

# La vida cotidiana de los linfocitos, o de los quehaceres de los inmunólogos

Yvonne Rosenstein y Gustavo Pedraza-Alva

¿Alguna vez se han preguntado qué tan complejos son los eventos celulares y moleculares que suceden cuando nuestro cuerpo reacciona en contra del virus de la gripa? Eventos como éstos son los que estudian los inmunólogos. Cuando hablamos de *inmunidad* nos referimos a un estado de protección en contra de una enfermedad, en particular de una enfermedad infecciosa. Las células y moléculas responsables de la inmunidad constituyen lo que se conoce como el *sistema inmunológico*. La acción concertada y colectiva de los distintos componentes del sistema inmunológico en respuesta a un agente patógeno es lo que llamamos la *respuesta inmune*.

En general logramos contender con la mayor parte de los agentes infecciosos con los que nos enfrentamos gracias a lo que llamamos *inmunidad innata*. Si bien la piel y las mucosas de los tractos respiratorio y gastro-intestinal constituyen una barrera que impide la entrada de la mayoría de los agentes infecciosos, algunos de ellos, como por ejemplo el virus de la gripa (rhinovirus), son particularmente hábiles para burlar esta primera línea de defensa. Al adherirse firmemente a las células de la mucosa del tracto respiratorio, el rhinovirus causa daño al epitelio y logra penetrarlo. Rápidamente, atraídas por las señales de alarma (liberación de substan-

cias quimioattractantes lanzadas por las células epiteliales del tracto respiratorio), llegan al sitio de infección células fagocíticas tales como macrófagos y neutrófilos. Durante los dos o tres primeros días, los macrófagos y los neutrófilos harán un gran esfuerzo por identificar e ingerir a las células infectadas por rhinovirus para desactivar a las partículas virales. Al mismo tiempo, estas células, así como las células del epitelio, liberan al medio extracelular grandes cantidades de unas proteínas conocidas como citocinas, a las que podríamos definir como las hormonas del sistema inmunológico. Particularmente los interferones (IFN)  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  inciden sobre la multiplicación viral de varias maneras: disminuyendo el número de partículas virales que entran a las células epiteliales, reduciendo el número de receptores para el virus, así como inhibiendo la transcripción de proteínas virales. Estos primeros eventos causan inflamación de las membranas nasales, salida de proteínas y líquido de los capilares y vasos linfáticos hacia el tejido subyacente, así como incremento en la producción de moco. Así, los primeros síntomas de un resfriado son escurrimiento nasal y dolor de cabeza.

Sin embargo, si la infección es mayor que el trabajo de limpieza que estas células pueden realizar, será necesario reclutar a otros ele-



2

mentos del sistema inmune, y hacer uso de los sofisticados mecanismos de reconocimiento molecular que rigen a la *inmunidad adaptativa*. Además de inducir la síntesis de interferones, el rhinovirus es capaz de estimular la producción de otras citocinas como son TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, así como de otras proteínas que funcionan como quimioattractantes (quimiocinas) y que, además, controlan el tráfico de linfocitos.

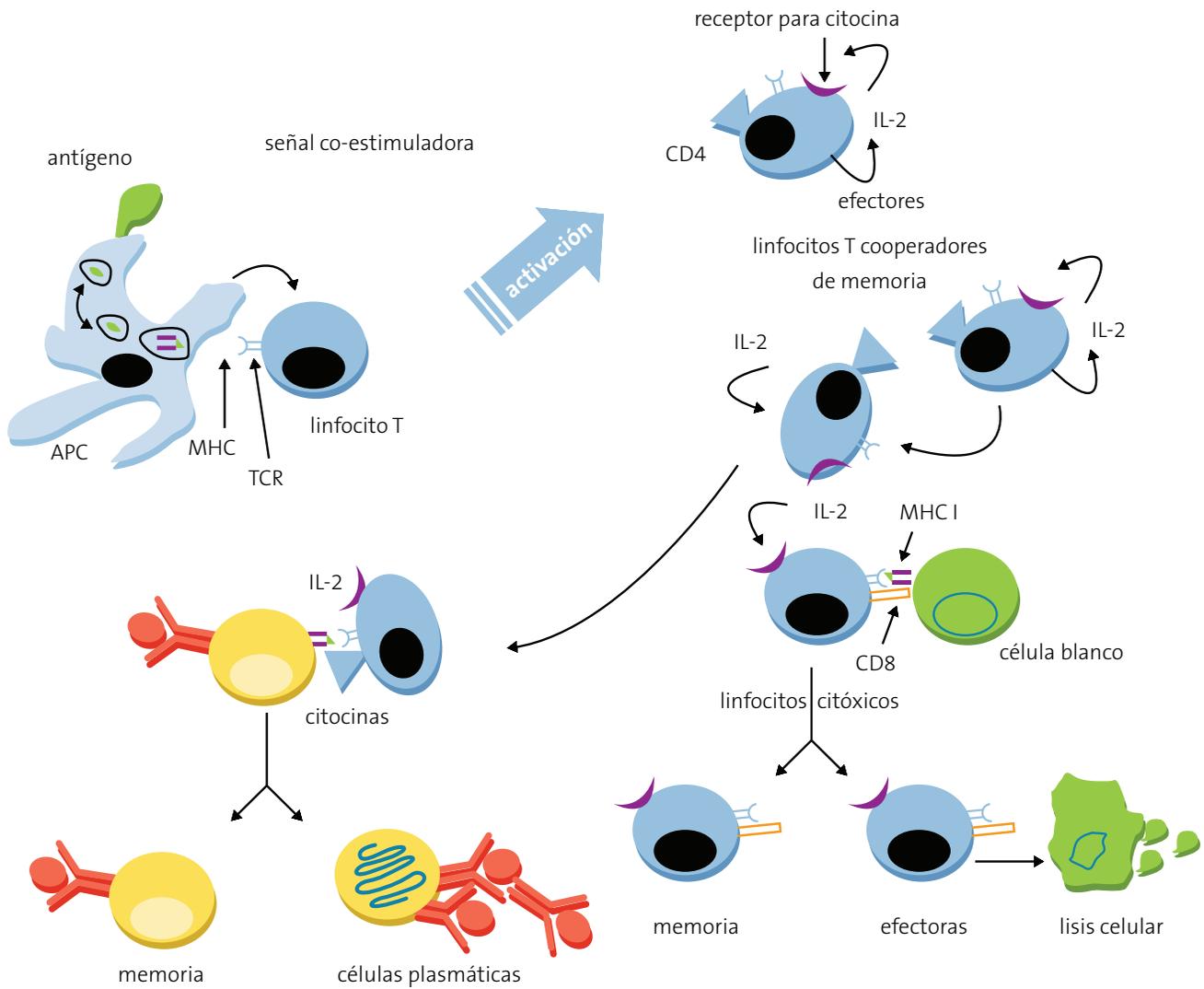
La respuesta inmune adaptativa (**figura 1**) consta de dos grandes ramales: la *respuesta humoral* (a cargo de los linfocitos B que sintetizan anticuerpos que reconocen, en nuestro caso, *específicamente* al virus), y la *respuesta celular* efectuada por los linfocitos T, llamados así porque sus precursores pasan de la médula ósea, donde se originan, al *timo*, donde maduran. Hay tres tipos de linfocitos T: los *linfocitos T cooperadores*, que se encargan de secretar citocinas, las cuales van a estimular a los linfocitos B, y a los macrófagos; los *linfocitos T citotóxicos* que se encargaran de matar *específicamente* a las células infectadas, para frenar la replicación viral y la diseminación de la infección; y finalmente, los *linfocitos T reguladores* cuya función es impedir la autoinmunidad (reacción en contra de uno mismo) y controlar la amplitud de la respuesta inmune que es indispensable para eliminar al agente patógeno, pero que si se sale de control, produce graves efectos colaterales para la salud. La respuesta adaptativa induce también la producción de *células de memoria*, gracias a las cuales podemos montar una respuesta mucho más rápida (de ahí la noción de inmunidad) cuando nos enfrentamos nuevamente con el mismo virus.

### ¿Cómo reconoce un linfocito T a las células infectadas?

Un linfocito T (LT) lleva en su superficie un receptor que detecta específicamente pedazos de proteína derivados del agente invasor (en nuestro caso, rhinovirus). Estos fragmentos de proteína (*antígenos*) del virus se generan en células presentadoras de antígeno, entre las que se encuentran las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B. Estas células se co-

men al agente invasor y utilizando un “sistema digestivo” especializado (fagosomas) digieren sus proteínas a fragmentos de alrededor de 10-15 amino ácidos (los componentes básicos de las proteínas). A su vez, estos fragmentos son cargados sobre otras proteínas llamadas complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés, *major histocompatibility complex*). Las proteínas del MHC, con su antígeno, son transportadas a la cara externa de la membrana de la célula presentadora de antígeno, la cual ahora está lista para mostrarle el antígeno a un linfocito T.

En el momento en que el receptor para el antígeno del linfocito T (TCR, del inglés *T cell receptor*) reconoce a la mancuerna antígeno de rhinovirus-MHC, se desencadena un conjunto de eventos bioquímicos, cuya función es acarrear la información proporcionada por esta interacción al interior del linfocito T, indicándole que tiene que prepararse para eliminar a las partículas virales que están proliferando en las células infectadas. El proceso de preparación se conoce como *activación* del linfocito. Como resultado de este proceso, el linfocito producirá una serie de moléculas que le servirán para combatir al agente invasor. Para esto, las señales generadas por el receptor para el antígeno deben llegar al núcleo y encender el programa “activación”, cuya información se encuentra guardada en el ADN, e inducir la expresión de aquellos genes que codifican para las proteínas que se requerirán para combatir al organismo patógeno. Si se trata de un linfocito T cooperador (CD4), producirá citocinas para alertar y activar a otras células del sistema inmune (macrófagos, linfocitos CD8 y linfocitos B). En cambio, si se trata de un linfocito T citotóxico (CD8), se producirán moléculas que le permitirán matar directamente a las células que han sido infectadas por rhinovirus, previniendo la multiplicación de éste. Entre las proteínas que produce un linfocito citotóxico, se encuentran las *porinas* que formarán un poro en la membrana de la célula infectada y las *gramscimas*, las cuales penetrarán por dicho poro para inducir la muerte de las células infectadas. Las gramscimas son *proteasas* (proteínas que cortan otras proteínas)



**Figura 1.**

Interacciones celulares en la respuesta inmune adaptativa. Al penetrar en el cuerpo, los antígenos son transportados hacia los órganos linfáticos periféricos más cercanos al puerto de entrada, generalmente los ganglios drenantes, en donde son procesados por células presentadoras de antígeno y expuestos en la superficie de estas mismas, bajo la forma de un complejo [MHC-Ag], el cual puede ser reconocido por el receptor para el antígeno de linfocitos T (TCR) o de linfocitos B (BCR). Por lo general, las señales de los receptores para el antígenos no son suficientes para que una linfocito T o B se active, por lo que se requieren las señales proporcionadas por un gran número de moléculas co-receptoras. Estas últimas le proporcionan al linfocito información adicional acerca del contexto biológico en el que se presenta el antígeno. Las células dendríticas son células especializadas en la “presentación” de antígenos. Se encuentran localizadas estratégicamente para capturar antígenos y transportarlos a los ganglios linfáticos en donde se los muestran a los linfocitos T. Cuando un linfo-

cito T encuentra a su antígeno, las señales generadas por el TCR y las moléculas co-receptoras inducen al linfocito a proliferar. En un primer tiempo, los linfocitos T CD4+, también conocidos como linfocitos T cooperadores, producen grandes cantidades de citocinas que participan en la activación de los distintos tipos de linfocitos T. Así por ejemplo, la interleucina-2 (IL-2), es indispensable para que las distintas poblaciones de linfocitos T y B puedan proliferar y diferenciarse. Además de IL-2, estas células producen otras citocinas que participan de manera importante en definir las características de la respuesta inmune en un momento dado. Tanto la respuesta inmune celular como humoral se caracterizan por tener células “efectoras”, que hacen el trabajo de manera inmediata, y células de “memoria”, que pueden vivir por periodos de tiempo mucho más largos y que, al reconocer a través de su receptor para el antígeno a un antígeno que ya han visto alguna vez, permiten que la respuesta inmune sea mucho más rápida, intensa y específica.

que, al penetrar en el interior de la célula blanco, desencadenan una cascada de degradación que culmina con la muerte de la célula infectada. A este proceso se le conoce como *apoptosis*. Además de adquirir las armas necesarias para eliminar al agente invasor, durante el proceso de activación, el linfocito T debe multiplicarse para constituir un ejército de clones que dispongan de las mismas armas y reconozcan específicamente al mismo agente invasor, que también está proliferando dentro del organismo.

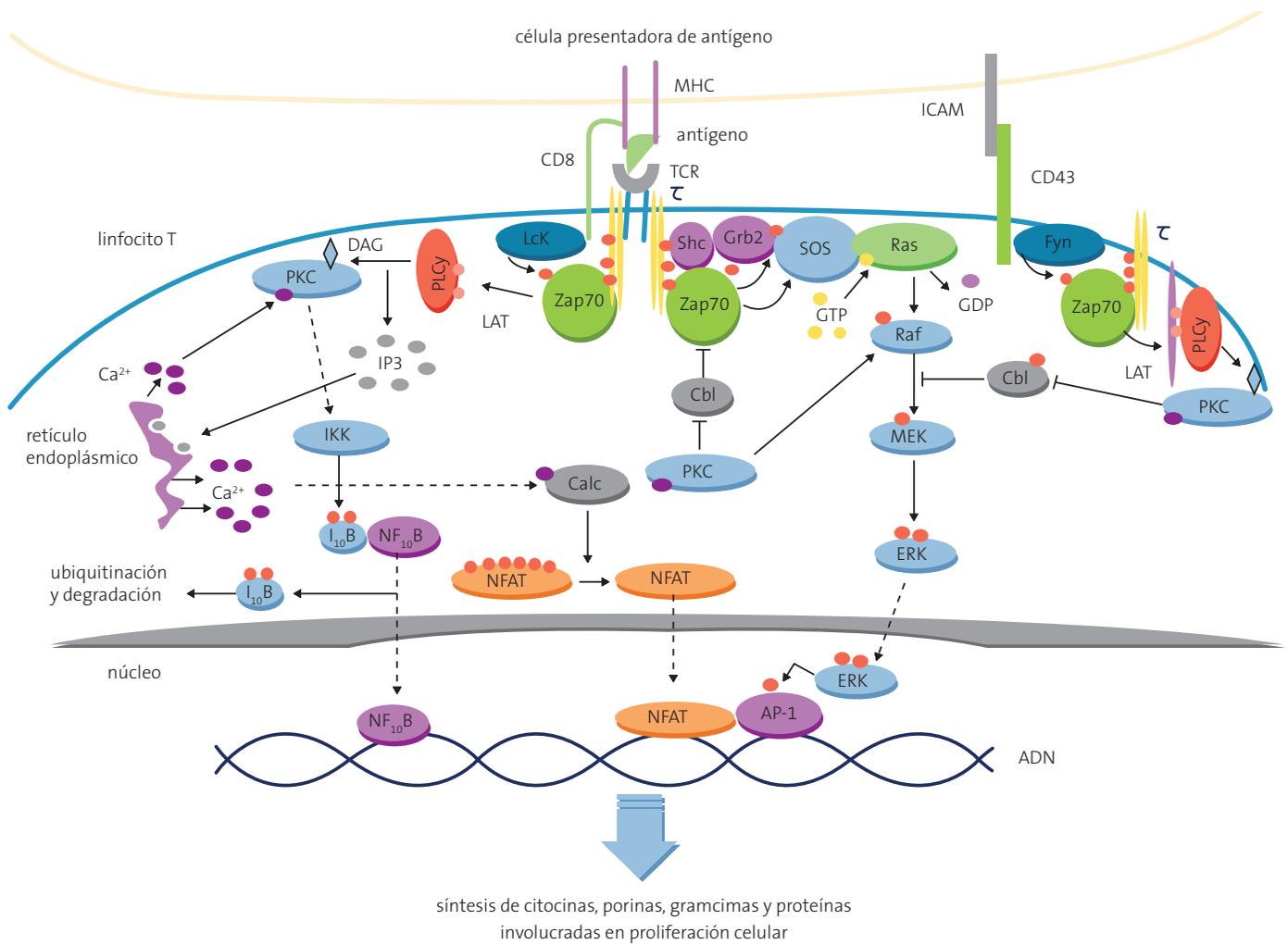
Así entonces, la especificidad de la respuesta inmune depende del receptor para el antígeno. Sin embargo, para que los linfocitos T se activen, además de las señales generadas por el TCR cuando reconoce a su antígeno, se requieren las señales proporcionadas por otras proteínas de la superficie (*moléculas co-receptoras*). Al interactuar con sus contra-receptores en la superficie de la célula presentadora de antígeno, las moléculas co-receptoras generan señales bioquímicas que se suman a las del TCR para, en conjunto, generar señales muy intensas y de larga duración que superan una barrera o *umbral de activación*. En ausencia de las señales de las moléculas co-receptoras, las solas señales del TCR no son suficientes para rebasar el umbral de activación y conducen al linfocito T hacia a un estado de *anergia*, en el que no puede proliferar ni producir citocinas, y por tanto, no hay una respuesta inmune adecuada. De hecho, ratones que carecen de o tienen mutaciones en alguna de las moléculas co-receptoras, son más susceptibles a sufrir infecciones que ratones normales, por su incapacidad de montar una respuesta inmune adecuada. Sin embargo, el que exista un umbral de activación evita que los linfocitos se activen a la menor provocación, y que se generen respuestas inmunes contra nosotros mismos (enfermedades autoinmunes).

### ¿Qué pasa a nivel molecular durante la activación del linfocito T?

Cuando el TCR de un linfocito reconoce a su antígeno, presentado por las moléculas MHC de una célula presentadora de antígeno, esta información es acarreada hacia el interior de la célula a

través de una serie de moléculas intracelulares que funcionan como un relevo (**figura 2**). Por lo general estas moléculas están formadas por distintos módulos o dominios que les permiten establecer interacciones con otras moléculas, de tal modo que se pueden formar grandes complejos multimoleculares cuya composición se regula en base al conjunto de señales que la célula percibe en un momento dado. Algunas de estas moléculas tienen actividad enzimática, mientras que otras, no menos importantes, llamadas moléculas adaptadoras, constituyen el andamiaje para la formación de esos complejos macromoleculares. Entre las enzimas, destacan aquellas que unen covalentemente un grupo fosfato que toman del ATP a residuos de tirosina, serinas o treoninas y que reciben el nombre de cinasas. Las enzimas que realizan la reacción opuesta, es decir remueven grupos fosfatos, se denominan fosfatasas. Todas estas moléculas son esenciales para que las señales que se generan cuando un linfocito T reconoce a su antígeno. En particular, las moléculas adaptadoras tienen un papel fundamental en la transducción de las señales, ya que permiten concentrar a las moléculas de señalización reclutadas en respuesta al reconocimiento del antígeno por el TCR. De hecho, animales que no expresan las moléculas adaptadoras SLP-76 o LAT son inmunodeficientes, pues sus linfocitos no se activan adecuadamente.

Cuando un linfocito T contacta una célula presentadora de antígeno, las señales del TCR, combinadas con las de las moléculas co-receptoras, activan a la cinasa Lck, la cual fosforila varias tirosinas de las proteínas asociadas al TCR. En particular, las tirosinas fosforiladas de la cadena  $\zeta$  sirven de sitio de anclaje para otra tirosina-cinasa, ZAP-70. En el momento en que esto sucede, ZAP-70 es a su vez fosforilado en residuos de tirosina, nuevamente por Lck. Cuando ZAP-70 se fosforila, se induce su actividad de tirosina-cinasa, lo que resulta en la fosforilación de otras proteínas, algunas de las cuales son proteínas adaptadoras, tales como LAT o SLP-76. La fosforilación en tirosinas de LAT y SLP-76 por ZAP-70 conduce a la formación de un complejo macromolecular en el que también se encuentra la fosfolipasa Cg (PLC $\gamma$ ). Al estar



**Figura 2.**

Principales eventos moleculares durante la activación de un linfocito T.

Una vez que el receptor para el antígeno del linfocito T (TCR) reconoce a su antígeno junto con el MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) en la superficie de la célula presentadora de antígeno, se desencadena una serie de eventos bioquímicos que en conjunto se conocen como "vías de señalización". Estos eventos incluyen la fosforilación de proteínas y lípidos, la generación de inositol 3 fosfato (IP3) y diacil glicerol (DAG), el aumento en los niveles intracelulares de calcio (Ca<sup>2+</sup>), la hidrólisis de guanosina trifosfato (GTP) a guanosina difosfato (GDP), entre otros. En conjunto, estos mensajeros bioquímicos llevan al núcleo la información del encuentro con el antígeno para encender los programas genéticos que le permiten al linfocito multiplicarse e iniciar la producción de citocinas y de las proteínas necesarias para hacerle frente al agente invasor y eliminarlo.

- activación de la actividad de la proteína blanco
- ⇐ inhibición de la actividad de la proteína blanco
- fosfato
- calcio
- inositol 3 fosfato
- GTP
- GDP
- ◆ diacil glicerol

ahora muy cercana a ZAP-70, PLC $\gamma$  es fosforilada por esta última, lo cual induce su actividad enzimática que resulta en la degradación del fosfatidil inositol, un lípido de la membrana.

PLC $\gamma$  genera dos productos a partir de fosfatidil inositol: diacil glicerol (DAG) e inositol-3-fosfato (IP3). El DAG se retiene en la membrana y constituye el punto de anclaje a la membrana de una serina/treonina-cinasa llamada PKC. Sin embargo, para activarse, esta PKC requiere de Ca<sup>2+</sup>, el cual es liberado de pozas intracelulares cuando el IP3 interacciona con su receptor en el retículo endoplásmico, abriendo las compuertas por las que sale el calcio. Este aumento en los niveles de calcio en el citosol no solamente activa a PKC, sino que también activa a una fosfatasa de serinas y treoninas llamada calcineurina. Esta fosfatasa defosforila a una proteína conocida como NFAT (del inglés *nuclear factor of activated T cells*). Una vez defosforilado, NFAT se transporta al núcleo y se une al ADN en las regiones que regulan la expresión de los genes que contienen la información para sintetizar citocinas, que, como mencionamos anteriormente, se requieren para montar una respuesta inmune adecuada.

La primera citocina que se sintetiza durante la activación de un linfocito T es la interleucina 2 (IL-2). Pero para que se produzca IL-2 no sólo se necesita activar NFAT, se requieren por lo menos otros dos factores transcripcionales: AP-1 y NF $\kappa$ B. AP-1, a diferencia de NFAT, siempre se encuentra en el núcleo, unido a ADN, en estado inactivo. Para activarse y favorecer la transcripción del gen de IL-2, es necesario que AP-1 se fosforile. La cinasa que se encarga de esto se llama MAP cinasa (del inglés *mitogen activated kinase*), la cual se activa y se traslada al núcleo al ser, también, fosforilada por otra cinasa llamada MEK. Esta última se activa al ser fosforilada por la cinasa Raf.

Raf se puede activar por dos vías; una, al ser fosforilado por PKC, la cual, como mencionamos antes, se activa en respuesta a la generación de DAG y al aumento en los niveles de Ca<sup>2+</sup> intracelular; y la otra, al interactuar con una molécula llamada Ras, que cambia de su estado inactivo (unida a GDP) a su estado activo (unida a GTP) al interactuar con SOS, una molécula que favorece el

intercambio de guaninas. SOS, a su vez, es activada al ser fosforilada por ZAP-70. Esta vía, conocida como la vía de las MAP cinasas, también participa en la activación del tercer factor de transcripción requerido para la síntesis de IL-2, NF $\kappa$ B.

Al igual que NFAT, en un linfocito T no activado, NF $\kappa$ B, se encuentra en el citosol, unido a un inhibidor (I $\kappa$ B) que lo secuestra y le impide ir al núcleo. Sin embargo, cuando el TCR reconoce a su antígeno y activa la vía de las MAP cinasas, se activa a otra cinasa llamada IKK (del inglés *I $\kappa$ B Kinase*) que se encarga de fosforilar al inhibidor I $\kappa$ B. En cuanto esto sucede, el inhibidor I $\kappa$ B es degradado, dejando que NF $\kappa$ B vaya al núcleo y se una, junto con NFAT y AP-1, a las regiones reguladoras del gen de IL-2 y, promoviendo su síntesis. Este complejo conjunto de eventos permite que se inicie la transcripción del gen de IL-2; es decir, se va a copiar la información almacenada en el ADN a moléculas de ARN. La información codificada en el ARN es utilizada para producir muchas copias de la proteína IL-2. IL-2 es después empaquetada en pequeñas vesículas de exportación que serán transportadas a la membrana celular con la que se fusionarán, liberando así la IL-2 al medio extracelular. Para que el linfocito T pueda responder a la IL-2 que acaba de producir, necesita un receptor para ésta. Resulta que las mismas vías de señalización desencadenadas por la interacción del TCR con su antígeno que indujeron la producción de IL-2 también inducen la síntesis del receptor de IL-2. De esta manera, aquellos linfocitos que expresan el receptor de IL-2 la podrán atrapar. La interacción de IL-2 con su receptor en la superficie del linfocito T desencadena también vías de señalización que, aunque distintas, se regulan de manera similar a las activadas por el TCR, con la salvedad que las del receptor para IL-2 culminan con el encendido del programa de proliferación o división celular, para formar el ejército de clones que se necesita para atacar al rinovirus.

### ¿Cómo llegan los linfocitos al sitio de infección?

Cuando el médico nos revisa y dice que nuestros ganglios linfáticos están inflamados, se debe

precisamente a la multiplicación de linfocitos que ya han sido activados. Una vez que se han multiplicado, los linfocitos salen de los ganglios linfáticos y entran al torrente sanguíneo en búsqueda del agente invasor, el cual se encuentra en las células epiteliales del tracto respiratorio. Como mencionamos en un principio, en el momento en el que penetra un agente patógeno, las células infectadas son capaces de generar algunas señales de alarma que llaman al sitio de infección a la primera oleada de neutrófilos, monocitos y células asesinas naturales que tratarán de contener la infección. Para encontrar al rinovirus, los leucocitos deberán salir del torrente sanguíneo por medio de un proceso llamado *extravasación* o *diapédesis* y dirigirse al tejido donde se encuentran las células infectadas. Pero, ¿cómo saben exactamente adónde salir, si hay kilómetros de vasos sanguíneos?

Este proceso es iniciado por los factores quimiotácticos liberados por las células endoteliales del tracto respiratorio en respuesta a la presencia de rinovirus o de otros patógenos. Además de atraer al sitio de infección a las células linfoides, estos mismos factores quimioattractantes provocan la expresión de moléculas de adhesión tales como las selectinas e integrinas en la superficie de las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Estas moléculas de adhesión permiten que, mediante receptores específicos para ellas, las células linfoides que van pasando a gran velocidad por el torrente sanguíneo puedan frenar, estacionarse y, finalmente, “cambiar de carril”, o mejor dicho escurrirse entre las uniones estrechas que acercan a las células endoteliales de los vasos sanguíneos y que permiten que, en condiciones normales, no haya fugas en la tubería.

Para que el linfocito, que es redondo, con aproximadamente diez micras de diámetro, pueda pasar por un espacio menor a dos micras, que es el espacio que le abren las células endoteliales, tiene que cambiar de forma y hacerse lo más aplanado posible. Esto lo logra reorganizando su esqueleto (*citoesqueleto*). Primero se aplanan por el frente y comienza a avanzar. Cuando el frente de la célula sale al tejido, empieza a tomar forma globular nuevamente,

de tal manera que, antes de que la célula pase por completo, parece un globo lleno de agua apretado por la mitad. Este cambio en morfología no sólo le permite pasar entre dos células endoteliales, sino que además lo prepara para caminar sobre el tejido en búsqueda del virus (que hay recordar que venía flotando en la sangre). Esto implica una relocalización de las proteínas que le sirven para locomoción, particularmente, de las *integrinas* que le sirven para agarrarse al “piso”, o sea, la *matriz extracelular*. La matriz extracelular está formada por diferentes proteínas secretadas por las células de los tejidos; entre éstas, la *fibronectina* es reconocida por las integrinas del linfocito. Esta interacción le proporciona a la célula un medio de tracción, permitiéndole dirigirse hacia el sitio de infección. En la parte posterior del linfocito se forma una estructura que se conoce como *uropodo*, que le permite al linfocito impulsarse hacia delante. Así, soltándose e impulsándose, el linfocito camina como lo hace una oruga.

Pero, ¿cómo sabe el linfocito adónde ir? Bueno, con el cambio de morfología también concentró sus antenas (receptores) al frente de la célula para detectar las pistas que mandan las células infectadas y que le indican el camino. Estas pistas son, una vez más, *quimiocinas*. Cuando el linfocito censa las quimiocinas a través de sus receptores, éstos activan vías de señalización específicas que hacen que la célula reorganice su citoesqueleto y camine sobre la matriz extracelular, dirigiéndose hacia donde hay concentraciones mayores de esa misma quimiocina, esto es, las células infectadas por rinovirus. Uno se puede imaginar ahora al linfocito como un perro de caza, olfateando a la presa usando sus receptores de quimiocinas como nariz.

### ¿Qué sucede cuando el linfocito llega al sitio de la infección?

Una vez que llegó al sitio de mayor concentración de quimiocinas, el linfocito sabe que está cerca de una célula infectada. ¿Pero cómo saber cuál es y no atacar una célula sana? Con su receptor para el antígeno, el linfocito empieza a

preguntarles a las células cuál es la que está infectada. Si se trata de una célula sana, al hacer contacto con las proteínas del MHC de las células epiteliales, el receptor no detectara péptidos extraños y el linfocito seguirá su búsqueda hasta encontrar la célula que en su MHC lleve el mismo antígeno que le fue presentado en el ganglio por la célula presentadora de antígeno, y que lo activó. Al encontrar el antígeno en la superficie de la célula infectada, el linfocito se prepara para darle el beso de la muerte. Esta interacción del receptor con su antígeno da la señal para empezar el ataque. Primero libera las porinas que le hacen un hoyo a la membrana de la célula infectada, y después las grancimas que entran por este hoyo. Como se mencionó anteriormente, las grancimas desencadenan la cascada de degradación de proteínas que culmina con la muerte de la célula infectada y con la destrucción de los virus que se estaban ensamblando dentro de la célula y preparándose a salir e infectar nuevas células.

Pero, ¿cómo se evita que escapen virus durante la destrucción de la célula? Como mencionamos anteriormente, la muerte inducida por el linfocito T CD8 se llama apoptosis, y una característica de este tipo de muerte es que el contenido de la célula que está muriendo nunca se derrama al medio, ya que queda atrapado en pequeñas vesículas, las cuales son reconocidas, ingeridas y digeridas por los *macrófagos* que se encargan de limpiar los tejidos después del ataque de las células inmunes. Un mismo linfocito T CD8 puede matar muchas células infectadas.

Una vez que el virus se elimina, además de ya no sentir malestar, nuestros ganglios linfáticos regresan a su tamaño normal. ¿Qué pasó con el ejército de linfocitos que se generó para combatir al virus? Después de atacar al virus, algunos linfocitos se quedan en el tejido, vigilando, pero la mayoría de ellos regresan a los ganglios linfáticos a morir, también por apoptosis. Si esto no ocurriera nuestros ganglios linfáticos crecerían cada vez que nos enfermáramos de gripa o por causa de cualquier otro agente invasor (bacteria o parásitos) y acabaríamos pareciendo costales de papas, con chipotes por todos lados. A los

linfocitos que sobreviven y que se encargan de vigilarnos y protegernos contra una nueva infección por el mismo patógeno se les llama *linfocitos de memoria*, ya que lo recordarán (usando su receptor para el antígeno) y la respuesta para eliminarlo nuevamente será mucho más rápida y eficiente. Aún no tenemos muy claro qué hace que un linfocito activado no muera y en cambio se convierta en linfocito de memoria, pero hay varios grupos de investigación tratando de contestar esta pregunta y muchas otras más.

El ejemplo que hemos descrito es el de una respuesta inmune exitosa. Sin embargo, muchos agentes invasores han diseñado estrategias muy finas para escapar del sistema inmune, y aquellos que lo logran producen enfermedades crónicas como tuberculosis, enfermedad de Chagas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida por el virus del VIH, entre otras. Pero también hay ocasiones en que la respuesta inmune, más que el patógeno, es lo que genera la enfermedad. Así, entender a nivel molecular cada uno de los pasos que ocurre desde el momento en que un agente patógeno nos invade hasta que es eliminado, nos permite diseñar nuevas herramientas (fármacos y vacunas) para prevenir la entrada del patógeno, mejorar la respuesta inmune contra éste y encaminarla para que no sea la respuesta inmune la que nos cause mayores complicaciones. Esto involucra no solamente inmunólogos sino todo un grupo multidisciplinario de investigadores: médicos, microbiólogos, biólogos celulares, bioquímicos y biólogos moleculares. ●

### Bibliografía

- Abbas, A. K. y A. H. Lichtman, *Cellular and Molecular Immunology* (5a. ed.), Filadelfia, Saunders/Elsevier Sciences, 2003.
- Janeway, C. A. et al., *Immunobiology* (4a. ed.), Nueva York y Londres, Garland Science, 2001.
- <http://health.howstuffworks.com/immune-system.htm>
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/>
- <http://medlineplus.gov/spanish/>
- [http://www.niaid.nih.gov/Publications/immune/the\\_immune\\_system.pdf](http://www.niaid.nih.gov/Publications/immune/the_immune_system.pdf)
- [www.biology.arizona.edu/immunology/immunology.html](http://www.biology.arizona.edu/immunology/immunology.html)