Biorender.
8. Fainboim, Leonardo. Geffner J. *Introducción a La Inmunología Humana*. 6ta ed. (Panamericana EM, ed.). Argentina; 2013.
9. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*. 8a ed. (Saunders E, ed.). Barcelona; 2015.
10. Berrón-Pérez R, Penagos-Paniagua MJ, Zaragoza-Benítez JM, Rodríguez-Álvarez J, Blancas-Galicia L. El sistema del complemento. Vías clásica y de la lectina que se une a la manosa. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas*. 2003;12:46-52.
11. Kumar V. *Robbins, Patología Humana*. 10a ed. (Elsevier, ed.).

- México; 2018.
12. Mattson C. *Fundamentos de Fisiopatología*. 3ra ed. (Kluwer W, ed.); 2011.
 13. Zwirner NW, Fuertes MB, Domaica CI. ARTÍCULO ESPECIAL - REVISIÓN LAS CÉLULAS LINFOIDES INNATAS . LOS NUEVOS ACTORES EN LA HOMEOSTASIS TISULAR Y Células NK e ILC1 Ambos tipos se activan en respuesta a citoquinas proin -. 2019:564-569.
 14. Degasperi GR. We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 % Mucosal Immunology in the Inflammatory Bowel Diseases.
 15. Flavio J, Rincón M. C ÉLULAS NK : 2004;7:44-53.
 16. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología Básica. Funciones y Transtornos Del Sistema Inmunitario*. 5a ed. (Elsevier, ed.). Italia; 2016.
 17. Montalvillo E, Garrote A, Bernardo D, Arranz E. Células linfoides innatas y células T natural killer en el sistema inmune del tracto gastrointestinal. *Rev esp enfeRm dig*. 2014;106:334-345.
 18. Ruiz-Sánchez BP, Cruz-Zárate D, Estrada-García I, Wong-Baeza I. Innate lymphoid cells and their role in immune response regulation. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(3):347-363. doi:10.29262/ram.v64i3.284
 19. Access O. We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 %.
 20. Kumar V. Innate lymphoid cells: New paradigm in immunology of inflammation. *Immunol Lett*. 2014;157(1-2):23-37. doi:10.1016/j.imlet.2013.11.003

21. Walker JA, Barlow JL, McKenzie ANJ. Innate lymphoid cells-how did we miss them? *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):75-87. doi:10.1038/nri3349

