

Avances Biomedicina



Suplemento 1, Octubre 2013

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>



V Jornadas Científicas del Instituto de Inmunología Clínica Tolerancia Inmunológica *Homenaje al Dr. Fernando Merino Niño*



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2244-7881



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES

Sobre la Portada

Corresponde al afiche de las V Jornadas científicas del Instituto de Inmunología Clínica, realizadas en la ciudad de Mérida durante los días 10 y 11 de Octubre del 2013



Tabla de contenido

EDITORIAL

- 1 **Instituto de Inmunología Clínica**
Lisbeth Berrueta
- 2 **Presentación de las V Jornadas del Instituto de Inmunología Clínica**
Guillermo Terán-Ángel
- 3-4 **Homenaje al Dr. Fernando Merino Niño**
Lisbeth Berrueta, Siham Salmen

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 4-25 **Inmunodeficiencias primarias: inmunopatogenia, infecciones asociadas y estrategias terapéuticas**
Primary immunodeficiencies: immunopathogenesis, associated infections and therapeutic strategies
Siham Salmen, Rima Bahsas-Zaky, Nubia Silva-Gutiérrez, Luisa Barboza, Guillermo Terán-Ángel, Lisbeth Berrueta, Raian Contreras-Cardone, Fabiola Silva.
- 26-39 **Células progenitoras pluripotenciales: Características y compartimientos especializados de residencia**
Pluripotent stem cells: Characteristics and specialized compartments of residence
Siham Salmen, Nubia Silva-Gutiérrez, Rima Bahsas-Zaky, Guillermo Terán-Ángel, Luisa Barboza, Karla Padrón, Lisbeth Berrueta, Daniela Oláñez, Eduvigis Solórzano, Ali Calderón, Mabel Soto-Parra.

PONENCIAS

- 40-42 **Tolerancia inmunitaria**
Luisa Barboza
- 43-44 **Mecanismos de señalización celular que median la tolerancia inmunitaria**
Ana M Blasini
- 45-47 **Tolerancia inmunitaria y mecanismos de evasión en la respuesta frente a virus: Amigos o enemigos**
Siham Salmen
- 48 **Inflammatory mediators in patients with Dengue infection: role in early endothelial damage**
Silvana Vielma
- 49-50 **Restauración del tejido gingival a partir de fibroblastos autólogos**
Eduvigis Solórzano Navarro, Karla Padrón, Daniela Oláñez
- 51-52 **Terapias celulares basadas en el uso de células madre**
José E Cardier
- 53 **Inteligencia espiritual y respuesta inmunológica**



- José Manuel Barboza
- 54 **Efectos de la exposición crónica a plaguicidas en los trabajadores agrícolas de Bailadores, Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida, Venezuela**
Leticia Miranda de Contreras

TRABAJOS LIBRES

- 55 **El dominio de anclaje a la membrana de NEF-HIV-1 es crítico en la expresión de FOXP3 en Monocitos humanos**
Juan Camilo Valencia, Guillermo Terán-Ángel, Luisa Barboza, Darrell Peterson, Lisbeth Berrueta, Siham Salmen
- 56 **NEF-HIV-1 incrementa la expresión del factor de transcripción FOXP3 en monocitos humanos**
Juan Camilo Valencia, Guillermo Terán-Ángel, Luisa Barboza, Darrell Peterson, Lisbeth Berrueta, Siham Salmen
- 57 **Mosaicismo en el síndrome de Cri Du Chat**
Gloria Da Silva, Astrid Cantor, Susan Rojas
- 58 **Expresión y purificación del preS1/2 del virus de la hepatitis B (VHB) y su utilidad en el diagnóstico de la infección**
Yismelvy Marquez, Monsalve María, Siham Salmen, Lisbeth Berrueta
- 59 **Prevalencia de la infección por virus de Epstein Barr (VEB) en mujeres gestantes y con aborto, durante las primeras semanas de embarazo**
Mariangel Ramos, César Pérez
- 60 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 61 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 62-63 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**



Editorial

El Instituto de Inmunología Clínica (IDIC) es una dependencia de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, que ha venido desarrollando sus actividades de manera ininterrumpida desde sus inicios hace más de 30 años, como Unidad de Inmunología Clínica, adscrita al departamento de medicina del Hospital Universitario de los Andes, hasta su creación y aprobación por el Consejo Nacional de Universidades en 1993, constituyéndose en un verdadero centro de referencia tanto regional como nacional, con sus múltiples contribuciones en los campos de la Investigación, docencia y extensión.

Basados en la premisa que tanto la formación de profesionales de pregrado y postgrado, como la atención médica especializada, requieren de la innovación constante sustentada en líneas de investigación consolidadas, el personal docente y de investigación del IDIC, aunque limitado en número y en recursos, ha dedicado los mayores esfuerzos por alcanzar niveles óptimos de productividad en la generación de conocimientos básicos y de aplicación directa, formación de nuevas generaciones y asistencia tanto diagnóstica como clínica de alto nivel, en el estudio y seguimiento de problemas de salud pública de interés en nuestra comunidad.

Los conocimientos y productos paulatinamente generados han sido objeto de publicaciones en órganos divulgativos tanto nacionales como internacionales, los mismos han generado reconocimientos de estímulo tanto individual como grupal, reforzando la determinación de

continuar con sus metas. La Institución a través de su postgrado: Maestría en Inmunología, aporta sus espacios para que investigadores procedentes de otros centros, comuniquen sus experiencias a través de seminarios y charlas que semanalmente se desarrollan como parte de las actividades docentes, pero que han permitido la colaboración y creación de nuevas líneas de investigación, trascendiendo más allá de los laboratorios del IDIC, y de las áreas respectivas de conocimiento.

Paralelamente, el IDIC a través de sus miembros, ha fungido repetidamente en procesos de arbitraje de comunicaciones originales y proyectos de investigación tanto a nivel nacional como internacional, que inexorablemente han generado no solo un cúmulo importante de experiencias, sino también la inquietud de ofrecer nuevos espacios para la comunicación de resultados y productos que cubran no solo el área de la inmunología sino el de las ciencias biomédicas en general, dejando de lado los esfuerzos individuales por los grupales, en la búsqueda de la excelencia e innovación, en una sociedad abrumada con necesidades más allá de lo meramente existencial.

Dra. Lisbeth Berrueta Carrillo

Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina,
Universidad de los Andes, e-mail: lberruet@ula.ve



V Jornadas Científicas del Instituto de Inmunología Clínica de la Universidad de los Andes

La "V Jornada Científica del Instituto de Inmunología Clínica de la Universidad de los Andes" es un evento que se realiza en el marco de la celebración de nuestro vigésimo aniversario de creación. En estas Jornadas se realizan actividades académicas de actualización (conferencias, presentación de trabajos libres, cursos y talleres pre-jornadas) en el área de la inmunología y en general de las diferentes ramas de la biomedicina.

Como eventos previos a las Jornadas se realizan dos cursos, el primero de clonación y producción de proteínas recombinantes seguido de un curso de inmunodiagnóstico. También se realiza un taller de manejo de infecciones recurrentes.

El tema central de las Jornadas es la "Tolerancia Inmunológica y sus implicaciones en la salud y en la enfermedad", además, se rinde un homenaje al Dr. Fernando Merino Niño, quien en vida fuera un prominente académico e investigador, en el área de la inmunología, en nuestro país.

Guillermo Terán-Ángel

Instituto de Inmunología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad de los Andes,
e-mail: guillermondi@ula.ve



Homenaje al Dr. Fernando Merino Niño

“encuentra tu pasión y hazla posible, dale un propósito a tu vida por encima de todo; que la motivación por alcanzar tus metas sea siempre mayor que el temor al fracaso”

Anónimo

FERNANDO MERINO NINO (1946-2011)

DEDICO SU VIDA A SU PASION MÁS GRANDE: LA INVESTIGACION. Nació en España y a los 7 años de edad se mudó con su familia a Caracas, Venezuela, en donde creció y se obtuvo su título de Médico Cirujano a los 22 años de edad, en las aulas de la ilustre Universidad Central de Venezuela (UCV). Posteriormente, continuo su formación académica en Búfalo en el estado de Nueva York, USA, donde obtuvo el grado de Doctor en Ciencias y luego regresa a Venezuela e inicia su carrera como investigador en el Centro de Medicina Experimental del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) y paralelamente como profesor de la UCV adscrito al Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela. Fernando

Merino poseía una mente brillante y acuciosa siempre en la búsqueda de nuevos proyectos en que involucrarse y vivía intensamente cada uno de sus propósitos. Formo parte de la generación de investigadores que inicio los estudios de postgrado de Inmunología en Venezuela, tanto en el IVIC como en la UCV.

Dentro de sus contribuciones más importantes se encuentra la descripción del único “cluster” mundial de pacientes con la enfermedad de Chediak Higashi, una inmunodeficiencia primaria de carácter autosómico recesivo, muy rara pero con prevalencia importante en la población de Pregonero en el Estado Táchira, cuyo defecto se ha atribuido a déficit en sistemas de transporte intracelular. Publico más de 100 artículos en revistas especializadas en temas relacionados con inmunodeficiencias primarias, y en particular el síndrome de Chediak Higashi, inmunología del envejecimiento, autoinmunidad inducida por patógenos, inmunopatogenia de la

infección por HTLV y VIH, fue tutor de numerosas tesis y trabajos de pre y post grado de estudiantes en varias instituciones en el país, especialmente en el IVIC y en la UCV: profesionales que hoy día dirigen sus propios programas de postgrados en Instituciones esparcidas en toda la extensión del territorio venezolano.

El Dr. Fernando Merino fue tutor del trabajo especial de grado de la Dra. Lisbeth Berrueta, durante sus estudios de Maestría en el IVIC y represento una influencia muy importante en su carrera como inmunóloga y como investigadora.

Posteriormente se mudó a España a partir del año 1995 y continuó su actividad académica en la Universidad de Bilbao, pero siguió muy de cerca todos los acontecimientos de su querida Venezuela, aprovechando cada oportunidad para visitar a su patria y manteniendo múltiples colaboraciones con diferentes grupos de trabajo entre los que cuenta el Instituto de Inmunología Clínica.

El Dr. Merino dedico una cantidad importante de los últimos años de su vida, a la escritura de varios libros sobre la historia de la medicina y de la inmunología en Venezuela, con especial esmero y énfasis en la búsqueda de documentos auténticos sobre los hechos históricos en la sociedad venezolana de la época. Estas obras finales constituyen un verdadero tributo a su amado país Venezuela, al que siempre recordó con nostalgia y añoranza, y que perdurara por siempre entre quienes lo conocimos como Investigador, como persona y como un amigo.....

Dra. Lisbeth Berrueta Carrillo

Profesora del Instituto de Inmunología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad de los Andes,
e-mail: lberruet@ula.ve

Dra. Siham Salmen Halabi

Directora del Instituto de Inmunología Clínica,
Facultad de Medicina, Universidad de los Andes,
e-mail: salmen@ula.ve

Immunodeficiencias primarias: inmunopatogenia, infecciones asociadas y estrategias terapéuticas

(Primary immunodeficiencies: immunopathogenesis, associated infections and therapeutic strategies)

Siham Salmen ¹✉, Rima Bahsas-Zaky ¹, Nubia Silva ¹, Luisa Barboza ¹, Guillermo Terán-Ángel¹, Lisbeth Berrueta ¹, Raian Contreras-Cardone¹, Astrid Cantor-García¹, Fabiola Silva ¹, Yanett Guzman-Escalona¹, Ana Rozo¹

¹ Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

[REVISIÓN]

Recibido: 26 de Agosto de 2013. Aceptado: 4 Octubre de 2013.

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de defectos genéticos que generan alteración en los mecanismos de defensa tanto innatos como adaptativos, asociados con: 1) ausencia de uno o varios de los componentes celulares, 2) incapacidad para la comunicación de los elementos de la respuesta inmune, así como también en el reconocimiento de antígenos extraños, propios o modificados e 3) incapacidad para la activación de los mecanismos efectoros, bien sea por dificultad para alcanzar los tejidos afectados; para promover la polarización de la respuesta inmune tanto proinflamatoria como reguladora; o para liberar mediadores encargados de la destrucción de los agentes invasores. Este complejo grupo de enfermedades condicionan no solo a una susceptibilidad elevada para sufrir infecciones por diferentes agentes infecciosos, sino también a la alteración de los mecanismos homeostáticos y de vigilancia que evitan el desarrollo de enfermedades autoinflamatorias y neoplásicas. En esta revisión se describen parte de estos defectos, sus consecuencias y el abordaje inicial para el estudio y manejo de las infecciones recurrentes.

Palabras clave

Immunodeficiencias primarias, inmunodeficiencia combinada severa, agammaglobulinemia, terapia génica, deficiencia de anticuerpos, enfermedad granulomatosa crónica, infecciones recurrentes.

Abstract

Primary immunodeficiencies disorders (PID) are a group of genetic defects that affect both innate and adaptive immune response. PID are associated with: 1) absence of cellular components, 2) impaired connection among components of the immune response, as well as in the recognition of foreign, self or modified antigens, and 3) inappropriate modulation of effectors mechanisms either by inability to reach affected tissues, to promote proinflammatory and regulatory polarization, or perform the clearance of invading agents. PID not only increases the susceptibility to infections by different microorganisms, but also alters the homeostatic mechanisms and immune surveillance, that prevent autoinflammatory and neoplastic diseases. This review describes some of these defects, its consequences and the initial approach to the study and management of recurrent infections.

Keywords

Primary immunodeficiencies, severe combined immunodeficiency, agammaglobulinaemia, gene therapy, chronic granulomatous disease, recurrent infections.

Introducción

Los eventos que controlan el desarrollo y activación de la respuesta inmune, son complejos y finamente regulados por: receptores de superficie, que

median la capacidad de comunicación con las células de los diferentes microambientes o la respuesta a interleukinas, factores de transcripción, modificaciones epigenéticas, eventos de recombinación y reparación del genoma, entre otros. Todos en conjunto actúan

con la finalidad de garantizar que los componentes celulares del sistema inmune se desarrollen y adquieran características fenotípicas y funcionales, que les permitan evaluar la información transmitida por las células accesorias, a fin de establecer un patrón de respuesta funcional que favorezca el reconocimiento de antígenos propios, extraños o modificados y de esta manera montar una respuesta efectora adecuada para eliminar a posibles agentes peligrosos, pero preservando la integridad de los tejidos propios. En ocasiones ocurren mutaciones que conducen a la alteración de vías comunes o clave durante la ontogenia o necesarias para la activación de la respuesta inmune efectora, que llevan a cuadros conocidos como inmunodeficiencias primarias (IDP). Estos defectos producto de mutaciones genéticas pudieran traducirse en ausencia del desarrollo de los componentes celulares tanto de la inmunidad innata como adaptativa, defectos en la comunicación y reconocimiento antigénico o en una incapacidad de montar una respuesta efectora adecuada; cualquiera que sea el caso la consecuencia es el desarrollo de una IDP y la forma clínica más común de expresarse es la incapacidad de manejar adecuadamente a los procesos infecciosos.

El estudio de las IDP, se inició posterior a la segunda guerra mundial, una vez que se implementó el uso de antibióticos como las sulfamidas, llamando poderosamente la atención a médicos y científicos, el hecho de que un grupo de niños mostraban enfermedades infecciosas recurrentes causadas por varias especies bacterianas. En sus esfuerzos por comprender esta inusual presentación clínica, distinguidos pioneros descubrieron ciertos fenotipos del sistema inmune asociados a agammaglobulinemia o neutropenia. Estudios posteriores indicaron que estos defectos tenían rasgos hereditarios tipo Mendeliano, algunos de los cuales eran autosómico recesivos (AR neutropenia), mientras que otros eran ligados al cromosoma X (XR, agammaglobulinemia). Sin embargo, posteriormente se hizo evidente que tanto la neutropenia como la agammaglobulinemia, pueden también presentarse ligada XR y AR, respectivamente. Estos estudios constituyeron los primeros pasos en el nacimiento del campo de las IDP, que consisten en un grupo de enfermedades hereditarias cuyo rango de manifestaciones clínicas abarcan desde la susceptibilidad a infecciones hasta alergias, linfoproliferación, neoplasias y manifestaciones autoinmunes (1).

Las IDP son un grupo heterogéneo de defectos genéticos usualmente monogénicos, que desencadenan alteraciones en los mecanismos de

defensa, comandados tanto por los componentes de la inmunidad innata como de la adaptativa y que pueden generar: 1) Ausencia total o parcial de algunos de los componentes celulares que lo conforman, 2) Deficiencia funcional de sus componentes, 3) Defectos en la capacidad de reconocimiento antigénico, 4) Imposibilidad para la interconexión o comunicación entre los elementos de la respuesta inmune, 5) Incapacidad para generar una respuesta efectora adecuada e 6) Imposibilidad para activar los mecanismos reguladores necesarios para el control de la respuesta inmune efectora.

Gracias al desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, se han descrito más de 200 entidades clínicas y aproximadamente en 100 de ellas se ha identificado el defecto genético responsable (2). Al mismo tiempo, han permitido el crecimiento de este campo de manera acelerada a tal punto que después del último congreso publicado en el 2011 (3), 19 nuevas IDP han sido descritas (4). Se ha estimado que las IDP en su totalidad tienen una frecuencia de 1 por cada 1200 nacimientos (5,6) y tradicionalmente se han clasificado según el brazo efector de la respuesta inmune que se encuentra alterado. En orden de frecuencia se considera a las IDP de tipo humoral las más frecuentes, ocupando 2/3 de todas las IDP reportadas, seguidas por las celulares/combinadas y de las células fagocíticas que ocupan un 30-20%, por las alteraciones de los componentes del complemento (<1%) (5,6) y finalmente por las alteraciones de la inmunoregulación (ver clasificación en la tabla 1 (6)).

Tabla 1. Clasificación de las IDP según el elemento efector de la respuesta inmune que se encuentra alterado.

IDP
Inmunodeficiencias combinadas de células T y B.
Deficiencias predominantemente de anticuerpos
Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos.
Enfermedades por defectos en la inmunoregulación.
Defectos congénitos del número de fagocitos, de su función o de ambos.
Defectos en la inmunidad innata.
Desórdenes autoinflamatorios.
Deficiencias de Complemento.

Adaptado de (6)

A continuación, en esta revisión a fin de comprender mejor la dinámica de su inmunopatogenia, se describirán los defectos asociados con las IDP, basados en los eventos del desarrollo/ontogenia, interconexión, funciones efectoras y regulación de la respuesta inmune. Finalmente se describirán algunos aspectos relacionados al diagnóstico y manejo de estos cuadros.

Inmunodeficiencias primarias asociadas con alteración en el desarrollo de los componentes del sistema inmune adaptativo e innato

Las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) se originan del endotelio vascular, son las estructuras responsables de generar tanto las células progenitoras hematopoyéticas como no hematopoyéticas (7). Así, las CPH fetales se originan en las etapas iniciales en el saco vitelino, en la región aorta-gonadal-mesonefros (AGM), región proximal de la arteria umbilical y vitelina y en etapas más avanzadas en el hígado fetal (8). El progenitor endotelial hematopoyético expresa CD34, CD133, y el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2) (9). Las CPH son identificadas por expresar el marcador de superficie CD34, un ligando de L-selectina y corresponden entre un 0.5-5% de las células sanguíneas ubicadas en el hígado, cordón umbilical y médula ósea (10). Las CPH se ubican en sitios especializados llamados nichos a nivel de la médula ósea, alojándose en compartimientos adosados al endostio de los huesos largos o a nivel perivascular (11), reclutadas a través de la presencia en su superficie del receptor de quimiocinas CXCR4 atraídas por CXCL-12, que es liberada por las células constituyentes de los nichos. Existen mutaciones genéticas que afectan a este grupo de células generando una de las más graves inmunodeficiencias combinadas severas (ICS), como lo es la digenesia reticular, en este caso se bloquea la hematopoyesis tanto de la serie mieloide y linfocítica, con maduración de la serie roja y megacariocítica normal. Este defecto ocasiona una agranulocitosis por bloqueo en fase promielocítica que no responde al uso de factor estimulador de colonia de granulocitos (GSF-Gr), además de una severa disminución de linfocitos, hipoplasia tímica y de los órganos linfoides secundarios y por consiguiente ausencia de respuesta inmune tanto innata como adaptativa (tanto humoral como celular), que conduce a septicemia fatal durante los primeros días después del nacimiento (12) y defectos neurológicos como sordera neurosensorial

uni o bilateral. La digenesia reticular o aleucocitosis, se ha asociado con mutación en el gen que codifica a la adenilato quinasa mitocondrial 2 (AK2) (12,13) (ver figura 1a) y es considerada la primera inmunodeficiencia asociada con una mitocondriopatía (12), representa 2% de las ICS.

Inmunodeficiencias asociadas con defectos en el desarrollo de células linfoides:

Cuando los defectos afectan genes involucrados en eventos más tardíos del desarrollo, pudiéramos evidenciar menos poblaciones afectadas, bien sea de la serie mieloide o linfocítica (ver figura 1). En el caso de trastornos del linaje linfocítico generalmente se generan ICS y se asocian a defectos en el desarrollo de linfocitos T, con afectación total o parcial de los linfocitos B y células NK. En estos casos el diagnóstico se lleva a cabo por la detección de linfopenia, asociada con ausencia o niveles bajos de linfocitos T y una incapacidad de proliferación en presencia de mitógenos (14). La frecuencia de estos defectos se estiman de 1 por cada 65000 nacimientos y las formas más comunes son las ligadas al cromosoma X, es decir que, el defecto se expresa solo en los varones. Dentro de este subgrupo el más frecuente es el defecto de la cadena gamma común (γ_c), en cuyo caso se afecta la señal de múltiples interleucinas debido a que actúa como parte del complejo de receptor de citocinas para IL-7, IL-2, IL-15, IL-9, IL-4, IL-21, defecto que se traduce en la ausencia de dos de las tres poblaciones linfocíticas, como lo son los linfocitos T y células NK, preservándose el número de linfocitos B en sangre periférica (1,15), sin embargo, los linfocitos B sin presentar defecto intrínseco, cursan con incapacidad funcional por falta de las señales ayudadoras inducidas por las células T (14) (ver figura 1b). Otra forma de ICS pero de expresión autosómica, es la deficiencia de la enzima adenosindeaminasa (ADA), cuya función es metabolizar a la desoxyadenosina en un metabolito no tóxico llamado deoxyinosina; en su ausencia la desoxyadenosina se acumula y esto ocasiona la muerte por apoptosis de las células del linaje linfocítico, es por ello que este defecto afecta a las tres poblaciones linfocíticas (linfocitos T, B y NK), siendo el timocito inmaduro el más susceptible y afectado (16) (ver figura 1c). Otros defectos genéticos que están asociados con ICS son la mutación de las recombinasas RAG1/RAG2 (RAG, recombinase-activating genes), Artemis, CD3, ZAP70 o defecto de la cadena alfa del receptor de IL-7 (IL7R). Los pacientes con defectos en las RAG muestran afectación de las poblaciones de linfocitos T y B, pero mantienen intacto el número de células NK, debido a que estas células no dependen de

los fenómenos de recombinación para completar su desarrollo (ver figura 1d). En la tabla 2 y figura 1 se muestran la frecuencia y la expresión fenotípica de los defectos asociados con ICS. Recientemente, se han publicado 3 nuevas mutaciones que se asocian con ICS y que afectan directamente el desarrollo y función de los linfocitos T (4), se caracterizan por, mutación en la cadena constante alfa del TCR (TCR α) o gen *TRAC* y se presenta con susceptibilidad a infecciones tipo varicela zoster y viremia crónica por EBV y herpes virus 6, enfermedad pulmonar crónica, autoinmunidad (eczema, autoanticuerpos, anemia hemolítica), alterada capacidad proliferativa de linfocitos T, pero una aparente producción normal de anticuerpos. Las células T circulantes son TCR $\gamma\delta$ (17). La mutación del gen miembro de la familia de homología a Ras (RHOH), que codifica para la GTPasa Rho, es crítica para las señales del pre-TCR, lo que causa ausencia de linfocitos T inocentes o “naive” circulantes e infección severa y persistente por el virus del papiloma humano (PV), enfermedad broncopulmonar y linfoma de Burkitt (18). La mutación de la kinasa Lck, que es crucial para el desarrollo y activación de linfocitos T ha sido recientemente identificada y se asocia con una severa inmunodeficiencia, trombocitopenia y trastornos en la inmunoregulación (19) Los pacientes con ICS cursan con infecciones severas que se manifiestan en la edad neonatal asociadas a sepsis, neumonías, meningitis, entre otras (20).

Si avanzamos un poco más en el desarrollo de los linfocitos T cuando se inician los mecanismos de selección de las dos principales subpoblaciones como son los linfocitos T CD4 y CD8, la participación de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) juega un papel protagónico, ya que determinan por un lado si estas poblaciones en desarrollo serán capaces de comunicarse con las células presentadoras de antígeno, si son o no potencialmente autorreactivas o si cumplirán un papel citotóxico, ayudador o regulador. Se han descrito deficiencias asociadas a la ausencia parcial o total de la expresión de MHC tanto de clase I como de clase II, colectivamente estos defectos se han denominado “síndrome del leucocito desnudo” y generan un cuadro de ICS debido a que estas moléculas participan de manera directa en la conexión de los elementos de la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, en el control de las invasiones por agentes extraños y de la autoinmunidad. Estos defectos se han clasificado como tipo I, II, y III, dependiendo del defecto genético presente. El tipo I se ha asociado con ausencia de MHC de clase I y por consiguiente ocurre el bloqueo parcial

Tabla 2. Expresión fenotípica de las ICS según el defecto genético presente.

Tipo de ICS	Localización Cromosómica
T-B+NK+	
Deficiencia de la cadena α del receptor de IL-7	5p13
Deficiencia de la cadena δ de CD3	11q23
Deficiencia de la cadena ϵ de CD3	11q23
T-B+NK-	
SCID ligada al cromosoma X (Deficiencia de γ c)	Xq13.1
Deficiencia de CD45	1q31-1q32
Deficiencia de JAK3	19p13.1
T-B-NK+	
Deficiencia del producto del gen Artemis	10p13
Deficiencia de RAG1 y RAG2	11p13
T-B-NK-	
Deficiencia de Adenosin Deaminasa	20q13.11

Adaptado de (21)

o total del desarrollo de linfocitos T CD8+, se relaciona con mutación en las moléculas transportadoras Tap 1/2 y tapain que se encargan del adecuado plegamiento y transporte de MHC-I hacia la membrana (ver figura 1e); el tipo II, por pérdida de la expresión de MHC de clase II, y por consiguiente bloqueo parcial o total del desarrollo de linfocitos T CD4+, está asociado a defectos en los factores de transcripción que inducen su síntesis como; CIITA (class II trans-activator), RFX-AP (RFX associated protein), RFX-ANK o RFX-B (RFX associated protein containing ankyrin repeats) y RFX-5 (ver figura 1f), y el tipo III cuando ambas moléculas (MHC I y II) están ausentes (22).

Se han reportado defectos específicos que afectan el desarrollo de linfocitos B, sin alterar la función y desarrollo de las células T, estos casos no son considerados ICS, sino defectos exclusivos de esta subpoblación. Existen múltiples ejemplos en los que se evidencian IDP asociadas al desarrollo de las células B

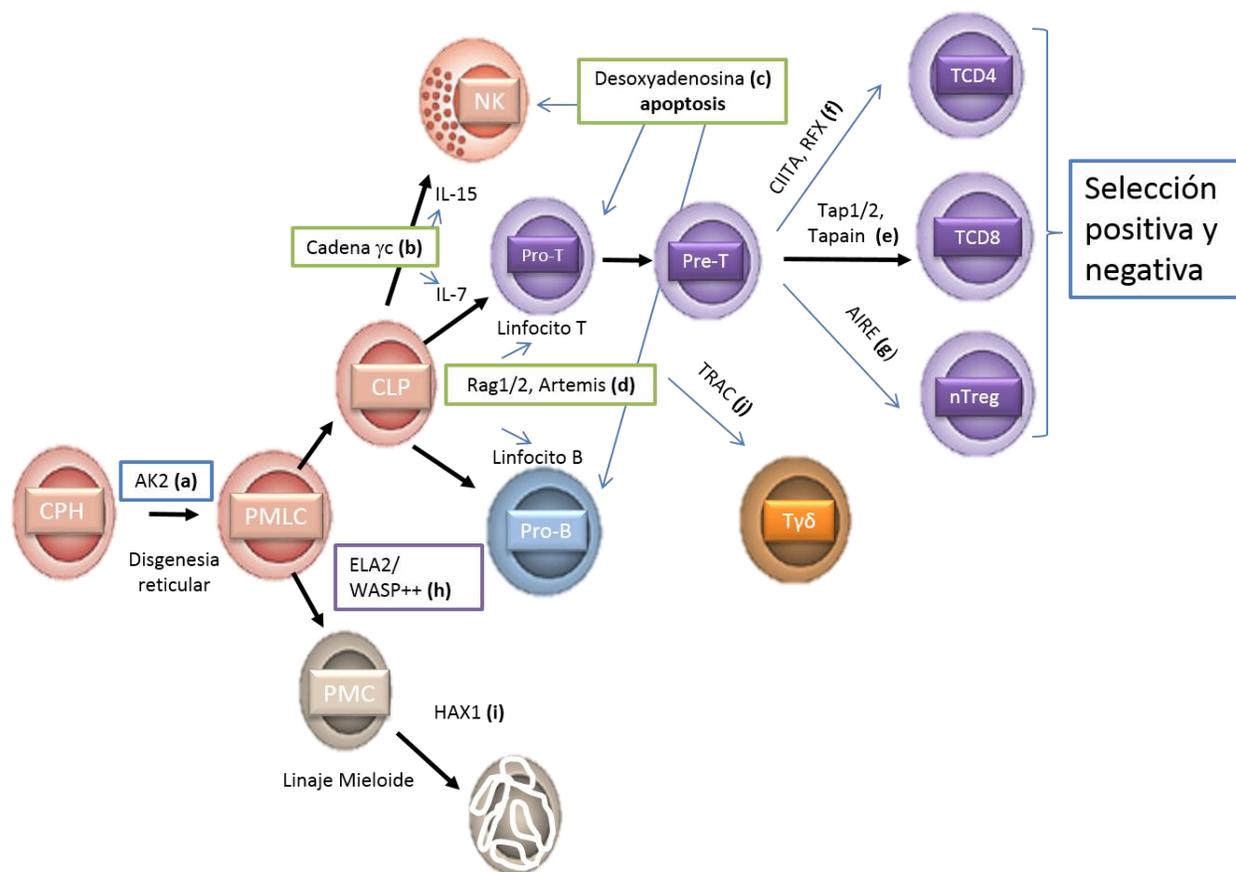


Figura 1. Inmunodeficiencias asociadas con defectos en el desarrollo de células del linaje linfocitario y mielocítico. **a)** Una mutación en el gen que codifica a la adenilato quinasa mitocondrial 2 (AK2), se asocia con disgenesia reticular y trae como consecuencia la falta de producción de todas las poblaciones leucocitarias, pero sin alteraciones de la serie roja y plaquetas. **b)** Defectos en la cadena γc conllevan a la ausencia de linfocitos T y células NK, así como también puede verse alterada la señalización mediada por las interleucinas cuyo receptor posee esta cadena. **c)** La deficiencia de la enzima adenosin deaminasa (ADA), causa la acumulación de metabolitos tóxicos como la Desoxyadenosina que ocasionan la muerte por apoptosis de las células del linaje linfocitario (linfocitos T, B y NK). **d)** Defectos a nivel de las moléculas RAG1/RAG2 y Artemis, comprometen al linaje de células B y T. **e)** La mutación en las moléculas transportadoras Tap 1/2 y tapain altera la expresión en la membrana de moléculas MHC de clase I, bloqueando el desarrollo de los linfocitos TCD8+ de forma parcial o total. **f)** Defectos en factores de transcripción como CIITA, RFX-AP, RFX-ANK y RFX-5 conllevan a una deficiente expresión de moléculas MHC de clase II, por ende se bloquea el desarrollo de linfocitos TCD4+. **g)** La mutación en el gen AIRE (Regulador Autoinmune) se ve reflejada en una alteración en la población de linfocitos T reguladores. **h)** Mutaciones en ELA2 y WASP afectan el desarrollo de los neutrófilos por alteraciones en los procesos involucrados en la división celular. **i)** Una mutación en el gen HAX1 se traduce en el incremento de la apoptosis en la población de granulocitos neutrófilos. **j)** Alteraciones a nivel del TRAC causan deficiencia de linfocitos $T\alpha\beta$ por lo que la población predominante pasa a ser los linfocitos $T\gamma\delta$.

y arresto en estadios inmaduros durante su ontogenia como el estadio pre-B (1), de hecho una de las primeras IDP descritas fue la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o de Bruton (23) (ver figura 2). Las mutaciones que bloquean la señalización a través del receptor transitorio de células B durante el estadio de pre-B también conocido como pre-BCR, resultan en un defecto en la generación de linfocitos B maduros, lo que se traduce en una incapacidad para producir

inmunoglobulinas (Igs) de todos los isotipos. En esta condición además de que se genera agammaglobulinemia o una producción reducida de Igs, se evidencia una ausencia o reducida cantidad de linfocitos B circulantes. Las mutaciones en: la cadena pesada μ , el componente $\lambda 5$, ambos constituyentes del pre-BCR, del correceptor de las inmunoglobulinas α ($Ig\alpha$ o CD79) o componentes de la cascada de señalización intracelular involucradas en el desarrollo,

tales como la proteína adaptadora BLNK (también conocida como SLP-65) (figura 2a), la tirosina quinasa de Bruton (BTK)(figura 2b) (1) o la subunidad p85 α de PI3K (24), pueden llevar a un bloqueo parcial o total del desarrollo de linfocitos B, conduciendo a una detención del desarrollo en el estadio pre-B (figura 2a) o de linfocito B inmaduro (figura 2b), e incapacidad de estas células para egresar de la médula ósea y culminar su desarrollo en la periferia (1)).

La supervivencia y la homeostasis en las células B están reguladas en parte por dos moléculas clave en el desarrollo de esta población, BAFF (factor activador de células B) y APRIL (un ligando inductor de proliferación), ambas son producidas por las células del estroma. BAFF se une a tres receptores expresados por células B; el receptor de BAFF (BAFFR), el activador transmembrana modulador de calcio e interactador con el ligando de la ciclofilina (TACI) y el antígeno de maduración de las células B (BCMA), mientras que APRIL sólo se une a TACI y BCMA. Las mutaciones en TACI y BAFFR han sido descritas como causantes de cuadros asociados a deficiencias de anticuerpos (figura 2c). En los pocos pacientes reportados hasta la fecha con deficiencias en BAFFR, se evidencia linfopenia de células B, con números bajos de las células de la zona marginal, foliculares y B de memoria, esto asociado con deficiencia en las señales de rescate de la muerte en los centros germinales (25).

Inmunodeficiencias asociadas con defectos en el desarrollo de células mieloides: La neutropenia congénita severa (NCS) incluye un grupo heterogéneo de IDP que se caracterizan por una notable reducción en el número de neutrófilos en la médula ósea y sangre periférica, asociada con infecciones graves y recurrentes de tipo bacterianas y fúngicas. Los estudios genéticos han puesto de manifiesto que más del 50% de los pacientes con NCS y casi todos aquellos con neutropenia cíclica cuya forma de herencia es autosómica, tienen una mutación heterocigota dominante en el gen que codifica para la serina proteasa elastasa de neutrófilos (ELA2) (26). Otra forma de presentación es la neutropenia crónica, cuya expresión génica está ligada al cromosoma X y se asocia con mutaciones en la proteína WASP (proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich). Estas mutaciones de WASP muestran de manera constitutiva una forma activa de la proteína (27), lo que provoca un aumento de la polimerización del citoesqueleto de actina y defectos en la citocinesis y mitosis, que afectan el desarrollo de los neutrófilos (2) (ver figura 1h). Existen otras condiciones que generan neutropenia pero no por defecto en su producción, sino más bien por un

incremento en la apoptosis, como en la mutación en el gen HAX1, que codifica para una proteína mitocondrial involucrada en la organización del citoesqueleto y en el mantenimiento del potencial de membrana mitocondrial, su disfunción o ausencia se asocia con incremento en la apoptosis espontánea e inducida vía receptor de TNF (2) (ver figura 1i).

Defectos en los mecanismos efectores asociados con alteraciones en la activación y polarización de la respuesta inmune

Defectos en los mecanismos de activación de los linfocitos B: Existen defectos tanto intrínsecos como asociados a alteración de señales de inducción de la maduración final de los linfocitos B, que determinan deficiencias tanto en su capacidad de liberar uno o varios isotipos de inmunoglobulinas, así como también en el desarrollo de memoria o de células terminalmente diferenciadas como las células plasmáticas. Uno de los defectos intrínsecos de las células B, está asociado con la deficiencia primaria de CD19 o CD21 (4). CD19, es expresada durante los estadios más tempranos del desarrollo, el estadio pro-B y se mantiene en superficie hasta el estadio de células maduras. Se expresa en un complejo con CD21, CD81 y CD225, conocido como complejo CD19, que en conjunto con el BCR modulan la señal de reconocimiento a antígenos (28), así que su ausencia se pudiera asociar con defectos en la coestimulación de células B. Recientemente se han identificado familias con mutaciones homocigotas de CD19 y la consecuencia es una hipogammaglobulinemia con un número normal de linfocitos B circulantes CD20+, funcionalmente estas células presentan defectos en el influjo de calcio, en la proliferación y trastornos en el desarrollo de células B de memoria y plasmáticas (29).

Defectos en la coestimulación y maduración de anticuerpos: La maduración terminal de los linfocitos B está asociada con la maduración de los anticuerpos, controlada por fenómenos de recombinación que determinan el cambio de isotipo (CSR) de las inmunoglobulinas y la hipermutación somática (SHM) que media la maduración de la afinidad de los anticuerpos, ambos procesos en última instancia permiten la selección positiva de células B que expresan anticuerpos con alta afinidad por los antígenos extraños. Estos eventos son coordinados en gran parte por una interacción y comunicación adecuada con los linfocitos T y se llevan a cabo a nivel de los centros germinales de los órganos linfoides secundarios. Una de las inmunodeficiencias donde

dichos eventos se ven afectados es el síndrome de hiper-IgM (HIGM), que se caracteriza por niveles normales o elevados de IgM en el suero y una disminución o niveles indetectables de IgG, IgA e IgE (30) (ver figura 2d). Esta inmunodeficiencia está asociada a diferentes defectos relacionados con la incapacidad de expresión de CD40 ligando (CD40L; también conocido como CD154), presente en los linfocitos T posterior a la activación (especialmente en los linfocitos T ayudadores foliculares (ThF)), y es una de las formas descritas de HIGM ligada al cromosoma X. Defectos en CD40, que es constitutivamente expresado por las células B y cuya expresión es autosómico recesiva, o en los elementos de la cascada intracelular encargados de mediar la recombinación e hipermutaciones somáticas de las inmunoglobulinas, tales como: NEMO, CDIA, UNG y cofactor específico de CSR, se manifiestan fenotípicamente como síndrome de HIGM (25). CDIA o citidin deaminasa inducida por activación, es selectivamente expresada en las células B del centro germinal y es una de las proteínas importantes en generar el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas e hipermutaciones somáticas (31,32), es por ello que, no solo los pacientes presentan niveles de IgM elevado con ausencia o producción reducida de las otras Igs, sino que también presentan defectos en la maduración de la afinidad (1). La deficiencia de CD40L es responsable de aproximadamente el 50 % de todas las deficiencias de recombinación y cambio de isotipo diagnosticadas en la infancia. Recientemente se evidenció además que en el HIGM existe un defecto en las células T ayudadoras foliculares (ThF) (figura 2e); son poco diferenciadas y las interacciones con las células B en los centros germinales son inapropiadas (22).

Existen otras inmunodeficiencias como la Inmunodeficiencia común variable (ICV) donde se ha establecido un defecto intrínseco de las ThF (células T CD4+ CXCR5+), que son encontradas en los centros germinales y son las responsables de las señales inductoras de maduración a los linfocitos B. Uno de los defectos descritos en las células ThF es la deficiencia autosómica recesiva del coestimulador inducible de células T (ICOS). ICOS se expresa en las células T activadas (incluyendo células ThF) e interactúa con el ligando ICOS (ICOSL) que se expresa constitutivamente en la superficie de las células B. Las mutaciones en ICOS se han descrito en algunos pero no en todos los

pacientes con ICV, y en este grupo de pacientes se ha evidenciado baja frecuencia de hipermutaciones somáticas, lo que sugiere una reacción disfuncional de los centros germinales, con producción defectuosa de citoquinas (incluyendo IL-10), y generación de ThF (33).

La ICV y la deficiencia selectiva de IgA (IGAD), son unas de las pocas IDP en las que no se tiene claro cuál es el gen o genes involucrados. La ICV corresponde a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por pan-hipogammaglobulinemia, y en algunos casos se asocia con un aumento de la incidencia de granuloma, autoinmunidad y cáncer (34). Generalmente es diagnosticada en la edad adulta y se caracteriza por niveles bajos de linfocitos B en circulación especialmente con fenotipo de células B de memoria. De los pacientes diagnosticados, el 10-20 % tiene un familiar con historia de ICV o IGAD. Aunque se ha intentado determinar las variaciones genéticas asociadas con ICV, en más del 90 % de estos casos todavía no se ha definido el mecanismo molecular. Se han descrito polimorfismos en TACI o MHC, sin embargo la participación de TACI, es aún controversial (2). Recientemente se ha descrito en la ICV y en la IGAD, que existen defectos en la reparación del ADN, asociados a variaciones genéticas en MSH5, que codifica una proteína encargada de mediar los procesos de reparación del ADN (35). MSH5 forma un heterodímero con MSH4, y tiene un papel crucial en la resolución de los cruces que se forman entre las hebras de ADN homólogas durante la meiosis. Se ha planteado la hipótesis de que el heterodímero MSH4-MSH5 facilita el reclutamiento de proteínas necesarias para la reparación del ADN como NHEJ. En concordancia con estos hallazgos, los pacientes con ICV presentan una baja tasa de hipermutaciones somáticas (35), que pudiera explicar la baja afinidad de los anticuerpos (2).

La deficiencia selectiva de subclase IgG, es otro defecto aún no caracterizado y se define como una falla en una o más subclases de IgG, con IgG total normal. La deficiencia de IgG2 es la más común y con frecuencia se asocia con deficiencia de IgG4. Estos pacientes presentan infecciones bacterianas recurrentes. Otra deficiencia extremadamente rara es la deficiencia selectiva de IgM (SIgMD) que conduce a infecciones recurrentes (más frecuentemente con patógenos encapsulados) y generalmente se inicia durante la infancia. Su patogenia no está clara, aunque

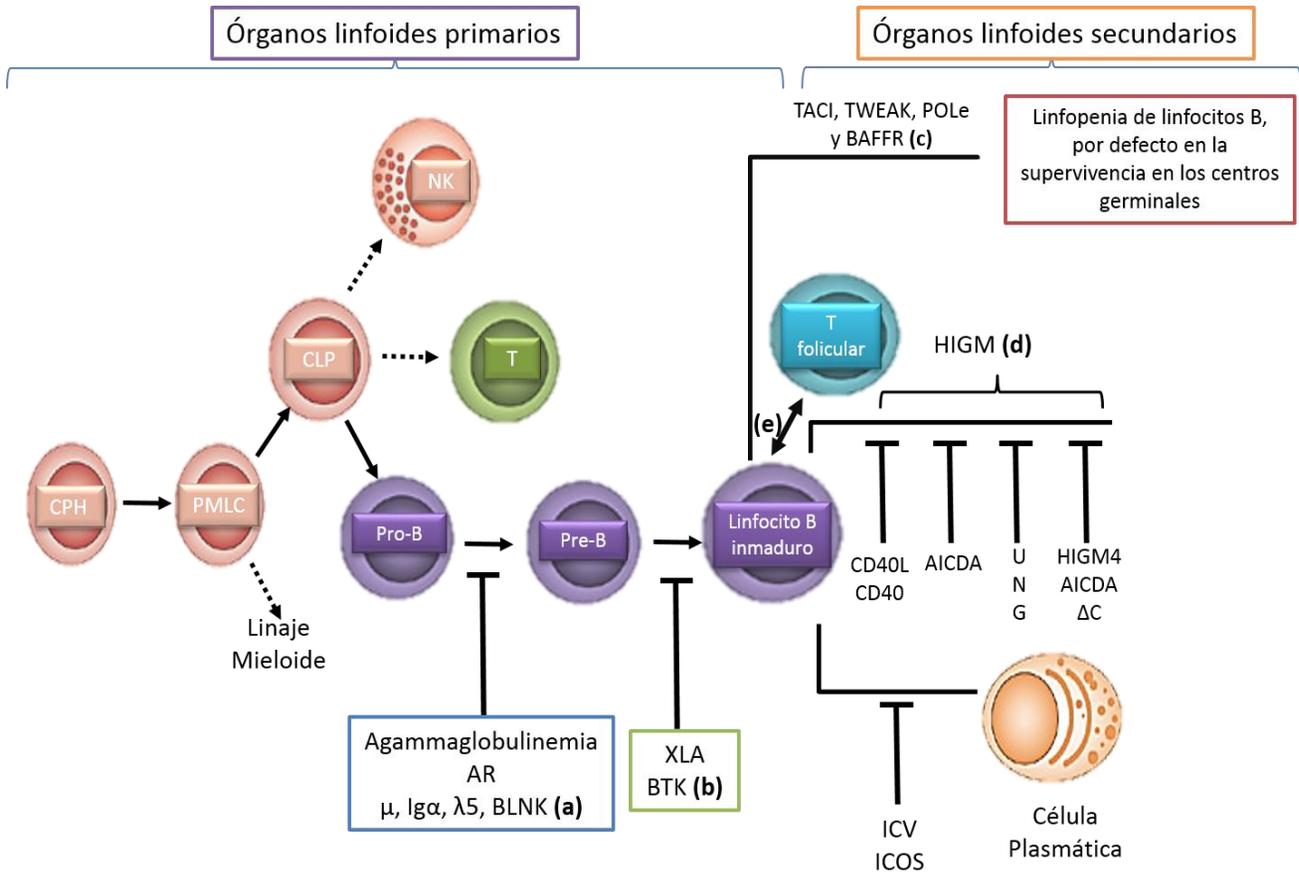


Figura 2. Inmunodeficiencias asociadas con defectos en el desarrollo de linfocitos B. a) Mutaciones en la cadena pesada μ , Ig α , λ 5 y BLNK conllevan a una detención del desarrollo de células B en el estadio pre-B. Un defecto en el desarrollo de linfocitos B maduros trae como consecuencia un déficit en la producción de inmunoglobulinas. b) Mutaciones en la tirosin quinasa de Bruton (BTK) bloquean el desarrollo de los linfocitos B inmaduros. c) Las mutaciones en TACI y BAFFR han sido descritas como causantes de cuadros asociados a deficiencia de anticuerpos. d) El Síndrome de hiper-IgM (HIGM), está caracterizado por producción selectiva de esta inmunoglobulina con disminución de los niveles de los isotipos IgG, IgA e IgE. e) En el HIGM las células ThF son poco diferenciadas y su interacción con las células B no es adecuada.

se ha propuesto una supresión de la región C μ de las inmunoglobulinas (25).

El síndrome de hiper-IgE (HIES) es otra IDP asociada con defecto en la producción de anticuerpos, caracterizado por niveles séricos elevados de IgE, eczema, atípi facial y anomalías en los dientes, infecciones piógenas e infecciones recurrentes por *Candida sp.*, en piel, pulmones, ganglios y hueso (36). Se puede presentar con rasgos autosómico dominante (AD-HIES) o de manera esporádica autosómica recesiva. Este defecto se ha asociado con mutaciones homocigotas en la tirosina quinasa 2 (TYK2), una proteína miembro de las Janus kinasas e implicada en la vía de señalización JAK-STAT (transductor de señal y activador de la transcripción), en DOC8 proteína asociada con la citocinesis (37), y también se ha

asociado con mutaciones heterocigotas en STAT3, siendo esta la forma clásica de presentación. Las formas mutantes descritas afectan el sitio de unión al ADN, sin afectar la dimerización STAT3, y como consecuencia ocurre una respuesta deficiente a IL-6 e IL-10 (38), en la polarización de tipo Th17 y en la señalización vía IL-22 (2).

Otros síndromes que se asocian con deficiencia en la producción de anticuerpos son: 1) El Síndrome de Wiskott-Aldrich, asociado con la mutación de las proteínas WASP (25) y WIP (39), necesarias para la adhesión y la migración de las células hematopoyéticas (incluyendo células B) y para la polarización de actina durante la formación de la sinapsis inmunológica, viéndose también afectado el proceso de activación de la respuesta de células T y en

consecuencia la maduración final de linfocitos B (25); 2) La deficiencia del regulador del citoesqueleto dedicador de la citocinesis 8 (DOCK8) que se presenta de manera autosómica recesiva, y se caracteriza por una susceptibilidad elevada a infecciones virales, como por ejemplo por PV, sinusitis recurrente e infecciones pulmonares bacterianas, atopia, autoinmunidad y neoplasias de inicio temprano. Alteraciones inmunológicas reportadas incluyen defectos en la generación de células B de la zona marginal y su retención en los centros germinales y en la maduración de la afinidad del BCR (25). Estos pacientes de manera característica también cursan con bajos niveles de IgM y de células B de memoria, asociados a una respuesta defectuosa de células B luego del estímulo mediado por receptores Toll (TLR). Estos defectos se presentan en combinación con linfopenia de células T y proliferación defectuosa de las mismas, lo que pudiera catalogarse como una ICS (40).

Defectos en los elementos de la inmunidad innata

Inmunodeficiencias por defectos en la comunicación de las células del sistema inmune: Recientemente se han descrito varios defectos asociados con trastornos en la capacidad de interconexión entre los elementos de la respuesta inmune, estos defectos afectan particularmente a los elementos de la respuesta inmune innata, como lo son mutaciones en IL-12B e IL-12RB1, que generan el síndrome de MSMD por “Mendelian susceptibility to mycobacterial disease” o susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias; defectos en IRAK4 y MYD88 condicionan a una IDP asociada a una elevada susceptibilidad a bacterias piógenas. Defectos en UNC93B1 y TLR3, se relacionan con encefalitis asociada a infección por herpes simple (HSE). Todas estas IDP se caracterizan por infecciones que amenazan la vida durante la infancia, sin embargo muestran una progresión favorable en la edad adulta, a diferencia de lo que ocurre con la mayoría si no todas las IDP, donde lo característico es un deterioro gradual de la condición de los pacientes, a pesar del tratamiento médico. Estas IDP son relativamente raras y parecen estar asociadas con una estrecha gama de agentes infecciosos. En el caso de defectos en UNC93B1 y TLR3 que ocasionan HSE asociada con infección por virus del herpes simple 1 (HSV-1), se origina un cuadro caracterizado por ser limitado, a diferencia de la forma diseminada herpes

muco cutánea, que se presenta en pacientes con IDP por defecto en los linfocitos T (41).

Los pacientes con mutaciones recesivas en IL12B (42) o IL12RB1 (43), que cursan con MSMD, también presentan un deterioro en la producción de IFN- γ (44) y en algunos pacientes se asocia además con déficit de células productoras de IL-17 (45), presumiblemente debido a la falta de producción de IL-23. En estos pacientes, la enfermedad causada por micobacterias poco virulentas, se presenta en la mayoría de los casos posterior a la vacunación con BCG, por lo que ahora se considera a la IL-12 esencial para la inmunidad protectora frente a la infección primaria con BCG o micobacteria ambiental (EM). Existe otro defecto que pudiera semejar esta susceptibilidad a micobacterias, como la mutación de NEMO, debido a que se interrumpe el circuito CD40-IL-12-TNF- α (46).

Los pacientes con mutaciones en IRAK4 (47) o MYD88 (48) presentan una predisposición mendeliana a las infecciones por bacterias piógenas. Las deficiencias de IRAK-4 y MyD88 son fenocopias inmunológicas ya que se afectan las señales de todos los TLR (excepto TLR3) e IL-1R (al menos IL-1, IL-18, e IL-33). Estos pacientes presentan infecciones bacterianas (por lo general meningitis y septicemia) causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, y *Shigella sonnei*. Estos cuadros ocurren en edad neonatal, y en la mayoría de los casos después de los 14 años no se presentan nuevas infecciones invasivas (41).

Los defectos en las proteínas del complemento implicados en la escisión de C3 (directa o indirectamente), predisponen a las personas a infecciones neumocócicas invasivas, mientras que los defectos del complejo de ataque a la membrana (C5-C9) no lo hacen. La deficiencia de la proteína de unión a manano (MBP) puede causar una infección neumocócica severa (SPD) (49), en efecto un estudio reciente ha mostrado que las variantes de MBP se asocian con SPD. Se ha estimado que más del 5% de la población tiene deficiencia de MBP (1,49). La enfermedad granulomatosa crónica es otra inmunodeficiencia primaria que aunque rara, en nuestra región andina se han descrito dos focos de herencia autosómica recesiva (50,51,52), esta IDP afecta fundamentalmente a las células fagocíticas de la inmunidad innata y se caracteriza por mutaciones tanto ligadas al cromosoma X como autosómicas dominantes o recesivas, en los componentes de la enzima NADPH-oxidasa, que es un complejo multiproteico encargado de activar el transporte de

electrones y la formación de metabolitos reactivos del oxígeno, altamente tóxicos. Estos pacientes son susceptibles a bacterias y hongos catalasa positiva tales como *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, y *Aspergillus sp.* (53). Estos pacientes además cursan con cuadros de autoinmunidad que se han atribuido a la participación de las proteínas del complejo NADPH oxidasa y a los metabolitos reactivos del oxígeno en la presentación antigénica y en la modulación de la expresión de moléculas coestimuladoras (54,55).

Defectos en la migración: La respuesta inflamatoria es altamente dependiente del reclutamiento apropiado de leucocitos a sitios específicos. Varias proteínas diferentes median la interacción entre los leucocitos circulantes y células endoteliales y su defecto se asocia a un grupo de inmunodeficiencias relacionadas con alteraciones en la adhesión (LAD). Los defectos en la expresión de integrinas $\beta 2$ y fucosa contenida en las proteínas, se asocian con deficiencia en la adhesión de leucocitos tipo I (LAD-I) y tipo II (LAD-II), respectivamente. En consecuencia se ve comprometido el proceso de rodamiento y adhesión que llevan a cabo los leucocitos durante su migración, y en el caso particular de LAD-II, se han descrito cuadros que además incluyen retardo mental y del crecimiento (56). Más recientemente, se ha identificado una tercera forma de LAD (LAD-III), en el que la expresión de integrina por los leucocitos es normal, pero las integrinas no logran alcanzar la forma de alta avidéz para sus ligandos en las células endoteliales, debido a la activación de RAP1. LAD-III es una de las formas más severas ya que estos pacientes además de los procesos infecciosos sufren hemorragias severas y recurrentes, lo que indica que se asocia a un defecto en la función de las plaquetas (2).

Otra forma de defecto en la migración es la llamada WHIM (un acrónimo de las verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y myelokathexis asociado a neutropenia), cuadro que predispone a la infección crónica por PV que se manifiesta con lesiones severas de piel y a nivel cervical y se hereda de manera autosómico dominante (57). Esta enfermedad es causada por mutaciones en el receptor de quimiocinas CXCR4, que se asocian con la eliminación del dominio citoplasmático afectando así su función. CXCR4 es expresado por las células mieloides, células B y células T (especialmente células T vírgenes o naive), así como también por las neuronas. Se sospecha que las mutaciones de CXCR4, conducen a un aumento de su actividad funcional, asociado con un aumento del flujo

de calcio en respuesta a CXCL12 en linfocitos de pacientes con WHIM (58). En este defecto se ha descrito además alteración en la producción de anticuerpos debido a las anomalías en el patrón de migración de los linfocitos B a los nódulos linfáticos.

Se ha reportado una susceptibilidad hereditaria al PV y una de las formas de presentación es la Epidermodisplasia verruciforme (EV), enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por lesiones crónicas de la piel causadas por ciertas cepas del PV y en algunos pacientes puede conducir al desarrollo de cáncer. Estos pacientes no son propensos a enfermedades infecciosas causadas por otros microorganismos, haciendo de esta condición un ejemplo raro pero útil de la predisposición genética a sufrir infecciones por un patógeno único. Esta IDP se caracteriza por una migración anormal de las células T hacia el epitelio infectado (1), así como también anergia o "ignorancia" clonal al antígeno PV45. El defecto intrínseco se ha descrito en cuatro familias y se asocia con mutaciones en el gen que codifica para EVER1 y EVER2 (58), que es una proteína transmembrana, presente en el retículo endoplasmático de linfocitos y queratinocitos, sin embargo su función en los linfocitos T es aún desconocida (58). Recientemente se ha logrado identificar que EVER tiene un papel preponderante en la homeostasis del Zinc y una homeostasis alterada de este oligoelemento favorece la expresión de genes pro-oncogénicos, contribuyendo a la carcinogénesis mediada por el papiloma virus (59).

Inmunodeficiencias por defectos en la inmunoregulación

Existen hasta el momento 18 formas monogénicas de IDP que perturban la homeostasis del sistema inmune y afectan tanto a la inmunidad innata como adaptativa y hasta la fecha se han descrito cinco fenotipos claramente identificados, como lo son el síndrome hemofagocítico (SHF), el síndrome linfoproliferativo autoinmune, síndrome autoinmune asociado a poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED), síndrome IPEX, e inmunodeficiencia con infiltración linfoide (Tabla 2 y figura 3 (1)). Al menos cuatro enfermedades molecularmente definidas incluyen el síndrome hemofagocítico: la Linfocitosis familiar (FHL 2 y 3), el síndrome de Griscelli, síndrome de Chediak-Higashi y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Los SHF comparten un defecto en la respuesta citotóxica de linfocitos T y células NK y los macrófagos activados fagocitan células sanguíneas. La

citotoxicidad defectuosa es causada, bien sea por una deficiencia de perforina o por la incapacidad de secretar gránulos citolíticos durante la exocitosis. En el caso del síndrome de Griscelli el defecto está en el ensamblaje de los gránulos, y es causado por deficiencia de Rab27, una proteína de unión a GTP, asociada al tráfico de los gránulos citolíticos (60). En el caso del síndrome de Chediak-Higashi se ha descrito deficiencia en LYST (un regulador del tráfico lisosomal), involucrado en la fisión de los gránulos (1,61).

Existen otros defectos que alteran la función citolítica relacionados con defectos en la cascada de apoptosis, que han sido descritos en el síndrome linfoproliferativo autoinmune, asociados con proliferación policlonal de linfocitos T y B, y acumulación de linfocitos TCR $\alpha\beta$ doble negativos para CD4 y CD8 maduros con fenotipo de células en anergia. En estos pacientes se presentan manifestaciones autoinmunes, asociadas con autoanticuerpos dirigidos contra las células de la sangre (1). La apoptosis mediada por Fas causada por mutaciones en el gen que codifica FAS1 (TNFRSF6) y por mutaciones en el gen que codifica la caspasa 10 (CASP10) son raras y son parte de los defectos genéticos para este fenotipo. La magnitud de

linfoproliferación, así como la gravedad y la localización de las manifestaciones autoinmunes parecen estar bajo el control de genes modificadores, aún no conocidos (1) (ver figura 3a).

El síndrome APECED se caracteriza por la ocurrencia de una enfermedad autoinmune mediada por células T y B, dirigida contra diversas glándulas endocrinas y tejidos como las glándulas paratiroides, tiroides, suprarrenales, las gónadas, el páncreas, el hígado, la piel y los eritrocitos (62). Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, asociada a mutaciones y pérdida de la función del gen AIRE (o gen regulador autoinmune) (ver figura 3b) (1,63), que se expresa principalmente en las células del epitelio tímico a nivel de la medula y es clave en el control de la tolerancia central a antígenos específicos de tejidos (64). Otro defecto de la regulación descrito está asociado con mutación en FOXP3, factor de transcripción asociado al desarrollo de las células T reguladoras, su ausencia genera una condición llamada desregulación inmune, asociado con poliendocrinopatía y enteropatía y la forma de herencia es ligada al cromosoma X (IPEX), lo que provoca una pérdida de la regulación por defecto de las células T reguladoras. El síndrome IPEX es una

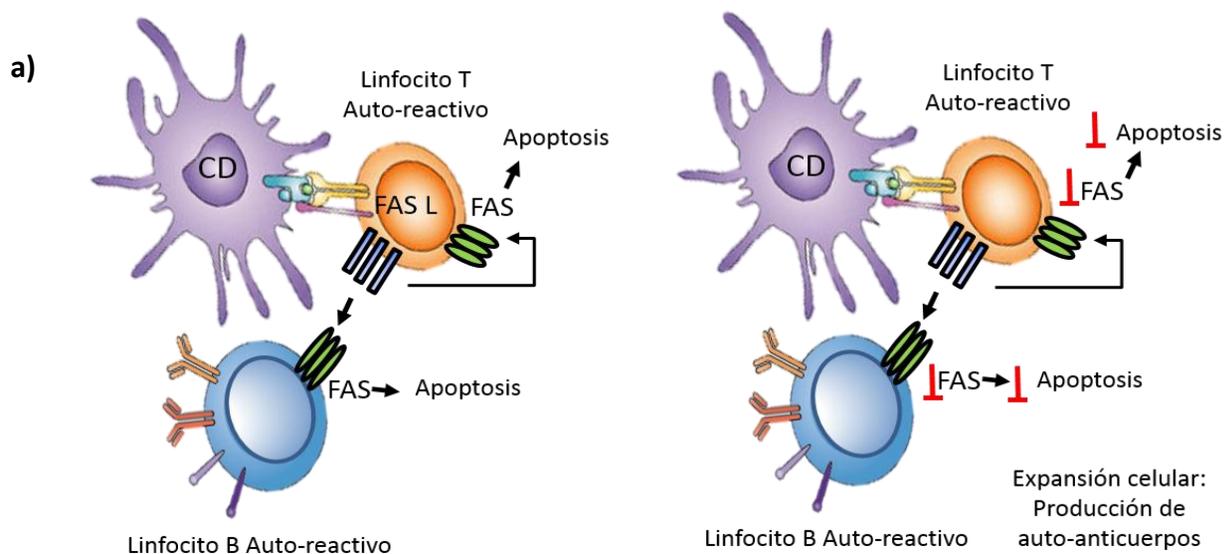


Figura 3. Inmunodeficiencias por defectos en la inmunoregulación.

a) Los defectos en la muerte celular inducida por antígenos propios se relacionan con el Síndrome linfoproliferativo autoinmune, en el que se ha caracterizado deficiencia de Fas, por lo que en consecuencia, se bloquea la apoptosis.

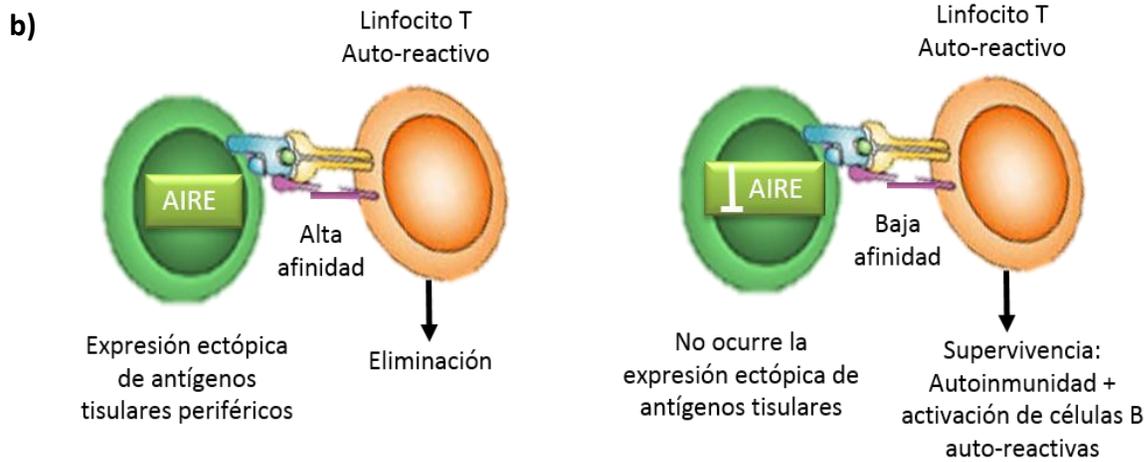


Figura 3. Inmunodeficiencias por defectos en la inmunoregulación.

b) En el Síndrome de APECED, relacionado con deficiencia de AIRE se evidencian defectos en la tolerancia central pues los linfocitos T no son expuestos a antígenos tisulares periféricos durante su desarrollo.

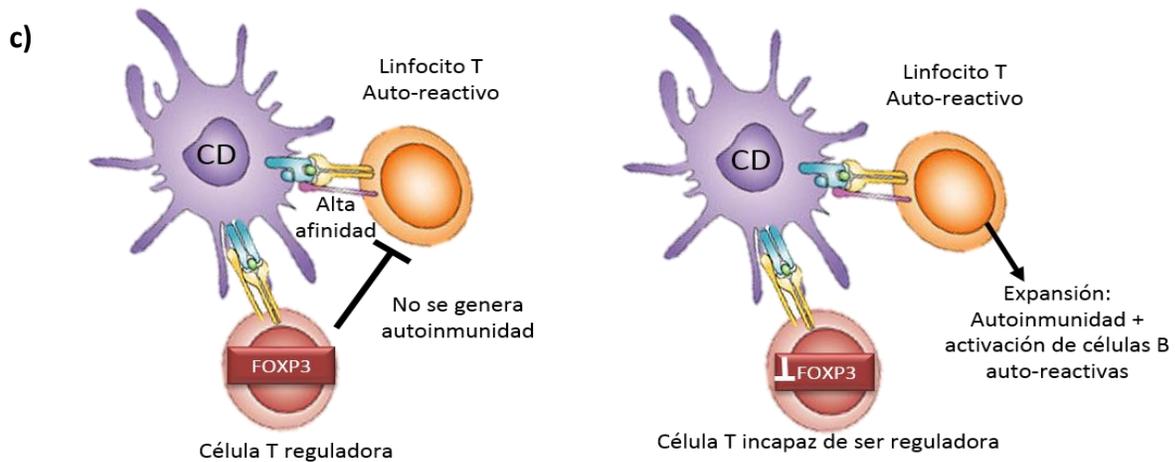


Figura 3. Inmunodeficiencias por defectos en la inmunoregulación. c) Los defectos en las células T reguladoras por deficiencia de FOXP3 se han relacionado con el Síndrome IPEX en el cual estas células no cumplen su función de regulación de las respuestas inmunológicas.

enfermedad autoinmune multisistémica de inicio temprano y de evolución fatal, debido a una enteropatía difusa y severa por infiltración de células T y destrucción masiva de la mucosa (1,65) (ver figura 3c).

¿Cómo orientar el estudio de un paciente con infecciones frecuentes?

Aunque muchos niños desarrollan infecciones frecuentes durante su infancia, son pocos en los que se demuestran defectos en la respuesta inmune. Durante su evaluación se debe tomar en cuenta que los pacientes pediátricos que cursan con IDP, al m 15 tiempo cursan con infecciones frecuente, y recurrentes, persistentes, severas y raras (6), por diversos gérmenes aunque en algunos defectos debe considerarse la recurrencia de un solo agente infeccioso, como por ejemplo las micobacterias (41). Normalmente un niño, especialmente aquellos en guarderías pueden desarrollar de 8-10 infecciones del tracto respiratorio superior y de 1-2 gastrointestinales anualmente, la sospecha de una IDP aparece cuando se evidencian los signos resumidos en la tabla 3 (6). Se debe considerar además defectos en otros miembros de la familia, el patrón de expresión génica y edad de inicio de los síntomas. Por ejemplo, las IDP asociadas con defectos en la producción de anticuerpos comienzan a manifestarse a partir de los 6 meses cuando ya se pierde la protección de los anticuerpos maternos, mientras que las ICS se inician próximas al nacimiento, y en los casos de defectos de las moléculas de adhesión ocurre un retardo hasta de 2 semanas en el desprendimiento del cordón umbilical (56).

Para estudiar a un paciente con una IDP se debe llevar a cabo una evaluación sistemática a fin de establecer la presencia o no de un defecto de la respuesta inmune. El diagnóstico temprano es importante a fin de establecer una intervención terapéutica adecuada y profiláctica en estos pacientes. La fase inicial es determinar el tipo de agente infeccioso y los órganos y tejidos afectados, por ejemplo: 1) Infecciones recurrentes por *Staphylococcus sp.*, *Serratia sp.*, o *Aspergillus sp.*, sugieren defectos en las células fagocíticas, en particular en la producción de superóxido evidenciada en la enfermedad granulomatosa crónica, 2) Infecciones por *Neisseria meningitidis* o *N. gonorrhoeae*, orienta hacia defectos en los componentes del complemento, 3) Infecciones por bacterias tipo *Haemophilus influenzae* tipo b, *Pneumococcus sp.* o *Pseudomonas sp.*, sugieren defectos en la producción de anticuerpos, 4) Infecciones por bacterias intracelulares como por ejemplo, *Mycobacterium sp.* o *Salmonella sp.*, se asocian con defectos de la inmunidad celular o repuesta ayudadora o "helper" tipo 1 (Th1), 5) Infecciones recurrentes por herpes y papiloma virus se asocian con defectos en las células NK (6), TLR3, o en la quimiotaxis y 6) Cuando se presentan infecciones virales, fúngicas o bacterianas intra o extracelulares, lo

más probables es que el defecto sea una ICS (41) (ver

Tabla 3. Señales en las historias de niños con posibles inmunodeficiencias.

Historia Personal
Infecciones; severas, recurrentes, en múltiples sitios, de duración prolongada, con respuesta pobre al tratamiento, con complicaciones mayores, abscesos.
Agentes Infecciosos; oportunistas
Inmunizaciones; con complicaciones o infecciones diseminadas (ejemplo, BCG-itis)
Dermatitis/Eczema; severa, resistente o dependiente de corticoides
Asma bronquial
Enfermedad pulmonar crónica
Manifestaciones autoinmunes; Citopenias, vasculitis.
Dimorfismo, microcefalia
Retardo en el desarrollo
Diarrea crónica
Retardo en la separación del cordón umbilical (>2 semanas)
Historia Familiar
Muerte inexplicable en la infancia
Inmunodeficiencia posible o conocida
Consanguinidad parental
Infecciones en el ambiente del hogar (HIV)
Enfermedades autoinmunes, Lupus Eritematoso Sistémico
Linfoma

Adaptado de (6)

tabla 4).

El análisis inicial se basa en la cuantificación de leucocitos totales, inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM, IgE), isohemaglutininas, subclases de IgG y complemento (CH50, C3, C4 y VA). El recuento diferencial permitiría establecer la existencia de linfopenias o neutropenias, ambos hallazgos requerirían estudios adicionales. Las linfopenias hablarían a favor de ICS, mientras que en el caso de neutrofilias hablarían a favor de defectos funcionales de los neutrofilos tales como; defectos en la migración tipo LAD (6) o en la producción de superóxido, en el caso de la enfermedad granulomatosa crónica. La morfología celular es también un aspecto importante a

evaluar, por ejemplo la presencia de gránulos azurófilos gigantes pudiera estar asociada con síndrome de Chediak-Higashi, o plaquetas pequeñas y

trombocitopenia con síndrome de Wiskott-Aldrich (6). Aunado a esto, la deficiencia o ausencia de WASP característica de dicho síndrome se encuentra también

Tabla 4. Relación entre agentes patógenos y las distintas formas de presentación de las inmunodeficiencias

Organismo	Deficiencia de Anticuerpos	Deficiencia celular	Deficiencia combinada	Defectos en Fagocitos	Deficiencia del Complemento
Virus	Enterovirus		Todos	No	No
Bacterias	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Campylobacter fetus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> .	<i>Salmonella typhi</i>	Además de los que causan deficiencia de anticuerpos están también <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella typhi</i> y la microbiota intestinal.	<i>S. aureus</i> , microbiota intestinal, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. typhi</i> , <i>Nocardia asteroides</i>	Además de los que causan deficiencia de anticuerpos están también especies de <i>N. meningitidis</i>
Micobacterias	No	No	No tuberculosas, incluyendo BCG.		No
Hongos	No	<i>Candida albicans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Coccidioides immitis</i>	Además de los que causan deficiencia de anticuerpos está también <i>Pneumocystis carinii</i>	<i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>P. carinii</i>	No
Protozoarios	<i>Giardia intestinalis</i>				No

Adaptado de [66,67]

asociada a linfopenia progresiva y producción de células mieloides y linfoides con un funcionamiento anormal (68). Con respecto a la respuesta a la producción de anticuerpos contra polisacáridos, esta puede además ser evaluada a partir de los 2 años de edad y una respuesta defectuosa pudiera reflejar un defecto intrínseco de linfocitos B o en la colaboración de los linfocitos T. En caso de niveles normales de Igs, pero defecto en la respuesta a polisacáridos se asocia con déficit en la producción de IgG₂. Niveles elevados de IgE y eosinofilia asociado con eccema y abscesos en piel, pudieran estar asociados con síndrome de hiper-IgE. Por otro lado, la inmunidad celular puede evaluarse mediante estudio de las subpoblaciones, ensayos in vivo de prick test a antígenos ya conocidos como tétano, sarampión, difteria, o agentes saprófitos ubicuos como *Trichophyton sp.*, *Candida sp.* y *Proteus sp.* (6,69).

Estrategias para prevenir las infecciones en individuos con IDP: Debido a que entre las principales consecuencias de las IDP se encuentra la elevada susceptibilidad de sufrir infecciones, que además son determinantes en la evolución de los pacientes quienes la padecen, se considera su control y profilaxis, uno de los ejes fundamentales del manejo de este grupo de pacientes (70). Uno de los aspectos elementales del control y seguimiento de estos pacientes es evaluar sus condiciones higiénicas (lavado de las manos, prevención de caries dental), alimentación adecuada y exposición a personas con procesos infecciosos, y en periodo de epidemias (sarampión, influenza, varicela) considerar su aislamiento preventivo. Particularmente los niños con ICS requieren de ambientes aislados y con filtros para purificar el aire en los sitios donde residen (70). El uso de agentes profilácticos dependerá de cada tipo de inmunodeficiencia, por ejemplo en los casos de síndrome de Hiper-IgM tipo I, asociado a defecto de CD40L debe considerarse tomar medidas contra *Cyclosporidium*, en paralelo a la implementación de ciertas medidas generales que contribuyan a reducir el riesgo a la infección por otros agentes infecciosos, como por ejemplo: hervir el agua de consumo, instalación de filtros de aire (poros <1 micron), evitar nadar en estanques y lagos, usar piscinas a partir de los 5 años, evitar contacto con animales de granja como corderos y terneros o con gatitos y perritos (71).

El uso de antibióticos profilácticos es considerado necesario y se percibe como eficaz en el manejo de estos pacientes. Su selección dependerá del tipo de IDP, debido a que esto es fundamental para

determinar la susceptibilidad a ciertos agentes infecciosos (ver tabla 5). En pacientes con defectos en la producción de anticuerpos, se sugiere utilizar antibióticos en caso de que superen más de tres procesos infecciosos al año, a pesar de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas; los antibióticos sugeridos en estos casos son Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX), Amoxicilina o macrólidos, por largos periodos de tiempo (72). En el caso de la ICV, los principales agentes infecciosos que afectan a estos pacientes son: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*, en ellos el uso de antibióticos profilácticos están dirigidos a evitar la bronquiectasia y debe considerarse la tomografía computarizada cada 3-5 años. Los macrólidos y TMP-SMX son muy útiles en estos pacientes, aunque por supuesto su empleo dependerá del agente aislado en cada paciente (70). En los casos de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, en ocasiones se asocia con neutropenia y susceptibilidad a infecciones por agentes bacterianos encapsulados (*Staphylococcus* o *Pseudomonas*), que es lo más frecuente, aunque también pueden cursar con infecciones por *Giardia*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma* (73).

Las inmunodeficiencias asociadas con defectos de las células T, usualmente se manifiestan como ICS, este grupo de individuos son susceptibles a un amplio rango de agentes infecciosos como por ejemplo; *Pneumocystis jiroveci*, *Candida albicans*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Virus sincitial respiratorio (RSV)*, *virus Herpes simplex (HSV)*, *Adenovirus*, *Influenza*, *virus Parainfluenza* y *Mycobacterium sp.* En estos casos y debido a la severidad del cuadro, se debe tratar de implementar el trasplante de médula ósea, aislamiento, administración de inmunoglobulinas y monitoreo constante de infecciones respiratorias. En caso de conteos inferiores a 200 cel/mm³ de linfocitos T CD4+ pudiera administrarse Palivizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el virus sincitial respiratorio. Dentro de la antibióticoterapia recomendada destaca el TMP-SMX, especialmente por la susceptibilidad a presentar infecciones por *Pneumocystis jiroveci* o *carinii*; Fluconazol para la prevención de candidiasis mucocutánea y Aciclovir por la susceptibilidad a la familia del HSV. Se debe además descartar en la madre infección por CMV, antes del inicio de la lactancia materna. El uso de la BCG debe ser considerado y evaluado, si el infante ya fue vacunado debe iniciarse de inmediato terapia

Tabla 5. Dosis de la terapia profiláctica en niños con Inmunodeficiencias Primarias.

Enfermedad	Agente	Dosis	Ruta	Régimen
Inmunodeficiencia Común Variable	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O.	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana*
	Azitromicina	10 mg/Kg	P.O	Una vez al día
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana
	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana
Síndrome de Wiskott Aldrich	Fluconazole	3 mg/Kg	P.O	Una vez al día
	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana
Enfermedad Granulomatosa Crónica	Aciclovir	80 mg/Kg	P.O	Cuatro veces al día
	Fluconazole	3 mg/Kg	P.O	Una vez al día
	Penicilina en caso de esplenectomía	125 mg (<5 años) 250 mg (> años)	P.O	Dos veces al día
	Trimetoprim-Sulfametoxazole	6 mg/Kg de Trimetoprim	P.O	1-2 dosis divididas diariamente
	Itraconazol	5 mg/Kg	P.O	Una vez al día
	Síndrome de Hiper IgE Deficiencia de STAT3	Trimetoprim-Sulfametoxazole	6 mg/Kg de Trimetoprim	P.O
Flucloxacilina		125-250 mg	P.O	Dos veces al día
Ataxia Telangiectasia	En caso de Bronquiectasis:			
	Azitromicina	10 mg/Kg	PO	Una vez al día
	Tobramicina Inhalada.	300 mg	Inhalación	Dos veces al día
	En caso de Pneumatoceles:	5 mg/Kg	PO	Una vez al día
	Itraconazol			

*3 días a la semana, consecutivamente o alternando los días. Trimetoprim-Sulfametoxazol; 30 mg/Kg dosis diaria total.

Adaptado de (70)

Isoniazida 10mg/Kg y Rifampicin 10mg/Kg, para prevenir la diseminación de micobacterias (70). En pacientes con defectos en las células fagocíticas asociados a la enfermedad granulomatosa crónica, que cursan con infecciones severas por hongos y bacterias, se ha descrito que entre las principales manifestaciones clínicas se encuentran; linfadenitis, pioderma, neumonía, inflamación del tracto gastrointestinal, absceso hepático, osteomielitis y septicemia, asociado a infecciones bacterianas por *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium sp.*, *Salmonella sp.*, *Serratia marcescens*, *Nocardia sp.*, *Burkholderia cepacia* y/o por infecciones fúngicas por *Aspergillus sp.* (70), en estos pacientes puede realizarse trasplante de

medula ósea o en su defecto iniciar profilaxis con TMP-SMX, y en caso de intolerancia usar Ciprofloxacina. Se puede adicionar el Itraconazol como preventivo para *Aspergillus* (70). En el caso de defectos de la adhesión, particularmente en la deficiencia de CD18 o LAD1, se presenta alteración en la producción de pus y en el proceso de cicatrización de heridas, separación tardía del muñón umbilical y onfalitis, con marcada leucocitosis e infecciones recurrentes en piel, vías respiratorias, y el intestino, generalmente causadas por *Staphylococcus aureus* o bacilos gramnegativos, se recomienda el uso profiláctico de Amoxicilina/Ácido clavulánico o fluoroquinolonas (70). Un plan de inmunizaciones adecuados y la terapia de reemplazo

mediante la administración de inmunoglobulinas, son otras de las herramientas utilizadas para el manejo de los pacientes con IDP (ver tablas 6 y 7 (70,74))

Terapia génica como estrategia terapéutica:

El hecho de que en la gran mayoría de las IDP el defecto genético ha sido identificado, se considera una gran ventaja para futuras terapias génicas. Las

trasplantar células progenitoras genéticamente modificadas con vectores codificantes del gen defectuoso, sin embargo, no han sido implementadas en su totalidad debido al riesgo de mutagénesis y se están intentando otros abordajes que promuevan la autoinactivación del vector utilizado portador del gen a reemplazar. Son pocos los ejemplos donde se han logrado avances en el uso de la terapia génica para el

Tabla 6. Inmunizaciones de niños y adolescentes con inmunodeficiencias primarias.

Elementos del Sistema Inmune afectados	Síndrome de Inmunodeficiencia	Vacunas Contraindicadas	Vacunas Recomendadas
Defectos de los linfocitos B	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA)	Todas las vacunas vivas	
	Inmunodeficiencia Común Variable (CVID)	Todas las vacunas vivas	Vacuna Pneumocócica conjugada
	Deficiencia de IgA	OPV	<i>Haemophilus</i> , Vacuna Meningocócica
	Deficiencia de subclases aisladas de IgG	Ninguna	Trivalente Influenza (no viva)
Defectos de los linfocitos T	Inmunodeficiencia Combinada Severa	Todas las vacunas vivas	
	Síndrome de Di George	Todas las vacunas vivas (con excepción de casos parciales)	Sarampión-Paperas-Rubéola si la cuenta de CD4+ >400
	Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	Todas las vacunas vivas	Trivalente Influenza (no viva)
Defectos del Complemento	Hiper IgM (HIGM)-Deficiencia de CD40-L, Ataxia Telangiectasia (A-T)	Todas las vacunas vivas	
	Deficiencia de los componentes C1-C9, properdina, factor B	Ninguna	Vacuna Pneumocócica conjugada, Vacuna Meningocócica
Defectos en los Fagocitos	Enfermedad Granulomatosa Crónica (CGD)	Vacunas con bacterias vivas	Vacuna para Influenza anual (no viva)
	Deficiencia de Adhesión Leucocitaria		
Defectos en la Citotoxicidad	Síndrome de Chediack Higashi	Todas las vacunas vivas	
	Síndrome de Griscelli		
	Linfocitosis Hemofagocítica Familiar		
	Síndrome Linfoproliferativo ligado a X (XLP)		
	Síndrome Hiper IgE	BCG	

Adaptado de (70)

estrategias abordadas en la actualidad se basan en

Tabla 7. Indicaciones y beneficios de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas.

Puntuación	Inmunodeficiencia primaria	Defecto inmunológico	Respuesta esperada a IVIG/SCIG
A1	Agammaglobulinemia (ligada al cromosoma X, AR)	Ausencia de células B	Efectiva
	HIGM causada por deficiencia de AID y UNG	Señalización anormal de las células B que conlleva a defectos en el cambio de isotipo y la hipermutación somática.	Efectiva
A2	HIGM causada por deficiencia de CD40 y CD40L	Interacción defectuosa entre células T y B, que trae como consecuencia defectos en el cambio de isotipo y la hipermutación somática; también hay defectos en la activación de macrófagos	Efectiva, sin embargo, la susceptibilidad a infecciones oportunistas no se reduce
A3	CVID con células T normales desde el punto de vista funcional (incluyendo deficiencias de CD19, CD20, CD21, CD80, ICOS, TACI o BAFFR)	Hipogammaglobulinemia, deficiencia de anticuerpos, comúnmente acompañada de defectos en el cambio de isotipo.	Efectiva
B1	CVID con complicaciones (esplenomegalia, formación de granuloma, autoinmunidad, linfoma)	Hipogammaglobulinemia, deficiencia de anticuerpos, cambio de isotipo e hipermutación somática afectados, se suele asociar con defectos en las células T (expresión anormal de CD40L, disminución de la relación CD4/CD8)	Efectiva en la reducción de infecciones pero no en la de formación de granuloma, autoinmunidad o incidencia de malignidad
B2	Timoma con deficiencia inmunológica (Síndrome de Good)	Defectos en células B y T	Efectiva reduciendo las infecciones
B3	XLP con pérdida de células B inducida por EBV	Deficiencia de anticuerpos causada por números reducidos de células B; deficiencia en las células T citotóxicas y células NK	Efectiva en la reducción de infecciones, sin efecto en patología relacionada a EBV
B4	SCID posterior a HSCT sin injerto de células B	Quimera producto de las células T del donante y las células B del receptor	Efectiva
C1	Deficiencia selectiva de anticuerpos	Se ha reportado alteración en el cambio de isotipo; anticuerpos anti-PPS medidos por ELISA no son reflejo de función	Antibióticos profilácticos podrían ser igualmente efectivos

Tabla 7. Indicaciones y beneficios de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas (Continuación).

C2	Síndromes clínica y genéticamente bien caracterizados con deficiencias de anticuerpos variable (WAS, Síndrome de Di George, deficiencia de STAT3, VOD1, DKC, ICF, AT, Síndrome de Netherton)	Respuesta de anticuerpos anormal asociada con otros defectos inmunes; defectos característicos de los síndromes podrían predominar	Parcialmente efectiva; otras estrategias específicas para cada enfermedad son requeridas
D1	CID (mutaciones en PNP, ZAP70 y genes que controlan la expresión del MHC de clases I y II)	Hipogammaglobulinemia, defectos en células B y T	Beneficios limitados, debería considerarse HSCT
D2	Mutaciones hipomórficas en RAG1/2, IL2RG, ADA, RMRP, Artemis y la ADN ligasa IV	Hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia combinada, números normales de células T (pero oligoclonales), números bajos de células B (Síndrome de Omenn)	Beneficios limitados, se indica HSCT
D3	SCID	Deficiencia severa de células B y T, linfopenia	Beneficio temporal limitado mientras se espera y durante la HSCT
E1	Deficiencias de complemento (C3, C4 y C5-9), deficiencia de properdina.	Se ha descrito una respuesta anormal de anticuerpos	Podría ser beneficiosa; otras estrategias profilácticas incluyen hiperinmunización, antibióticos profilácticos
E2	Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia con infecciones recurrentes severas	Hipogammaglobulinemia, generalmente hay una producción normal de anticuerpos	No está indicado excepto si se ha demuestra que la producción de anticuerpos está temporalmente deficiente
E3	Deficiencia de subclases de IgG	≥1 subclase de IgG afectada	Está indicado únicamente si se ha demostrado una deficiencia significativa de anticuerpos
F	Hipogammaglobulinemia asintomática y respuesta normal de anticuerpos; deficiencia selectiva de inmunoglobulinas	Números normales de células B y T, respuesta normal de anticuerpos, deficiencia selectiva de IgM, IgA e IgG.	No está indicado el reemplazo de inmunoglobulinas

La terapia de reemplazo con IVIG/SCIG (Inmunoglobulinas por vía Intravenosa/Inmunoglobulinas por vía Subcutánea) es efectiva en entidades cuya puntuación sea A y en la mayoría de las que tengan puntuación B. Las entidades con puntajes como C y D podría proporcionar beneficios limitados y de las que tienen como puntuación E y F no deberían esperarse beneficios del reemplazo de inmunoglobulinas. ADA: Adenosin deaminasa, AID: Citocina deaminasa inducida por activación, AR: Autosómico recesivo, AT: Ataxia Telangiectasia, CID: Inmunodeficiencia combinada, DKC: Disqueratosis congénita, HIGM: Síndrome de Hiper IgM, HSCT: Trasplante de células madres hematopoyéticas, ICF: Inmunodeficiencia con inestabilidad centromérica y anomalías faciales, ICOS: co-estimulador inducible, PNP: Fosforilasa del nucleósido purina, PPS: Polisacárido neumocócico, SCID: Inmunodeficiencia combinada severa, UNG: uracil N-glicosilasa, VOD1: enfermedad hepática veno-oclusiva acompañada de inmunodeficiencia. Adaptado de (74)

tratamiento de las IDP, estos son: el reemplazo de la enzima ADA (75), de la cadena γ c, de WASP y gp91phox en la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X (76). Sin embargo, su uso en otro defectos como el caso del síndrome de Wiskott–Aldrich no ha sido exitoso y requiere de más ensayos tanto in vitro como in vivo (77). Otra estrategia futura y aún en experimentación, es el uso de células progenitoras pluripotenciales inducidas (CPPI), campo en desarrollo y con posibles usos terapéuticos para corregir estos defectos del sistema inmune (14). El estudio de las CPPI, fue iniciado por Takahashi y

Yamanaka en el 2006, quienes lograron generar células progenitoras pluripotenciales a partir de fibroblastos adultos aislados de la cola de ratón (78). El inconveniente de estas células y que aún no ha sido resuelto, es que su inducción depende del uso de vectores y de la manipulación de protooncogenes, por lo que es aún considerado inseguro para utilizarse en terapias para corregir defectos genéticos pues implican el riesgo de inducir la formación de neoplasias de células germinales (14).

Referencias

- Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nat Immunol* 2004, 5: 23-30. [\[PubMed\]](#)
- Marodi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol* 2007, 7: 851-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Notarangelo LD, Ochs HD, Puck JM, Roifman CM, Seger R, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011, 2: 54. [\[PubMed\]](#)
- Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131: 314-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007, 27(5):497-502. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Cassimos DC, Liatsis M, Stogiannidou A, Kanariou MG. Children with frequent infections: a proposal for a stepwise assessment and investigation of the immune system. *Pediatr Allergy Immunol* 2010, 21: 463-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Masuda H, Asahara T. Clonogenic assay of endothelial progenitor cells. *Trends Cardiovasc Med* 2013, 23: 99-103. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Samokhvalov IM. Deconvoluting the ontogeny of hematopoietic stem cells. *Cell Mol Life Sci* 2013. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Asahara T, Kawamoto A, Masuda H. Concise review: Circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells* 2011, 29:1650-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Seita J, Weissman IL. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2010, 2: 640-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Guan JL, Simon AK, Prescott M, Menendez JA, Liu F, Wang F, Wang C, Wolvetang E, Vazquez-Martin A, Zhang J: Autophagy in stem cells. *Autophagy* 2013, 9: 830-49. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Pannicke U, Hönig M, Hess I, Friesen C, Holzmann K, Rump EM, Barth TF, Rojewski MT, Schulz A, Boehm T, Friedrich W, Schwarz K. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet* 2009, 41: 101-5. [\[PubMed\]](#)
- Henderson LA, Frugoni F, Hopkins G, Al-Herz W, Weinacht K, Comeau AM, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pai SY. First reported case of Omenn syndrome in a patient with reticular dysgenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131: 1227-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Mikkers H, Pike-Overzet K, Staal FJ. Induced pluripotent stem cells and severe combined immunodeficiency: merely disease modeling or potentially a novel cure? *Pediatr Res* 2012, 71(4 Pt 2): 427-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Nicholas S, Krance RA, Hanson IC, Chinen J, Mamlok RJ, Roifman CM, Shearer WT. Early versus delayed diagnosis of SCID: triumph versus tragedy. *Clin Immunol* 2011, 139: 360-62. [\[PubMed\]](#)
- Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency. *Blood* 2009, 114: 3524-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Morgan NV, Goddard S, Cardno TS, McDonald D, Rahman F, Barge D, Ciupek A, Straatman-Iwanowska A, Pasha S, Guckian M, Anderson G, Huissoon A, Cant A, Tate WP, Hambleton S, Maher ER. Mutation in the TCRalpha subunit constant gene (TRAC) leads to a human immunodeficiency disorder characterized by a lack of TCRalphabeta+ T cells. *J Clin Invest* 2011, 121: 695-702. [\[PubMed\]](#)
- Crequer A, Troeger A, Patin E, Ma CS, Picard C, Pedergrana V, Fieschi C, Lim A, Abhyankar A, Gineau L, Mueller-Fleckenstein I, Schmidt M, Taieb A, Krueger J, Abel L, Tangye SG, Orth G, Williams DA, Casanova JL, Jouanguy E. Human RHOH deficiency causes T cell defects and susceptibility to EV-HPV infections. *J Clin Invest* 2012, 122: 3239-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Hauck F, Randriampita C, Martin E, Gerart S, Lambert N, Lim A, Soulier J, Maciorowski Z, Touzot F, Moshous D, Quartier P, Heritier S, Blanche S, Rieux-Laucat F, Brousse N, Callebaut I, Veillette A, Hivroz C, Fischer A, Latour S, Picard C. Primary T-cell immunodeficiency with immunodysregulation caused by autosomal recessive LCK deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130: 1144-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Niehues T, Perez-Becker R, Schuetz C. More than just SCID--the phenotypic range of combined immunodeficiencies associated with mutations in the recombination activating genes (RAG) 1 and 2. *Clin Immunol* 2010, 135:183-92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Cunningham-Rundles C, Ponda PP. Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol* 2005, 5: 880-92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Shrestha D, Szollosi J, Jenei A. Bare lymphocyte syndrome: an opportunity to discover our immune system. *Immunol Lett* 2012, 141: 147-57. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Bruton OC: Agammaglobulinemia (congenital absence of gamma globulin); report of a case. *Med Ann Dist Columbia* 1953, 22:648-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Conley ME, Dobbs AK, Quintana AM, Bosompem A, Wang YD, Coustan-Smith E, Smith AM, Perez EE, Murray PJ. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85alpha subunit of PI3K. *J Exp Med* 2012, 209: 463-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 519-33. [\[PubMed\]](#)
- Horwitz M, Benson KF, Person RE, Arikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 1999, 23: 433-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van Den Oord JJ, Verhoef GE,

- Boogaerts MA, Fryns JP, You D, Rosen MK, Vandenberghe P. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet* 2001, 27:313-17. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Blom B, Spits H. Development of human lymphoid cells. *Annu Rev Immunol* 2006, 24:287-320. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. van Zelm MC, Reisel I, van der Burg M, Castañó D, van Noesel CJ, van Tol MJ, Woellner C, Grimbacher B, Patiño PJ, van Dongen JJ, Franco JL. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006, 354: 1901-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Erdos M, Durandy A, Marodi L. Genetically acquired class-switch recombination defects: the multi-faced hyper-IgM syndrome. *Immunol Lett* 2005, 97:1-6. [\[PubMed\]](#)
31. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghoniaim A, Soresina AR, Loubser M, Avanzini MA, Marconi M, Badolato R, Ugazio AG, Levy Y, Catalan N, Durandy A, Tbakhi A, Notarangelo LD, Plebani A. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98: 12614-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Muramatsu M, Sankaranand VS, Anant S, Sugai M, Kinoshita K, Davidson NO, Honjo T. Specific expression of activation-induced cytidine deaminase (AID), a novel member of the RNA-editing deaminase family in germinal center B cells. *J Biol Chem* 1999, 274:18470-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Bossaller L, Burger J, Draeger R, Grimbacher B, Knoth R, Plebani A, Durandy A, Baumann U, Schlesier M, Welcher AA, Peter HH, Warnatz K. ICOS deficiency is associated with a severe reduction of CXCR5+CD4 germinal center Th cells. *J Immunol* 2006, 177: 4927-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012, 119: 1650-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Sekine H, Ferreira RC, Pan-Hammarström G, Graham RR, Ziemba B, de Vries SS, Liu J, Hippen K, Koeuth T, Ortmann W, Iwahori A, Elliott MK, Offer S, Skon C, Du L, Novitzke J, Lee AT, Zhao N, Tompkins JD, Altshuler D, Gregersen PK, Cunningham-Rundles C, Harris RS, Her C, Nelson DL, Hammarström L, Glikson GS, Behrens TW. Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104: 7193-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005, 203:244-250. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Mogens TH. STAT3 and the Hyper-IgE syndrome: Clinical presentation, genetic origin, pathogenesis, novel findings and remaining uncertainties. *JAKSTAT* 2013, 2:e23435. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, Kawamura N, Ariga T, Pasic S, Stojkovic O, Metin A, Karasuyama H. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007, 448: 1058-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Lanzi G, Moratto D, Vairo D, Masneri S, Delmonte O, Paganini T, Parolini S, Tabellini G, Mazza C, Savoldi G, Montin D, Martino S, Tovo P, Pessach IM, Massaad MJ, Ramesh N, Porta F, Plebani A, Notarangelo LD, Geha RS, Giliani S. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012, 209: 29-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, Matthews HF, Davis J, Turner ML, Uzel G, Holland SM, Su HC. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 2009, 361: 2046-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Bousfiha A, Picard C, Boisson-Dupuis S, Zhang SY, Bustamante J, Puel A, Jouanguy E, Aïfal F, El-Baghdadi J, Abel L, Casanova JL. Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections. *Clin Immunol* 2010, 135: 204-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Picard C, Fieschi C, Altare F, Al-Jumaa S, Al-Hajjar S, Feinberg J, Dupuis S, Soudais C, Al-Mohsen IZ, Génin E, Lammas D, Kumararatne DS, Leclerc T, Raffii A, Frayha H, Murugasu B, Wah LB, Sinniah R, Loubser M, Okamoto E, Al-Ghoniaim A, Tufenkeji H, Abel L, Casanova JL. Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. *Am J Hum Genet* 2002, 70: 336-48. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Altare F, Durandy A, Lammas D, Emile JF, Lamhamedi S, Le Deist F, Drysdale P, Jouanguy E, Döffinger R, Bernardaud F, Jeppsson O, Gollob JA, Meinel E, Segal AW, Fischer A, Kumararatne D, Casanova JL. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 1998, 280: 1432-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, Fortin A, Haniffa M, Ceron-Gutierrez L, Bacon CM, Menon G, Trouillet C, McDonald D, Carey P, Ginhoux F, Alsina L, Zumwalt TJ, Kong XF, Kumararatne D, Butler K, Hubeau M, Feinberg J, Al-Muhesen S, Cant A, Abel L, Chaussabel D, Doffinger R, Talesnik E, Grumach A, Duarte A, Abarca K, Moraes-Vasconcelos D, Burk D, Berghuis A, Geissmann F, Collin M, Casanova JL, Gros P. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 2011, 365: 127-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. de Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, Cobat A, Ghandil P, Chrabieh M, Feinberg J, von Bernuth H, Samarina A, Janniére L, Fieschi C, Stéphan JL, Boileau C, Lyonnet S, Jondeau G, Cormier-Daire V, Le Merrer M, Hoarau C, Lebranchu Y, Lortholary O, Chandresris MO, Tron F, Gambineri E, Bianchi L, Rodriguez-Gallego C, Zitnik SE, Vasconcelos J, Guedes M, Vitor AB, Marodi L, Chapel H, Reid B, Roifman C, Nadal D, Reichenbach J, Caragol I, Garty BZ, Dogu F, Camcioglu Y, Gülle S, Sanal O, Fischer A, Abel L, Stockinger B, Picard C, Casanova JL. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med* 2008, 205:1543-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Filipe-Santos O, Bustamante J, Haverkamp MH, Vinolo E, Ku CL, Puel A, Frucht DM, Christel K, von Bernuth H, Jouanguy E, Feinberg J, Durandy A, Senechal B, Chappier A, Vogt G, de Beaucoudrey L, Fieschi C, Picard C, Garfa M, Chemli J, Bejaoui M, Tsolia MN, Kutukculer N, Plebani A, Notarangelo L, Bodemer C, Geissmann F, Israël A, Véron M, Knackstedt M, Barbouche R, Abel L, Magdorf K, Gendrel D, Agou F, Holland SM, Casanova JL. X-linked susceptibility to mycobacteria is caused by mutations in NEMO impairing CD40-dependent IL-12 production. *J Exp Med* 2006, 203: 1745-59. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Ku CL, von Bernuth H, Picard C, Zhang SY, Chang HH, Yang K, Chrabieh M, Issekutz AC, Cunningham CK, Gallin J, Holland SM, Roifman C, Ehl S, Smart J, Tang M, Barrat FJ, Levy O, McDonald D, Day-Good NK, Miller R, Takada H, Hara T, Al-Hajjar S, Al-Ghoniaim A, Speert D, Sanlaville D, Li X, Geissmann F, Vivier E, Marodi L, Garty BZ, Chapel H, Rodriguez-Gallego C, Bossuyt X, Abel L, Puel A, Casanova JL. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 2007, 204:2407-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. von Bernuth H, Picard C, Jin Z, Pankla R, Xiao H, Ku CL, Chrabieh M, Mustapha IB, Ghandil P, Camcioglu Y, Vasconcelos J, Sirvent N, Guedes M, Vitor AB, Herrero-Mata MJ, Aróstegui JJ, Rodrigo C, Alsina L, Ruiz-Ortiz E, Juan M, Fortuny C, Yagüe J, Antón J, Pascal M, Chang HH, Janniere L, Rose Y, Garty BZ, Chapel H, Issekutz A, Marodi L, Rodriguez-Gallego C, Banchereau J, Abel L, Li X, Chaussabel D, Puel A, Casanova JL. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science* 2008, 321: 691-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Roy S, Knox K, Segal S, Griffiths D, Moore CE, Welsh KI, Smarason A, Day NP, McPheat WL, Crook DW, Hill AV; Oxford Pneumococcal Surveillance Group. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet* 2002, 359: 1569-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
50. Montes-Berrueta D, Ramirez L, Salmen S, Berrueta L: Fas and FasL expression in leukocytes from chronic granulomatous disease patients. *Invest Clin* 2012, 53:157-67. [\[PubMed\]](#)
51. Noack D, Rae J, Cross AR, Munoz J, Salmen S, Mendoza JA, Rossi N, Curnutte JT, Heyworth PG: Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by novel mutations in NCF-2, the gene encoding the p67-phox component of phagocyte NADPH oxidase. *Hum Genet* 1999, 105:460-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Salmen S, Berrueta L, Heyworth P, Borges L, Hernandez M, Munoz J: The NADPH-oxidase complex in chronic granulomatous disease: preliminary description of a cluster in Merida-Venezuela. *Invest Clin* 1999, 40: 277-300. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
53. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013, 27:89-99 [\[PubMed\]](#)

54. Gardiner GJ, Deffit SN, McLetchie S, Perez L, Walline CC, Blum JS. A Role for NADPH Oxidase in Antigen Presentation. *Front Immunol* 2013, 4:295. [\[PubMed\]](#)
55. Salmen S, Corte D, Goncalves L, Barboza L, Montes H, Calderon A, Berrueta L: CD40/CD40L expression in leukocytes from chronic granulomatous disease patients. *APMIS* 2007, 115: 939-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte adhesion deficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013, 27:101-16 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
57. Chae KM, Ertle JO, Tharp MD. B-cell lymphoma in a patient with WHIM syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44:124-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, Montoya LS, Orth G, Favre M: Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet* 2002, 32: 579-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130:1030-48. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, Wulffraat N, Bianchi D, Fischer A, Le Deist F, de Saint Basile G. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000, 25:173-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Clark R, Griffiths GM. Lytic granules, secretory lysosomes and disease. *Curr Opin Immunol* 2003, 15: 516-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Bjorses P, Aaltonen J, Horelli-Kuitunen N, Yaspo ML, Peltonen L. Gene defect behind APECED: a new clue to autoimmunity. *Hum Mol Genet* 1998, 7: 1547-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
63. Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, Halonen M, Moro A, Kampe O, Eskelin P, Pelto-Huikko M, Peltonen L. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. *Hum Mol Genet* 2002, 11: 397-409. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Liston A, Lesage S, Wilson J, Peltonen L, Goodnow CC. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat Immunol* 2003, 4: 350-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
65. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003, 15:430-5. [\[PubMed\]](#)
66. Bonilla FA, Geha RS: 2. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117 (2 Suppl Mini-Primer):S435-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
67. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125 (2 Suppl 2): S182-194. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS: Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci*, 1285:26-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
69. Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111(2 Suppl):S702-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
70. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012, 30: 249-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
71. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 2010, 149: 167-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
72. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009, 155:147-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
73. Freeman AF, Holland SM: Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009, 9: 525-30. [\[PubMed\]](#)
74. Gelfand EW, Ochs HD, Shearer WT. Controversies in IgG replacement therapy in patients with antibody deficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131: 1001-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
75. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, Benninghoff U, Cassani B, Callegaro L, Scaramuzza S, Andolfi G, Mirolo M, Brigida I, Tabucchi A, Carlucci F, Eibl M, Aker M, Slavin S, Al-Mousa H, Al Ghonaium A, Ferster A, Duppenhaller A, Notarangelo L, Wintergerst U, Buckley RH, Bregni M, Marktel S, Valsecchi MG, Rossi P, Ciceri F, Miniero R, Bordignon C, Roncarolo MG. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009, 360:447-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
76. Mukherjee S, Thrasher AJ: Gene therapy for PIDs: progress, pitfalls and prospects. *Gene* 2013, 525:174-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. Persons DA, Baum C. Solving the problem of gamma-retroviral vectors containing long terminal repeats. *Mol Ther* 2011, 19:229-231. [\[PubMed\]](#)
78. Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006, 126(4):663-676. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Salmen S, Bahsas-Zaky R, Silva-Gutierrez N, Barboza L, Terán-Ángel G, Berrueta L, Contreras-Cardone R, Cantor-García A, Silva F, Guzman-Escalona Y, Roza A. Inmunodeficiencias primarias: inmunopatogenia, infecciones asociadas y estrategias terapéuticas *Avan Biomed* 2013; Supl 1: 4-25

Células progenitoras pluripotenciales: Características y compartimientos especializados de residencia

(Pluripotent stem cells: Characteristics and specialized compartments of residence)

Siham Salmen[§]✉, Nubia Silva-Gutierrez[§], Rima Bahsas-Zaky[§], Guillermo Terán-Angel[§], Luisa Barboza[§], Karla Padrón[‡], Lisbeth Berrueta[§], Daniela Olávez[‡], Edivigis Solórzano[‡], Ali Calderón[§], Juan Camilo Valencia-Molina[§], Mabel Soto-Parra[§], Ingrid Volcanes[§], Eddy Alexandra Paredes[§], Miguel Rondon[§].

[§]Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. [‡]Grupo de Investigaciones Biopatológicas, Laboratorio Integrado de Biología Molecular y Celular, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

[REVISIÓN]

Recibido: 30 de Agosto de 2013. Aceptado: 5 de Octubre de 2013.

Resumen

Las células progenitoras son una población diversa caracterizada por mediar el recambio y renovación constante de los diferentes tejidos del cuerpo, de hecho han sido aisladas de diferentes compartimientos tisulares llamados nichos. Su estudio ha permitido entender su comportamiento e interrelación con los elementos de su entorno y eventos que controlan su capacidad de autorenovación, diferenciación y quiescencia; despertando el interés de muchos grupos de investigación a fin de proponer nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de múltiples patologías crónicas.

Palabras clave

Células progenitoras, células progenitoras hematopoyéticas, células progenitoras mesenquimáticas, nichos.

Abstract

Stem cells are a diverse population characterized to promote renewal of the different tissues; in fact they have been isolated from different compartments in the body named niches. Their study has allowed understanding their behavior and interaction with the elements of their environment and events that control self-renewal capacity, differentiation and quiescence, taken the interest of several research groups to propose new therapeutic strategies to management of chronic diseases.

Keywords

Stem cells, hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, niche.

Introducción

El término "stem cell" o células progenitoras (CPs) fue propuesto por primera vez por Till y McCulloch, considerados pioneros en la implementación de las terapias de regeneración de células sanguíneas y trasplante de médula ósea; a partir de estos estudios, este campo se ha extendido hacia el remodelamiento de múltiples órganos y tejidos. Las CPs son una población diversa, que preservan su capacidad de generar desde diferentes linajes celulares hasta tejidos completos, y dependiendo de su potencial de diversificación, se pueden clasificar en: totipotenciales, pluripotenciales,

multipotenciales, oligopotenciales y unipotenciales (ver figura 1). Una clasificación más general de las CPs, según la localización durante el desarrollo del individuo y la potencialidad de diversificación es: 1) CPs embrionarias, que se generan durante la embriogénesis, son pluripotenciales, capaces de autorenovarse y pueden generar todos los linajes celulares de todos los tejidos de un organismo adulto y 2) CPs somáticas, que a pesar de originarse durante el desarrollo embrionario y mantener la capacidad de autorenovación, su pluripotencialidad es reducida, es decir sólo pueden generar un número limitado de tipos celulares. Estas CPs son las que participan

principalmente en la regeneración y formación de los tejidos en el adulto (1).

Muchas de estas células han sido aisladas y caracterizadas, así como también se ha logrado manipular o condicionar su maduración, lo que ha permitido abrir un campo importante en la medicina regenerativa, en la reparación de tejidos que han sufrido daño irreversible, e incluso en la industria de alimentos donde se ha propuesto el cultivo in vitro de carne para consumo (2). Una de las CPs más estudiadas y mejor caracterizadas son las células progenitoras hematopoyéticas (CPHs), ya que fueron las primeras células madre adultas utilizadas con éxito para el tratamiento de pacientes con patologías asociadas con disfunción del sistema inmune.

Debido a la facilidad de obtención de las CPHs en la etapa postnatal y adulta del individuo, se ha podido avanzar en el estudio de los procesos involucrados en la autorenovación, proliferación y diferenciación, así como también la manipulación y condicionamiento hacia la maduración (3), lo que ha permitido abrir un campo importante en la medicina regenerativa para la reparación de tejidos que han

sufrido daño irreversible, e incluso en la industria de alimentos donde se ha propuesto el cultivo in vitro de carne para consumo (5).

Las CPs se alojan en compartimientos especializados, identificados en diferentes órganos y tejidos del organismo adulto, dentro de los que se destacan: el tejido muscular, cardíaco, sistema nervioso, páncreas, pulmón, médula ósea, tejido mamario, cavidad bucal, piel e intestino (4), e incluso se han identificado células progenitoras en el tejido neoplásico (5). Su ubicación en estos compartimientos permite el suministro y renovación constante de células maduras funcionalmente competentes, preservando así la integridad de los diferentes órganos y tejidos del cuerpo. Dentro de estos compartimientos conocidos como nichos, las CPs son estrechamente reguladas por un conjunto de señales intrínsecas y extrínsecas muy complejas, que mantienen su viabilidad, indiferenciación, autorenovación y función; muchas de estas señales hasta ahora no han sido del todo dilucidadas, por ello numerosos grupos se han interesado en estudiar y conocer la interrelación con las CPs presentes en los nichos, entender su biología y

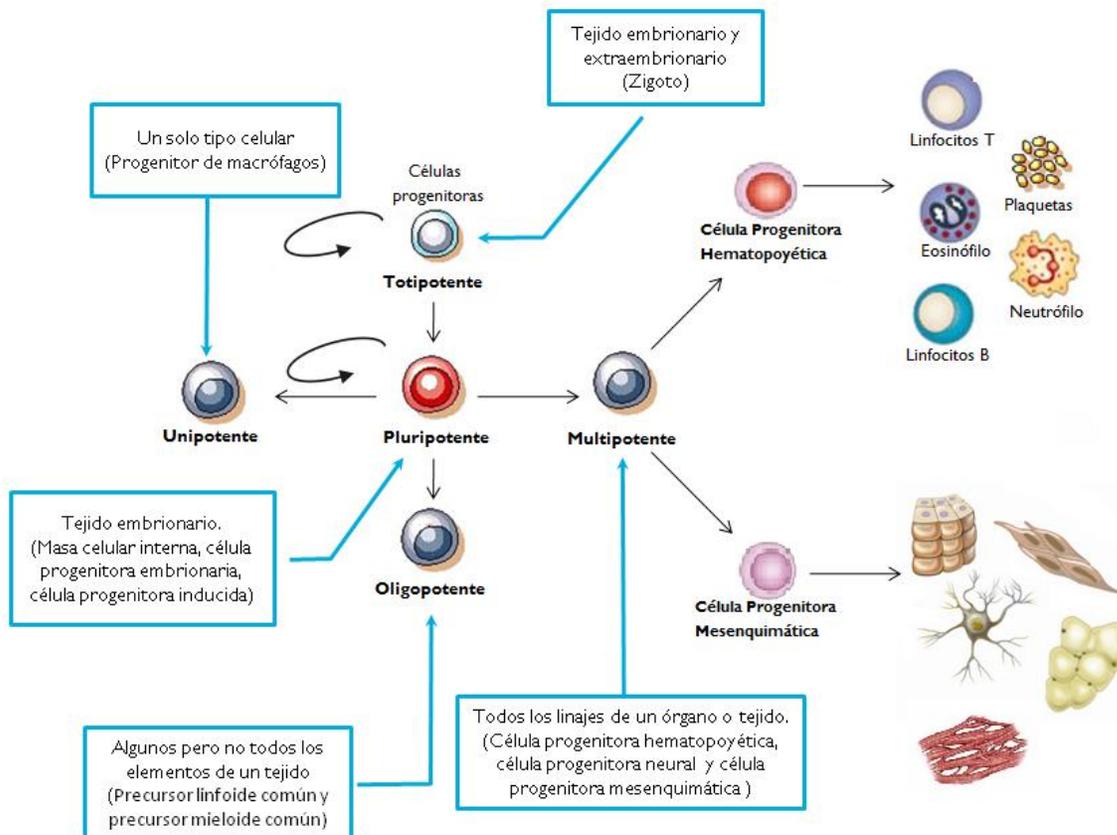


Figura 1. Potencialidades de las células progenitoras (CPs). Muestra los diferentes grupos celulares y su potencialidad para generar los diferentes linajes celulares

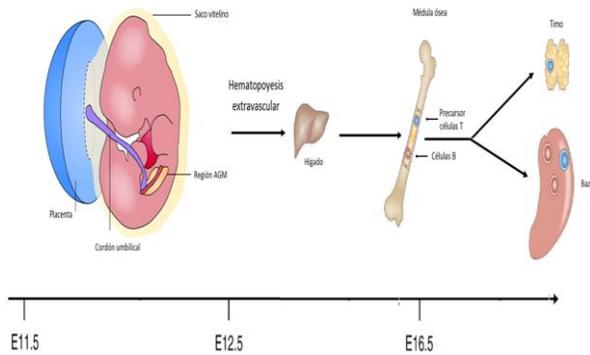


Figura 2. Desarrollo embrionario hematopoyético. Nichos donde se desarrollan las células embrionarias hematopoyéticas; después de la hematopoyesis extravascular y la expansión en el hígado fetal, las células progenitoras hematopoyéticas (CPHs) colonizan la médula ósea. En la edad adulta, el timo y el bazo son colonizados por progenitores de la médula ósea.

poder modularlas para su aplicación con fines terapéuticos y farmacéuticos (6). Tal y como se mencionó anteriormente, se han descrito CPs en

diferentes órganos y tejidos del cuerpo, en esta revisión nos enfocaremos en dos de las poblaciones mejor estudiadas y caracterizadas: las células progenitoras hematopoyéticas y las células progenitoras mesenquimáticas, sus características, nichos y usos potenciales en el campo biomédico.

“Stem cell hematopoyética” o células progenitoras hematopoyéticas (CPHs)

Las CPHs se originan en el endotelio vascular, estructuras responsables de generar no sólo a las células progenitoras hematopoyéticas, sino también a las no hematopoyéticas (7). Durante el desarrollo embrionario las CPHs pasan por un proceso de relocalización, inicialmente se originan en el saco vitelino alrededor de la quinta semana de gestación (ver figura 2), formando un sistema hematopoyético primitivo, luego continúan en la región de la aorta-gónada-mesonefro (AGM), proximal a la arteria umbilical y vitelina; alrededor de la novena semana de

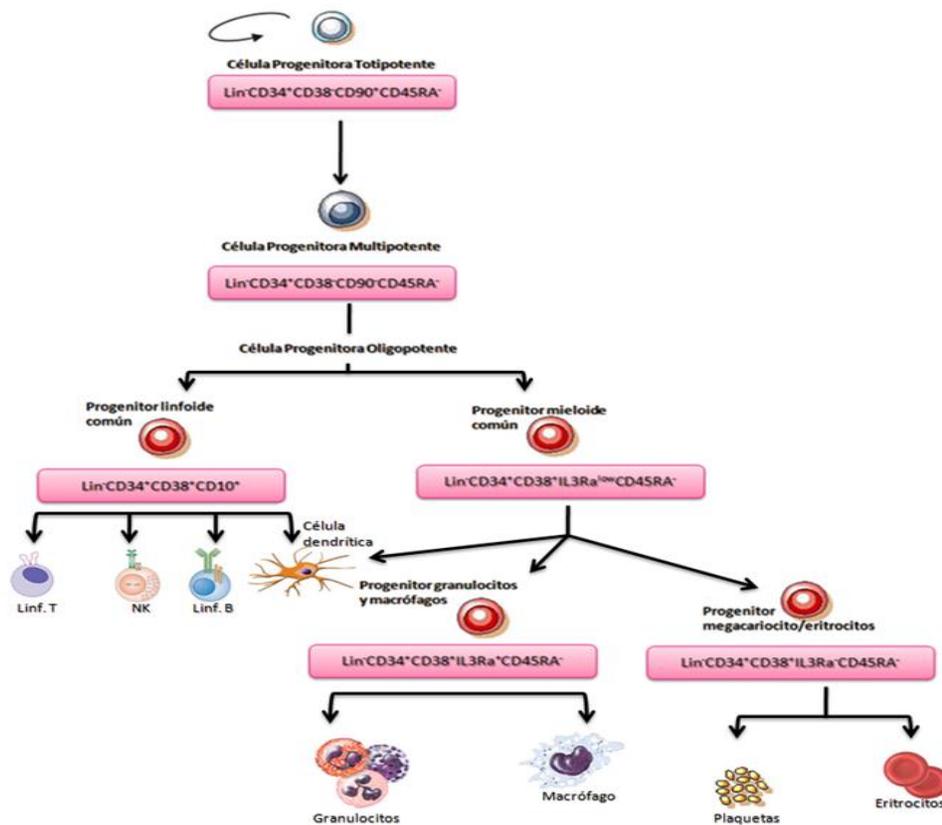


Figura 3. Jerarquía de linaje hematopoyético humano. Las células progenitoras hematopoyéticas (CPHs) en la parte superior de la jerarquía con la capacidad de autorenovación y el potencial de dar lugar a todos los tipos de células hematopoyéticas. Durante la diferenciación las CPHs primero pierden la capacidad de autorenovación, posteriormente pierden la totipotencialidad ya que se comprometen a convertirse en una célula funcional madura de un cierto linaje. Durante estos procesos la expresión de moléculas de superficie va cambiando generando poblaciones con diferentes fenotipos.

desarrollo embrionario, se da un proceso de hematopoyesis extravascular en el hígado fetal y finalmente la médula ósea (MO) (8; 9). Las CPHs son multipotentes, es decir, tienen la capacidad de dar origen a múltiples linajes celulares, como los que constituyen el tejido sanguíneo (células rojas y megacariocitos precursores de las plaquetas), incluyendo a los elementos de la inmunidad innata y adaptativa (células linfoides y mieloides); se ha estimado que en el adulto se producen más de 1 millón de células por minuto (10). Estas células muestran autorenovación o capacidad de dar origen a nuevas CPHs con características de células indiferenciadas (1).

Nichos en la médula ósea

Las CPHs se alojan en compartimientos especializados en la médula ósea conocidos como nichos, que pueden ser de dos tipos: los que se encuentran próximos al hueso, conocidos como nichos óseos y los próximos al endotelio perivascular, conocidos como nichos vasculares, conformados por células endoteliales y células progenitoras mesenquimáticas (ver figura 4) (11-14).

Los nichos son estructuras tridimensionales formadas por una red de fibras nerviosas, vasculares y

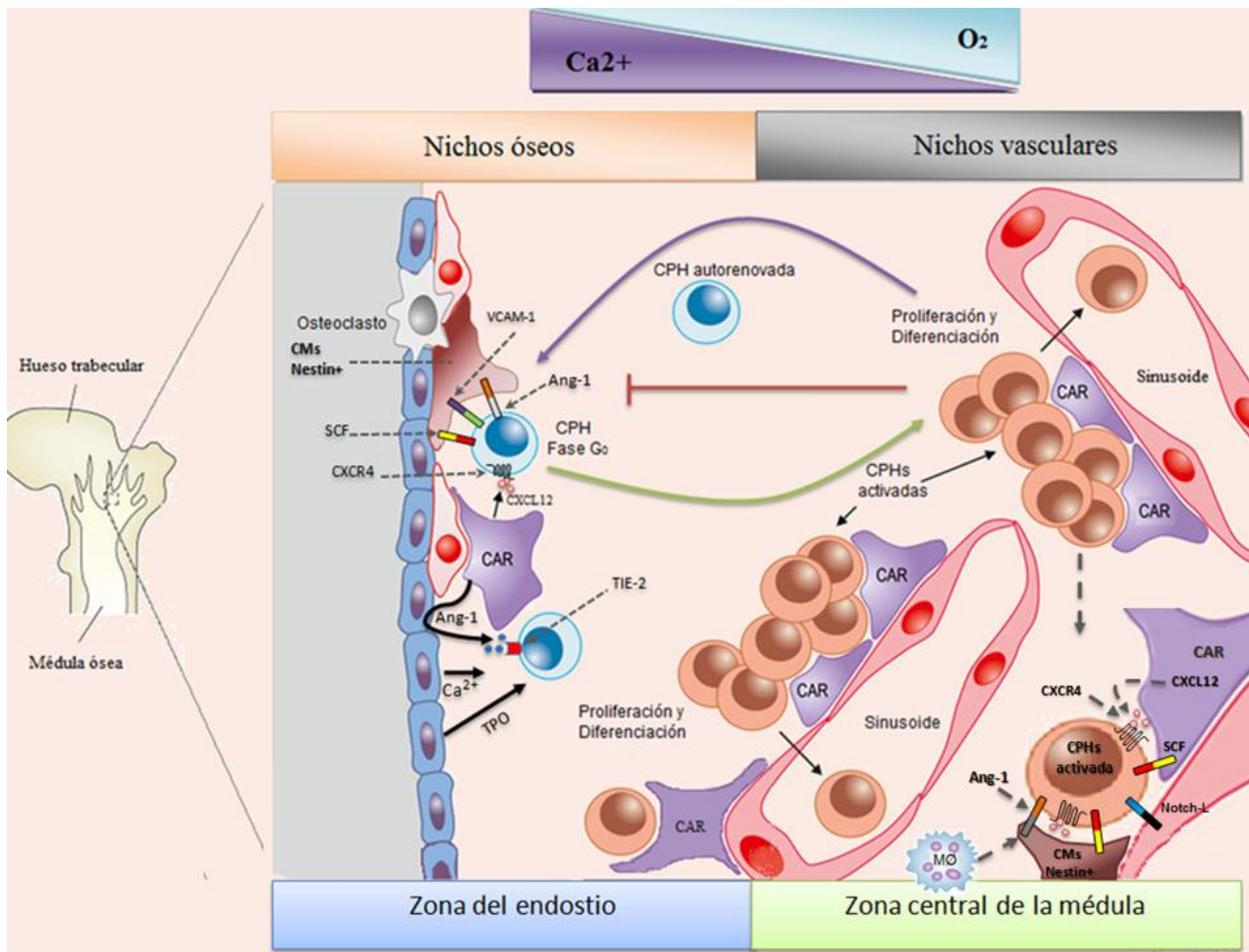


Figura 4. Nichos en la médula ósea. Las subpoblaciones de células progenitoras hematopoyéticas quiescentes y activas coexisten en el mismo microambiente específico denominado "nichos." Estos microambientes mantienen a las CPHs en un equilibrio dinámico entre la autorenovación y diferenciación. En los nichos osteoblásticos las CPHs inactivas (G_0) son fuertemente ancladas a través de las interacciones con moléculas de adhesión, expresadas por las CPHs, las células reticulares (CAR) y células mesenquimáticas del nicho (CMs Nestin+). En los nichos vasculares las CPHs sufren procesos de proliferación y/o diferenciación, dichas moléculas como la N-cadherina, CD44 y diversas integrinas (VLA-4) son un componente importante para el anclaje, así como la angiopoyetina 1 (Ang-1)-TIE2 que inducen latencia y aumenta los niveles de N-cadherina en las CPHs. Los receptores cruciales para el mantenimiento de la latencia que se unen a sus ligandos solubles o unidos a la membrana y producidos por las células del nicho, incluyen a los receptores de la tirosina quinasa KIT y TIE2, el receptor de trombopoyetina (TPO) y el receptor de quimiocina CXC-4 (CXCR4).

celulares que median la remodelación del hueso, y dan sostén y facilita el contacto célula-célula (15). Las CPHs en la médula ósea, son reclutadas a los nichos a través de la presencia en su superficie del receptor de quimiocinas CXCR4, permitiéndole alojarse en compartimientos adosados al endostio de los huesos largos (15), esta atracción selectiva hacia los nichos, es controlada en parte por los macrófagos residentes en estos compartimientos, que en presencia del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), suprimen la producción de osteocalcina e inducen la liberación de CXCL12 (ligando de CXCR4) (16). Además de los macrófagos otras fuentes de CXCL12 son las células reticulares conocidas como CAR y las células Nestin+, que se ubican a nivel perivascular controlando en esta zona el reclutamiento de las CPHs (17) y la adhesión a los nichos (6; 18).

El progenitor endotelial hematopoyético expresa CD34 o ligando de L-selectina, CD133, CD90 y el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR2) (1; 19). Las CPHs adicionalmente, se han sub-clasificado en base a sus características fenotípicas (ver figura 3) como de larga (Lin-CD34⁺CD38⁻CD90⁺) o corta sobrevivida (Lin-CD34⁺CD38⁺), las primeras son las que han mostrado mejor eficacia para reconstituir y repoblar los nichos de la médula ósea (1; 20). Otros marcadores que hablan a favor de su heterogeneidad son c-Kit, Sca-1, y CD150 que definen su capacidad de autorenovación y diferenciación (21; 22).

La importancia del alojamiento en los nichos, es que en estos microambientes, caracterizados por la presencia de células del estroma y del tejido óseo en estrecho contacto con las CPHs, es donde se regulan los procesos de autorenovación, integridad e indiferenciación de las CPHs; las células estromales de médula ósea producen numerosas citoquinas y moléculas de adhesión implicadas en la regulación de la hematopoyesis, las señales que se originan en el nicho, a través de la liberación de estos mediadores solubles y receptores de superficie, pueden inhibir la diferenciación, inducir la división celular, mantener a las células en un estado de quiescencia como mecanismo de protección contra agresiones físico/químicas o evitar la apoptosis (23). Se han descrito varias proteínas relevantes involucradas en estas interacciones, una de ellas es el factor de las "stem cell" (SCF) junto con su ligando c-kit y la trombopoyetina (TPO) junto a su ligando c-Mpl (ver figura 5), en su presencia se sostiene la sobrevivida y proliferación de las CPHs, así como también el control de la autorenovación (24). Además de estos receptores de superficie y ligandos, se ha descrito la participación

de diversas citoquinas en el control y mantenimiento de las CPHs, dentro de estas se resaltan la IL-3, IL-6, IL-11 y el ligando para Flt-3, que actúan de manera sinérgica con SCF y TPO (1), para mediar las funciones anteriormente descritas (6; 18). Recientemente se ha observado la capacidad de las células mesenquimáticas del estroma provenientes de mucosa olfativa humana, de proveer el medio ambiente adecuado para mantener la supervivencia, proliferación y diferenciación de las CPHs humanas en cultivos (25).

La autorenovación está en estrecha relación con el número de divisiones que han sufrido las CPHs (6), se estima que estas células entran en división celular una vez al mes; estos intervalos de reposo o latencia también son regulados en los nichos a través de moléculas esenciales en este proceso, como lo son el factor de crecimiento transformante (TGF β -1), en conjunto con el receptor de la tirosina quinasa Tie2, y su ligando la angiopoyetina-1 (Ang1). Tie2 es indispensable para mantener la reserva de CPHs inmaduras en la médula ósea del adulto, se expresa sobre las células endoteliales y las CPHs, mientras que la Angiopoyetina-1 es expresada en los osteoblastos y en células mesenquimáticas, promoviendo una fuerte adhesión al nicho y manteniendo a las CPHs en fase quiescente (G₀) (26; 27; 28). La Angiopoyetina-1, se ha asociado además con mediar señales a través de las integrinas y la N-cadherin (27; 28).

Otra señal que contribuye con este estado de no división celular es la mediada por TGF- β /Smad, cuyo efecto además inhibe la apoptosis (1; 29), así como la coalescencia de los rafts lipídicos, la modulación de la expresión de receptores de superficie y el incremento de la expresión de inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDKi), como por ejemplo p21 y p57 (30; 31). Uno de los mecanismos propuestos de TGF- β 1 en el control del ciclo celular es mediante la activación de Smad 1, 5, y 8, que a su vez median la activación de señales vía BMP (proteínas morfogénicas ósea), especialmente BMP2 y BMP4, que contribuyen con la regulación negativa del ciclo celular no solo en las CPHs, sino también en otras sub-poblaciones tales como las células progenitoras mesenquimáticas (32).

La inhibición de la entrada al ciclo celular es un evento importante que requiere de la redundancia de señales, es por ello que la presencia de CDKi, también es controlada por la vía fosfatidilinositol 3 quinasa-mTOR (PtdIns3K-mTOR), cruciales para contribuir con la quiescencia; en modelos experimentales asociados con una activación excesiva de mTOR, se evidencia un efecto deletéreo sobre las

CPHs, dando origen incluso a leucemias, asociado con depleción y falla en la repoblación de las CPHs (5). Otra molécula involucrada en la regulación de la autorenovación de las CPHs en el nicho, es la β -catenina, que se encuentra constitutivamente activa mediando así las señales vía Wnt (1). Wnt, de la contracción del inglés Wingless e int, es una proteína secretada cuyo receptor (FZD) perteneciente a la familia de receptores acoplados a la proteína G, que atraviesan 7 veces la membrana, es uno de los reguladores más importantes que controlan el destino de las CPHs, sobrevida y la homeostasis ósea, eventos críticos para el mantenimiento de las células progenitoras hematopoyéticas. Su efecto se ejerce a través de la traslocación nuclear de la β -catenina, liberándose así del complejo formado por la AXIN1 (del inglés axis inhibition protein 1), la glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3b) y la APC (del inglés adenomatous polyposis coli), que en reposo la mantienen secuestrada en el citoplasma, resultando en la activación de los factores de transcripción TCF y LEF-1, seguido de la regulación transcripcional de genes y la sobreexpresión de Wnt (32; 33). Aunque aún las funciones del eje Wnt/ β -catenina es controversial, este se encuentra involucrado en la regulación de la expresión de genes asociados con la diferenciación y autorenovación, así como también con el control de los cambios epigenéticos asociados,

metilación de genes y control de la actividad de la telomerasa (34).

Durante el estado quiescente, se ha evidenciado además que la actividad mitocondrial de las CPHs se reduce, así como también la síntesis proteica, la tasa de acortamiento de los telómeros y otras funciones biológicas. Uno de los sistemas que se activa para tratar de mantener el estado quiescente es la autofagia, mediada por la proteína ATG7, así como también la mitofagia para mantener la función y cantidad de mitocondrias a un nivel mínimo. El control del número y función mitocondrial tiene como objetivo fundamental regular los niveles de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), producto del estrés oxidativo, estos metabolitos por sí solos pueden mediar señales nucleares para inducir la salida de las CPHs de la quiescencia (5; 35; 36). Los ROS generados por la mitocondria difunden al núcleo y activan señales redox-sensibles como por ejemplo ATM quinasa y proteínas de la familia Bcl2, esta última además de propiedades anti-apoptóticas, son un enlace entre la mitocondria y el núcleo y favorecen la sincronización del destino celular (36). La mitofagia además es mayor en las CPHs que se encuentran ubicadas en la cara del endostio, sub-compartimiento del nicho que se caracteriza por mantener un ambiente hipóxico, ya que los niveles de oxígeno relativamente bajos mantienen la actividad mitocondrial a un nivel mínimo

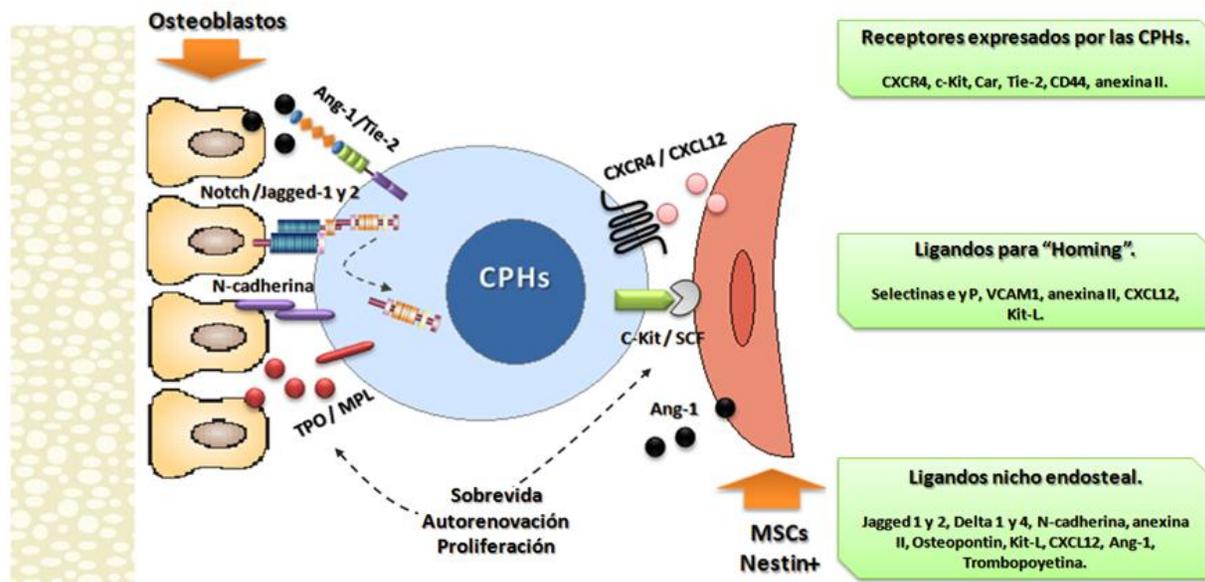


Figura 5. Moléculas involucradas en el "Homing", alojamiento y retención de las CPHs en médula ósea. Interacciones de las CPHs con los osteoblastos y células mesenquimáticas del nicho (CMs Nestin+). Moléculas como La N-cadherina, son un componente importante para el anclaje, así como la angiopoyetina 1 (Ang-1) –Tie2 que inducen latencia y aumenta los niveles de N-cadherina. Los receptores cruciales para el mantenimiento de la latencia que se unen a sus ligandos, solubles o unidos a la membrana y producidos por las células del nicho, incluyen al receptor de trombopoyetina (TPO) y el receptor de quimiocina CXCR4 (CXCR4).

(37; 38).

Existen varias proteínas que se encargan de regular los estados de hipoxia a nivel de los nichos, una de ellas es la recientemente descrita Cripto (factor-1 de crecimiento derivado de teratocarcinoma o TDGF-1), que interactúa con varias proteínas que regulan el crecimiento y diferenciación de las CPHs, como Wnt, TGF- β , GRP78, Notch y con el factor-1 inducible por hipoxia (HIF-1) (37). No todas las CPHs, expresan GRP78 (proteína de membrana miembro de la familia de las proteínas de shock térmico). Las CPHs positivas para GRP78, están más próximos a la zona del endostio, zona donde la concentración de oxígeno es menor y la actividad mitocondrial más baja (37; 39), su importancia radica en que GRP78 interactúa con Cripto, bajo la regulación de HIF-1 α y estimula la ruta glicolítica, crucial en el mantenimiento celular y la actividad mitocondrial durante condiciones de hipoxia (37), este evento es uno de los más importantes en el mantenimiento de las CPHs bajo condiciones de hipoxia a nivel de los nichos (37).

División asimétrica de las CPHs

Otro evento que contribuye con la capacidad de autorenovación, es la propiedad de las CPHs de sufrir división celular asimétrica, de esta manera se mantiene una reserva constante de células inmaduras con la misma potencialidad que la célula madre para generar diferentes linajes, pero también da origen a nuevas poblaciones comisionadas para generar un determinado linaje celular. La división celular asimétrica es controlada por el nicho, una vez que estas células reciben señales inductoras de maduración comienza una polarización en el interior de la célula en división, que se caracteriza por la formación del huso mitótico perpendicular al polo de unión al endostio, la polarización de factores de transcripción y factores inductores de maduración hacia el polo distal al contacto con las células del endostio, mientras que otros factores como el complejo represivo Polycomb (CRP) encargado de metilar y apagar los genes de la maduración, se posicionan más proximal al nicho. De tal forma que aquellas células que van a continuar con el proceso de maduración se desprenden del contacto con el endostio y las que se mantengan próximas al endostio, mantendrán su adhesión al nicho y sus características de células inmaduras (15).

En los últimos años se han identificado una gran variedad de rutas y factores involucrados en la regulación de las funciones de autorenovación y

diferenciación de las CPHs, las rutas Notch, Wnt, Shh (sonic hedgehog) y Smad han sido las más estudiadas. Notch y Wnt pueden actuar sinérgicamente para el mantenimiento de la población de CPHs, mientras que la ruta de señalización Smad actúa aguas abajo de la ruta TGF- β , y parece jugar un papel en la regulación de la diferenciación final de las CPHs (40).

Notch es una proteína transmembrana cuya porción extracelular está constituida por dominios repetidos del factor de crecimiento epidermal (EGF), mientras que en su porción intracelular contiene dominios repetidos similares a ankyrina, señales de localización nuclear y un dominio de trans-activación (41; 42). La activación de Notch (Notch1-4) ocurre una vez que se une a sus ligandos (Delta1, Delta3, Delta4, Jag1 y Jag2), lo que promueve su dimerización y clivaje proteolítico, conduciendo a la liberación del dominio intracelular de Notch (NICD) mediado por la enzima TNF convertidora y presenilín-secretasa/dependiente, para su posterior traslocación e interacción con el complejo Rbpj (recombination signal binding protein for immunoglobulin-J región), también conocido como factor de transcripción CSL, y las diferentes proteínas ortólogas que lo conforman: CBF1, Supresor de Hairless, Lag1 y el co-activador Mam, induciendo la activación de genes relevantes para la fisiología de las CPHs, como la supervivencia, expansión de células madres inducida por Jagged y el mantenimiento del estado indiferenciado de las CPHs (43; 44); durante este proceso dos factores de transcripción "Basic helix-loop-helix" (HLH) Hes y Hey families son inducidos a expresarse (41). La expresión de varios miembros de esta familia HLH dependiente de Notch, están asociados con proliferación, autorenovación, apoptosis y división celular asimétrica de las CPHs (41). Esta capacidad de regular a la familia de genes Hes o Hes-related (Hrt), lo transforma en un posible candidato para usos terapéuticos (41; 45).

Estos eventos están además estrechamente vinculados con cambios epigenéticos que promueven que se apaguen o enciendan genes que condicionan el estado de indiferenciación y quiescencia, asociado con fenómenos de metilación del ADN, marcados por complejos represivos Polycomb (CRP), que son reclutados a secuencias específicas del ADN, para controlar la actividad de metilación/demetilación del ADN y así reprimir genes asociados con la diferenciación (46).

Durante el envejecimiento las CPHs sufren cambios sustanciales, uno de ellos es la reducción de su capacidad de producir células del linaje linfóide, mientras que la producción de células del linaje mielóide es mantenida o incrementada (47), esto

explica en parte el incremento de la frecuencia de leucemias mieloides en la edad adulta. Hasta ahora no se tiene claro la causa de los cambios de esta población durante el envejecimiento, aunque algunos indicios sugieren que existe un incremento en la expresión de CD150 (15) y acumulación de daños del ADN, asociado con la activación de p53 y p16INK4a, este último es un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina, su expresión está en relación inversa con la capacidad de regeneración de CPHs y se asocia con un incremento en la generación de células del linaje mieloides y leucomogénesis (48). Otro evento clave que se ha descrito durante el envejecimiento es la alteración de los nichos, determinado por incapacidad de las células del estroma para sostener a las CPHs, análisis ultra estructural de los nichos indican que las CPHs están más distantes del endostio y con mayor número de protrusiones, asociado con una pérdida en la capacidad de adosarse a las células del estroma (48).

Stem cell mesenquimáticas o células estromales mesenquimáticas multipotentes

En la década de los 60 y 70, Friedenstein y colaboradores aislaron de médula ósea de ratón una población de células de origen fibroblastoide con la propiedad de adherirse al plástico cuando eran cultivadas (49); hace aproximadamente 20 años, Caplan introdujo el término de células progenitoras mesenquimáticas (CPMs) y junto a sus colegas fue el primero en demostrar el aislamiento de estas células de tejido humano con la capacidad de diferenciación hacia células de origen mesodérmico como condrocitos, osteocitos y adipocitos (50; 51). Diez años después fueron finalmente identificadas en la médula ósea del humano (11) y posteriormente se lograron aislar de otros tejidos como la placenta, tejido adiposo, músculo, riñón, páncreas, hígado, cerebro (5; 8), tejido dental (52; 53) y sangre de cordón umbilical. Las CPMs de pulpa dental poseen la potencialidad de autorenovación, crecimiento indefinido y la formación de colonias al igual que las CPMs provenientes de médula ósea, lo que le confiere la capacidad de diferenciarse en diferentes linajes celulares como fibroblastos, adipocitos, y células endoteliales entre otros (3).

Las células progenitoras mesenquimáticas son células multipotentes que constituyen una pequeña porción de la médula ósea, pero también se encuentra presente en tejido fetal y adulto, se caracterizan por expresar moléculas de superficie presentes en las células estromales maduras tales como CD29 (integrina beta 1), la molécula de adhesión CD44

(receptor de hialuronato), involucrada en los procesos de migración y proliferación de las CPMs (54); la glicoproteína relacionada con procesos de angiogénesis y reparación vascular CD105, que además es un componente del complejo del receptor del factor transformante del crecimiento TGF- β , CD73, CD90, CD71 y CD106. La presencia de estos marcadores, junto con la ausencia de marcadores asociados a las células hematopoyéticas como por ejemplo CD34, así como marcadores de monocitos/macrófagos (CD14) y linfocitos (LFA-1, CD11a, CD19), leucocitos (CD45), y células endoteliales (CD31) (11; 55; 56), son algunos de los criterios considerados por la Sociedad Internacional de Terapia Celular para definir a las CPMs humanas (57), otra de las proteínas expresada en las CPMs es Stro-1, que es un antígeno específico para CPMs aisladas de médula ósea, es un marcador temprano vinculado con la capacidad de autorenovación e indiferenciación, que va declinando durante la diferenciación y expansión osteogénica (11; 53; 55). Las CPMs son un grupo diverso de precursores multipotenciales capaces de generar y diferenciarse in vitro en células del linaje mesenquimático que incluyen adipocitos, hueso, músculo y cartílago (ver figura 6) (5), dado su potencial regenerativo, en la actualidad están sometidas a múltiples estudios que implican la regeneración y reparación de tejidos, tal es el caso de su uso en la regeneración de tejido óseo; en pacientes con pseudoartrosis (58).

Las CPMs de diferentes tejidos comparten un perfil de expresión genético común relacionado con el mantenimiento, la proliferación y la diferenciación; sin embargo, el potencial de diferenciación depende del origen del cual son extraídas las células, lo que implica que las CPMs obtenidas de diferentes tejidos tendrán un potencial de diferenciación particular en los cultivos ex vivo (59; 60).

Las CPMs poseen propiedades inmunomoduladoras que le confieren la capacidad de escapar del reconocimiento e incluso inhibir la respuesta inmune tanto in vivo como in vitro. Numerosos estudios han evidenciado la supresión de la proliferación de linfocitos T inducida por aloantígenos, mitógenos o anticuerpos anti CD3 y CD28 (61; 62; 63), efectos que se creen son generados por la interacción célula-célula y la liberación de factores solubles como el IFN- γ (64), así también se ha observado la modulación de la respuesta de células T reguladoras, linfocitos B, células dendríticas y NK (57); sin embargo, los mecanismos que subyacen a los efectos inmunosupresores de las CPMs no son del todo claros, aunque se cree que la expresión constitutiva de niveles bajos de complejo mayor de

histocompatibilidad tipo I (MHC-I), así como la ausencia de MHC-II (65) y moléculas co-estimuladoras como CD80 o CD40 (66) en la superficie celular podrían ser uno de los muchos factores involucrados.

Ontogenia de las CPMs

El origen de las CPMs es controversial, ya que aún no existe consenso si estas células se originan de un precursor en la médula ósea o si provienen de otro tejido (11). Algunos autores sugieren que las CPMs tienen un desarrollo embrionario paralelo al de las CPHs, evidenciado por la presencia de CPMs en la región aorta-gónada-mesonefro (AGM) en embriones de ratón durante las etapas tempranas de desarrollo (67). Otras evidencias indican que durante la embriogénesis temprana estas células se originan del mesodermo, a partir de las células neuroepiteliales Sox1 (+), pero posterior al nacimiento tienen un origen diferente (68), se cree que provienen del estroma de la

médula ósea y son conocidas como CPM del estroma multipotentes o células progenitoras estromales (69). La mesenquimopoyesis o mesengénesis, se caracteriza por la presencia de CPMs primitivas ubicadas en un tejido, probablemente en médula ósea, que dan origen a progenitores con características apropiadas a los diferentes órganos/tejidos y con capacidad de alojamiento diferencial en cada uno de ellos (70; 71). Los nichos de alojamiento de estas células son conocidos como nichos estromales; al igual que las CPHs, las células mesenquimáticas residentes en los nichos sufren división celular asimétrica, con el huso mitótico perpendicular al contacto con elementos del nicho, lo que permite que una de las células hijas permanezca adosada (autorenovación), mientras que la otra hija distal al contacto, continua con el programa de diferenciación celular, durante este proceso las células segregan de manera asimétrica proteínas, ARN, ADN y organelas (69).

Estudios recientes indican que las CPM, las CPHs y células progenitoras del endotelio (CPE),

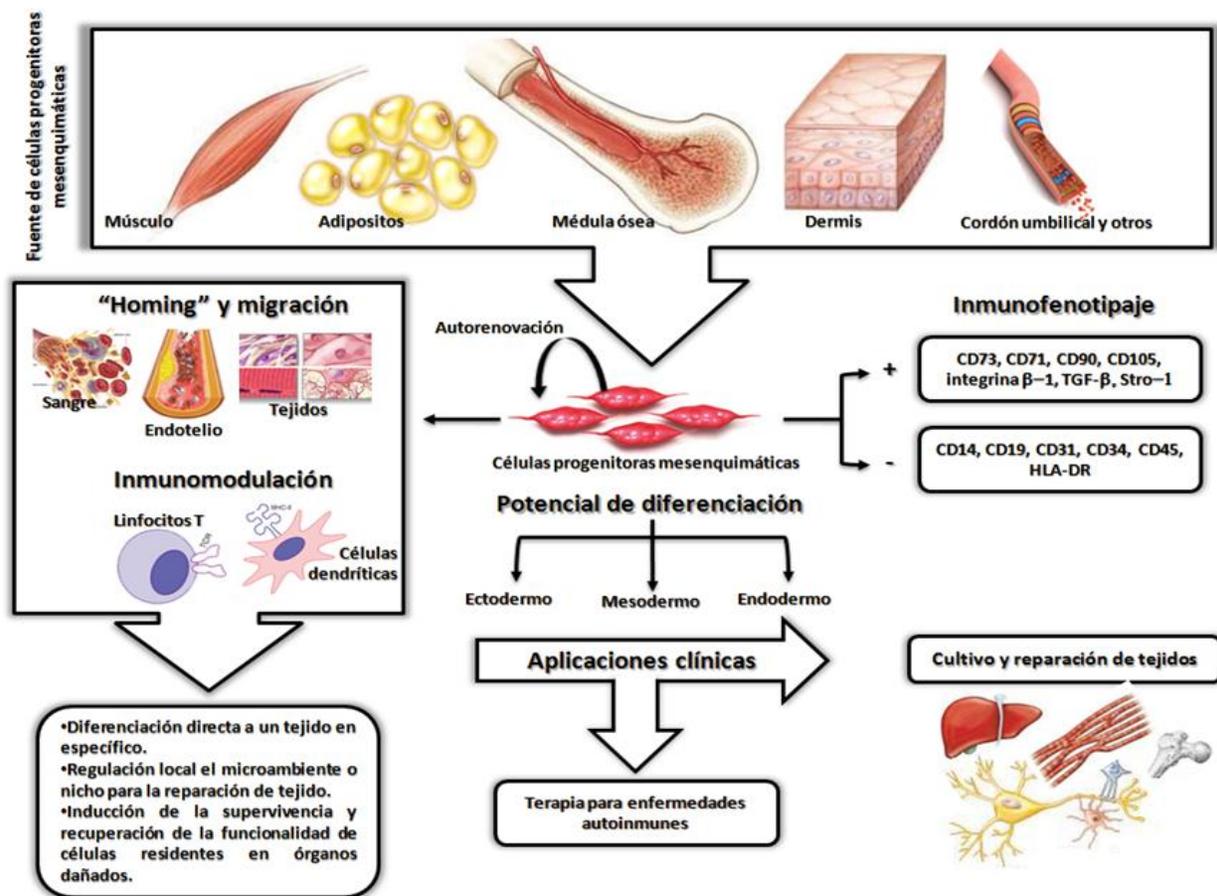


Figura 6. Características y aplicaciones clínicas de las células progenitoras mesenquimáticas (CPMs). Las células progenitoras mesenquimáticas son células multipotentes, con la habilidad de proliferar y diferenciarse a un tipo específico de célula basado en las condiciones del medio ambiente, y además tiene la capacidad de ser re-direccionadas de un linaje específico a otro completamente diferente.

proviene de un precursor común, denominado mesenquimioangioblastos, capaz de dar origen a células mesenquimáticas y endoteliales y las endoteliales a las CPH (72). La localización de los nichos de las CPM es aún controversial, aunque algunos autores sugieren que se encuentran a nivel del perineuro y perivascular (73) y que los pericitos son la principal fuente de estas células, debido a los hallazgos que los pericitos aislados son capaces de producir adipocitos, osteoblastos, osteoclastos y condroblastos (11). El interés actual de caracterizarlas y aislarlas es por su uso potencial en la terapia regenerativa, y por contribuir a revertir procesos crónicos mediante su uso terapéutico, ya que tienen la capacidad de madurar hacia cualquiera de las 200 tipos de células presentes en el organismo (74). Las células mesenquimáticas aisladas y cultivadas *in vitro* bajo condiciones apropiadas han logrado ser inducidas a la formación de hueso, cartílago u otros tejidos (71).

Al igual que las CPHs, en estas células también se ha descrito la autofagia como mecanismo para preservar su autorenovación y quiescencia, particularmente en las CPMs residentes de la médula ósea, siendo ATG7 uno de los mediadores importantes de este proceso, para mantener las condiciones de hipoxia y privación de nutrientes (5).

Otras células progenitoras

La epidermis del adulto contiene dos tipos diferentes de células progenitoras ubicadas en dos compartimientos diferentes: en la capa basal de la región interfolicular y a nivel del bulbo del folículo piloso. Las que se encuentran en la región interfolicular sólo pueden diferenciarse en un solo linaje, mientras que las ubicadas en el folículo piloso se comportan como células progenitoras multipotenciales ya que pueden dar origen tanto a las células de la epidermis, como a las del folículo piloso, estas células al igual que las CPHs, son dependientes de las señales mediadas por Notch, aunque hasta ahora se desconoce su mecanismo de acción (6).

En el caso del intestino, se han identificado dos tipos de células progenitoras intestinales (CPI), ubicadas en diferentes compartimientos. Los nichos, ubicados en las criptas del intestino son los menos complejos y están caracterizados por una monocapa de un tipo de células epiteliales (enterocitos) y 4 tipos de células secretoras (Goblet, Paneth, enteroendocrinas y Tuff) (75). Las CPs se ubican en las criptas del intestino delgado, a nivel del duodeno, íleo y yeyuno (6). Notch juega un papel esencial en el

mantenimiento y homeostasis de las CPs intestinales, estudios indican que su inhibición farmacológica compromete la integridad de las criptas con acumulación de células Goblet (células secretoras de moco) en estado post-mitótico (76), debido a un efecto dependiente de Hes1, el cual inhibe a Atonal, requerido para la diferenciación de células del linaje secretor. Notch y sus ligandos Delta1 a 4 además de promover la integridad de la mucosa intestinal, promueve el mantenimiento de las células progenitoras intestinales (CPI). Notch y su ligando Delta 4, sinergizado por las señales de TGF- β /smad-3, promueven la regeneración muscular en ratones adultos (77), en conjunto determinan los niveles de inhibidores de CDK, críticos para controlar la capacidad proliferativa de las CPs (41).

Nichos

Los nichos son microambientes que controlan el número, comportamiento y destino de las células progenitoras. En la médula ósea, el folículo piloso, criptas del intestino, páncreas, músculo y cerebro, se han identificado estos compartimientos, órganos con alto potencial regenerativo que producen un gran número de células maduras diariamente (12). Los nichos han sido clasificados como especializados o compuestos por uno o pocos tipos celulares y los no especializados constituidos por diferentes tipos de células (6; 71; 74). Los nichos se caracterizan por: (1) proporcionar un espacio anatómico para contener el número de células, (2) instruir a una célula madre que está en estrecho contacto con los componentes del nicho hacia la autorenovación, o a la diferenciación a aquellas que se encuentran distantes a él. Se cree que cumplen un papel instructivo en lugar de estocástico, durante el mantenimiento de las stem cell (6), y (3) modulan la capacidad de migración de las CPs (78). Los nichos mejor caracterizados son los que sostienen a las células hematopoyéticas en la médula ósea (CPHs) en el intestino (CPIs), y las ubicadas a nivel de los folículos pilosos (HFSCs) (6).

Tanto las células progenitoras, como las células residentes de los nichos especializados o nichos epiteliales, se sostienen sobre una membrana basal constituida por una matriz extracelular especializada conformada por laminina, colágeno IV, perlecan, y nodogens, que es considerada una porción especial del nicho, ya que controla el ciclo celular y la polaridad de las CPs. Los nichos no especializados por su parte, se caracterizan por estar compuestos por un mayor número de poblaciones celulares, e incluyen

fibroblastos, células mesenquimáticas, adipocitos, células del endotelio vascular, neuronas y células sanguíneas. Las señales que ahí se generan son más complejas que las descritas en los nichos especializados. Los nichos no especializados pueden además contribuir con la redistribución espacial y sincronización de las CPs, una vez que el compartimiento de su alojamiento sufre un daño. Los nichos no especializados pueden además ser considerados como nichos mesenquimáticos. Un ejemplo de los nichos no especializados es el ubicado en la lámina propia de las criptas y vellosidades. Estos nichos están constituidos por filamentos de actina, vasos sanguíneos, linfáticos, nervios periféricos, macrófagos y linfocitos y juegan un papel importante en el mantenimiento de las CPI (6).

Aplicaciones clínicas de las CPMs en la inmunología

Son indudables las aplicaciones terapéuticas que se pueden lograr a través del cultivo y diferenciación de células progenitoras mesenquimáticas para la regeneración de tejidos, órganos y el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped, en este mismo sentido numerosos han sido los estudios basados en la capacidad de diferenciación a múltiples linajes, las propiedades inmunomoduladoras por la secreción de diversos factores y la baja inmunogenicidad de estas células, para explorar la aplicabilidad en el desarrollo de

nuevas terapias en el manejo de enfermedades autoinmunes, ya que debido a las propiedades inmunológicas anteriormente mencionadas se cree que las CPMs tienen un importante papel en el mantenimiento de la tolerancia periférica, se ha observado que en condiciones patológicas y luego de una transfusión sistémica las CPMs migran hacia los órganos linfoides y hacia los tejidos donde hay procesos inflamatorios activos, interactuando con las células inmunitarias activadas e inhibiendo las respuestas proliferativas (61; 79). En el futuro, el manejo tanto de células progenitoras hematopoyéticas y mesenquimáticas bajo estrictas normas de regulación, conducirán al desarrollo de terapias celulares innovadoras para el tratamiento de enfermedades, incluyendo aquellas caracterizadas por una respuesta inmunitaria exagerada.

El desarrollo de tecnologías que permitan la expansión y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas así como mesenquimáticas, abrirá las puertas para la implementación de terapias innovadoras para el tratamiento determinadas patologías, incluyendo aquellas caracterizadas por una respuesta inmunitaria exagerada, sin embargo no debemos olvidar que el manejo de estas células debe estar sujeto a estrictas normas de regulación y control, evitando el desenfreno de personas y compañías inescrupulosas que ofrecen terapias “milagrosas” sin la permisología ni la adecuada evidencia científica

Referencias

1. Seita J, Weissman IL. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2010, 2: 640-53. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
2. Post MJ. Cultured meat from stem cells: challenges and prospects. *Meat Sci* 2012, 92: 297-301. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
3. Cardier JE. Células madre: biología y bases para su uso en medicina regenerativa *Av Cardiol* 2010, 30: 173-82. ([Google Scholar](#))
4. Muller-Sieburg CE, Sieburg HB, Bernitz JM, Cattarossi G. Stem cell heterogeneity: implications for aging and regenerative medicine. *Blood* 2012, 119: 3900-07. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
5. Guan JL, Simon AK, Prescott M, Menendez JA, Liu F, Wang F, Wang C, Wolvetang E, Vazquez-Martin A, Zhang J. Autophagy in stem cells. *Autophagy* 2013, 9:830-49. ([PubMed](#))
6. Ema H, Suda T. Two anatomically distinct niches regulate stem cell activity. *Blood* 2012, 120: 2174-81. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
7. Masuda H, Asahara T. Clonogenic assay of endothelial progenitor cells. *Trends Cardiovasc Med* 2013, 23: 99-103. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
8. Samokhvalov IM: Deconvoluting the ontogeny of hematopoietic stem cells. *Cell Mol Life Sci* 2013. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
9. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* 2008, 132(4):631-644. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
10. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993, 81:2844-53. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
11. Marigo I, Dazzi F. The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells. *Semin Immunopathol* 2011, 33: 593-602. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
12. Wang LD, Wagers AJ. Dynamic niches in the origination and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011, 12: 643-55. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
13. Zhang J, Niu C, Ye L, Huang H, He X, Tong WG, Ross J, Haug J, Johnson T, Feng JQ, Harris S, Wiedemann LM, Mishina Y, Li L. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature* 2003, 425: 836-41. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
14. Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, Macarthur BD, Lira SA, Scadden DT, Ma'ayan A, Enikolopov GN, Frenette PS. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature* 2010, 466: 829-34. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
15. Beerman I, Maloney WJ, Weissmann IL, Rossi DJ. Stem cells and the aging hematopoietic system. *Curr Opin Immunol* 2010, 22: 500-6. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
16. Nakamura-Ishizu A, Suda T. Hematopoietic stem cell niche: an interplay among a repertoire of multiple

- functional niches. *Biochim Biophys Acta* 2013, 1830: 2404-9. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
17. Frenette PS, Pinho S, Lucas D, Scheiermann C. Mesenchymal stem cell: keystone of the hematopoietic stem cell niche and a stepping-stone for regenerative medicine. *Annu Rev Immunol* 2013, 31: 285-316. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 18. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, Morrison SJ. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature* 2012, 481: 457-62. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 19. Asahara T, Kawamoto A, Masuda H. Concise review: Circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells* 2011, 29:1650-55. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 20. Eliasson P, Jonsson JI. The hematopoietic stem cell niche: low in oxygen but a nice place to be. *J Cell Physiol* 2010, 222: 17-22. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 21. Ema H, Sudo K, Seita J, Matsubara A, Morita Y, Osawa M, Takatsu K, Takaki S, Nakauchi H. Quantification of self-renewal capacity in single hematopoietic stem cells from normal and Lnk-deficient mice. *Dev Cell* 2005, 8: 907-14. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 22. Morita Y, Ema H, Nakauchi H. Heterogeneity and hierarchy within the most primitive hematopoietic stem cell compartment. *J Exp Med* 2010, 207: 1173-82. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 23. Parmar K, Mauch P, Vergilio JA, Sackstein R, Down JD. Distribution of hematopoietic stem cells in the bone marrow according to regional hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104:5431-6. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 24. Seita J, Ema H, Oeohara J, Yamazaki S, Tadokoro Y, Yamasaki A, Eto K, Takaki S, Takatsu K, Nakauchi H. Lnk negatively regulates self-renewal of hematopoietic stem cells by modifying thrombopoietin-mediated signal transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104: 2349-54. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 25. Diaz-Solano D, Wittig O, Ayala-Grosso C, Pieruzzini R, Cardier JE. Human olfactory mucosa multipotent mesenchymal stromal cells promote survival, proliferation, and differentiation of human hematopoietic cells. *Stem Cells Dev* 2012, 21: 3187-96. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 26. Puri MC, Bernstein A. Requirement for the TIE family of receptor tyrosine kinases in adult but not fetal hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100: 12753-8. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 27. Arai F, Hirao A, Ohmura M, Sato H, Matsuoka S, Takubo K, Ito K, Koh GY, Suda T. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 2004, 118:149-61. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 28. Yamazaki S, Iwama A, Takayanagi S, Eto K, Ema H, Nakauchi H. TGF-beta as a candidate bone marrow niche signal to induce hematopoietic stem cell hibernation. *Blood* 2009, 113: 1250-6. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 29. Bataard P, Monier MN, Fortunel N, Ducos K, Sansilvestri-Morel P, Phan T, Hatzfeld A, Hatzfeld JA. TGF-(beta)1 maintains hematopoietic immaturity by a reversible negative control of cell cycle and induces CD34 antigen up-modulation. *J Cell Sci* 2000, 113 (Pt3): 383-90. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 30. Cheng T, Shen H, Rodrigues N, Stier S, Scadden DT. Transforming growth factor beta 1 mediates cell-cycle arrest of primitive hematopoietic cells independent of p21(Cip1/Waf1) or p27(Kip1). *Blood* 2001, 98(13):3643-3649. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 31. Scandura JM, Bocconi P, Massague J, Nimer SD. Transforming growth factor beta-induced cell cycle arrest of human hematopoietic cells requires p57KIP2 up-regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101: 15231-6. ([PubMed](#))
 32. Clements WK, Traver D. Signalling pathways that control vertebrate haematopoietic stem cell specification. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 336-48. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 33. Cain CJ, Manilay JO. Hematopoietic stem cell fate decisions are regulated by Wnt antagonists: comparisons and current controversies. *Exp Hematol* 2013, 41: 3-16. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 34. Holland JD, Klaus A, Garratt AN, Birchmeier W. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Curr Opin Cell Biol* 2013, 25: 254-64. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 35. Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell* 2011, 9: 298-310. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 36. Maryanovich M, Gross A. A ROS rheostat for cell fate regulation. *Trends Cell Biol* 2013, 23: 129-34. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 37. Miharada K, Karlsson G, Rehn M, Rorby E, Siva K, Cammenga J, Karlsson S. Hematopoietic stem cells are regulated by Cripto, as an intermediary of HIF-1alpha in the hypoxic bone marrow niche. *Ann N Y Acad Sci* 2012, 1266: 55-62. ([PubMed](#))
 38. Simsek T, Kocabas F, Zheng J, Deberardinis RJ, Mahmoud AI, Olson EN, Schneider JW, Zhang CC, Sadek HA. The distinct metabolic profile of hematopoietic stem cells reflects their location in a hypoxic niche. *Cell Stem Cell* 2010, 7: 380-90. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 39. Bianco C, Rangel MC, Castro NP, Nagaoka T, Rollman K, Gonzales M, Salomon DS. Role of Cripto-1 in stem cell maintenance and malignant progression. *Am J Pathol* 2010, 177: 532-40. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 40. Challen GA, Boles NC, Chambers SM, Goodell MA. Distinct hematopoietic stem cell subtypes are differentially regulated by TGF-beta1. *Cell Stem Cell* 2010, 6: 265-78. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 41. Bigas A, D'Altri T, Espinosa L. The Notch pathway in hematopoietic stem cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012, 360: 1-18. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 42. Logeat F, Bessia C, Brou C, LeBail O, Jarriault S, Seidah NG, Israel A. The Notch1 receptor is cleaved constitutively by a furin-like convertase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95: 8108-12. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 43. Blank U, Karlsson G, Karlsson S. Signaling pathways governing stem-cell fate. *Blood* 2008, 111: 492-503. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 44. Karanu FN, Murdoch B, Gallacher L, Wu DM, Koremoto M, Sakano S, Bhatia M. The notch ligand jagged-1 represents a novel growth factor of human hematopoietic stem cells. *J Exp Med* 2000, 192:1365-72. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 45. Kim PG, Albacker CE, Lu YF, Jang IH, Lim Y, Heffner GC, Arora N, Bowman TV, Lin MI, Lensch MW, De Los Angeles A, Zon LI, Loewer S, Daley GQ. Signaling axis involving Hedgehog, Notch, and Scf promotes the embryonic endothelial-to-hematopoietic transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013, 110: E141-50. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 46. Cedar H, Bergman Y. Epigenetics of haematopoietic cell development. *Nat Rev Immunol* 2011, 11: 478-88. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 47. Rossi DJ, Bryder D, Zahn JM, Ahlenius H, Sonu R, Wagers AJ, Weissman IL. Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102: 9194-9. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 48. Woolthuis CM, de Haan G, Huls G. Aging of hematopoietic stem cells: Intrinsic changes or micro-environmental effects? *Curr Opin Immunol* 2011, 23: 512-17. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
 49. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa SF, Luria EA, Ruadkow IA. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol* 1974, 2: 83-92. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))

50. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991, 9: 641-50. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
51. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation* 1974, 17: 331-40. ([PubMed](#))
52. Rodriguez-Lozano FJ, Bueno C, Insausti CL, Meseguer L, Ramirez MC, Blanquer M, Marin N, Martinez S, Moraleda JM. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues. *Int Endod J* 2011, 44: 800-6. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
53. Sedgley CM, Botero TM. Dental stem cells and their sources. *Dent Clin North Am* 2012, 56:549-61. ([PubMed](#))
54. Shimabukuro Y, Terashima H, Takedachi M, Maeda K, Nakamura T, Sawada K, Kobashi M, Awata T, Oohara H, Kawahara T, Iwayama T, Hashikawa T, Yanagita M, Yamada S, Murakami S. Fibroblast growth factor-2 stimulates directed migration of periodontal ligament cells via PI3K/AKT signaling and CD44/hyaluronan interaction. *J Cell Physiol* 2011, 226:809-21. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
55. Tolar J, Le Blanc K, Keating A, Blazar BR. Concise review: hitting the right spot with mesenchymal stromal cells. *Stem Cells* 2010, 28:1446-55. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
56. Soleymanejadian E, Pramanik K, Samadian E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells: cytokines and factors. *Am J Reprod Immunol* 2012, 67: 1-8. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
57. Shi M, Liu ZW, Wang FS. Immunomodulatory properties and therapeutic application of mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol* 2011, 164: 1-8. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
58. Cardier JE, Romano E, González C, Wittig O, Diaz-Solano D, Márquez ME, Tovar P, Aoun R. Regeneración ósea inducida por trasplante de células madre mesenquimales autólogas en pacientes con pseudoartrosis In: Colección Razetti Volumen XIV. Edited by Muci-Mendoza R, Briceño-Iragorry L. Caracas; 2013. ([Google Scholar](#))
59. Liu TM, Martina M, Huttmacher DW, Hui JH, Lee EH, Lim B. Identification of common pathways mediating differentiation of bone marrow- and adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells into three mesenchymal lineages. *Stem Cells* 2007, 25: 750-60. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
60. Liu ZJ, Zhuge Y, Velazquez OC. Trafficking and differentiation of mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2009, 106: 984-91. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
61. Hoogduijn MJ, Crop MJ, Peeters AM, Korevaar SS, Eijken M, Drabbeles JJ, Roelen DL, Maat AP, Balk AH, Weimar W, Baan CC Donor-derived mesenchymal stem cells remain present and functional in the transplanted human heart. *Am J Transplant* 2009, 9: 222-30. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
62. Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, Haynesworth SE, Ringden O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol* 2003, 57: 11-20. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
63. Tse WT, Pendleton JD, Beyer WM, Egalka MC, Guinan EC. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation* 2003, 75: 389-97. ([PubMed](#))
64. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, Santarlasci V, Mazzinghi B, Pizzolo G, Vinante F, Romagnani P, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006, 24: 386-98. ([PubMed](#))
65. Dimarino AM, Caplan AI, Bonfield TL. Mesenchymal Stem Cells in Tissue Repair. *Front Immunol* 2013, 4: 201. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
66. Le Blanc K, Ringden O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med* 2007, 262:509-25. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
67. Mendes SC, Robin C, Dzierzak E. Mesenchymal progenitor cells localize within hematopoietic sites throughout ontogeny. *Development* 2005, 132: 1127-36. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
68. Takashima Y, Era T, Nakao K, Kondo S, Kasuga M, Smith AG, Nishikawa S. Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. *Cell* 2007, 129: 1377-88. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
69. Morrison SJ, Spradling AC. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell* 2008, 132: 598-611. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
70. Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, Di Cesare S, Piersanti S, Saggio I, Tagliafico E, Ferrari S, Robey PG, Riminucci M, Bianco P. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell* 2007, 131:324-36. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
71. Becerra J, Santos-Ruiz L, Andrades JA, Mari-Beffa M: The stem cell niche should be a key issue for cell therapy in regenerative medicine. *Stem Cell Rev* 2011, 7: 248-55. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
72. Vodyanik MA, Yu J, Zhang X, Tian S, Stewart R, Thomson JA, Slukvin, II. A mesoderm-derived precursor for mesenchymal stem and endothelial cells. *Cell Stem Cell* 2010, 7: 718-29. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
73. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng PN, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badylak S, Buhning HJ, Jacobino JP, Lazzari L, Huard J, Péault B. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* 2008, 3: 301-13. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
74. Zhang J, Ju Z. Telomere, DNA damage, and oxidative stress in stem cell aging. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2010, 90: 297-307. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
75. Noah TK, Donahue B, Shroyer NF. Intestinal development and differentiation. *Exp Cell Res* 2011, 317: 2702-10. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
76. Fre S, Huyghe M, Mourikis P, Robine S, Louvard D, Artavanis-Tsakonas S: Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine. *Nature* 2005, 435: 964-68. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
77. Carlson ME, Hsu M, Conboy IM. Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. *Nature* 2008, 454: 528-32. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
78. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1978, 4: 7-25. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
79. Sensebe L, Krampera M, Schrezenmeier H, Bourin P, Giordano R. Mesenchymal stem cells for clinical application. *Vox Sang* 2010, 98: 93-107. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))

Como citar este artículo: Salmen S, Silva-Gutierrez N, Bahsas-Zaky R, Terán-Angel G, Barboza L, Padrón K, Berrueta L, Oláez D, Solórzano E, Calderón C, Valencia-Molina JC, Soto-Parra M, Volcanes I, Paredes EA, Rondon M. Células progenitoras pluripotenciales: Características y compartimientos especializados de residencia. *Avan Biomed* 2013; Supl 1: 26-39.



La tolerancia inmunitaria

Luisa Barboza, Lic, MSc, PhD.

Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

[CONFERENCIA]

Resumen

Una propiedad fundamental del sistema inmunitario es su capacidad para mediar la autodefensa frente a agresiones externas con la mínima cantidad de daño colateral para el organismo, para ello, éste sistema cuenta con múltiples mecanismos que permiten la destrucción y erradicación tanto de microorganismos como de sustancias tóxicas y alérgicas a las que estamos en contacto. La capacidad del sistema inmune para evitar la destrucción de los tejidos propios se conoce como auto-tolerancia. La tolerancia inmunitaria puede ser definida como la falta de respuesta a un antígeno inducida por la exposición previa.

Cuando los linfocitos son expuestos a un antígeno estos pueden activarse y diferenciarse para producir una respuesta inmunitaria, o bien, se pueden inactivar o eliminar dando lugar a la tolerancia. Un mismo antígeno puede inducir una respuesta inmune o tolerancia dependiendo del contexto en donde el mismo se presente. La tolerancia es un fenómeno adquirido y es desencadenado desde la propia ontogenia de los linfocitos. El proceso de reordenamiento de genes permite la generación de un amplio repertorio de receptores a expensas de que se generen algunos receptores capaces de reconocer componentes propios. Para hacer frente a este problema, el sistema inmunitario ha desarrollado diversos mecanismos para evitar que se generen respuestas autodestructivas (1).

En este sentido, para mantener el estado de tolerancia el sistema inmunitario cuenta con varios puntos de control (2). El primero de ellos es puesto en marcha durante la ontogenia, cuando las células T y B recién generadas ponen a prueba sus receptores de reconocimiento censando antígenos del microambiente que los rodea. Las células reactivas son eliminadas por delección o bien sufren un mecanismo de ajuste conocido como "edición del receptor". Este proceso se denomina "selección negativa" o "tolerancia central".

[CONFERENCIA]**Resumen (Continuación)**

Una vez que los linfocitos maduran y pasan a la circulación, pueden encontrar nuevos auto-antígenos en órganos linfoides secundarios (tales como el bazo y los ganglios linfáticos) y no linfoides, proceso conocido como tolerancia periférica. A este nivel, el contexto en el que se presenta el antígeno es determinante en el resultado de la respuesta. Para la activación de los linfocitos es necesario entonces de señales adicionales a la proporcionada por el encuentro del antígeno, éstas son generadas por moléculas conocidas como coestimuladoras, en ausencia de tales estímulos los linfocitos se convierten en anérgicos (hiporrespondedores) o mueren (3-5). Así mismo, también existe un linaje de células CD4+ reguladoras (Treg) denominadas “naturales” que han sido seleccionadas para reconocer antígenos propios en el timo y tienen la capacidad de controlar la respuesta autorreactiva de otras células para reconocer antígenos propios en el timo y tienen la capacidad de controlar la respuesta autorreactiva de otras células (6, 7).

Por otra parte, aun cuando los linfocitos sean activados por antígenos de manera inapropiada existen mecanismos de retroalimentación negativa que permiten corregir estas fallas. Esto puede condicionar una falta de respuesta o la alteración de la naturaleza efectora de la respuesta a fin de evitar la destrucción del tejido. Este mecanismo de inmunorregulación puede ser desencadenado por nuevas células, tales como células T reguladoras inducidas, que frenan la respuesta inmunitaria por diversos medios tales como la producción de citoquinas que inhiben selectivamente la generación de un tipo efector en particular, por ejemplo la interlequina (IL-4) bloquea la diferenciación de células Th1 o Th17 (1).

A mediados de los años 50 se describió que la tolerancia inmunitaria era un fenómeno adquirido (8), desde entonces los investigadores han tratado de describir sus mecanismos. Solventar esta inquietud no solo satisface la curiosidad de los inmunólogos, tiene implicaciones aún mayores, permite adquirir un conocimiento amplio acerca de cuáles son los mecanismos subyacentes implicados en la pérdida de tolerancia que favorece el desarrollo de enfermedades autoinmunes, responde al ¿por qué? en algunos casos la respuesta inmunitaria es exacerbada, tal y como es, el caso de las enfermedades de hipersensibilidad y como es que en el cáncer ciertos tipos logran evadir el ataque inmunitario al igual que lo hacen algunos patógenos. Descifrar los mecanismos subyacentes en el proceso de tolerancia puede tener un efecto beneficio en el desarrollo de alternativas terapéuticas para estas enfermedades. En esta oportunidad se hará una descripción general de los mecanismos que median tolerancia y se describirá como la falla de estos mecanismos conduce al desarrollo distintas patologías, tales como las enfermedades autoinmunes.

Palabras claves: Tolerancia, tolerancia central, tolerancia periférica

Referencias

1. Schwartz RH. Historical overview of immunological tolerance. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Apr; 4:a006908.
2. Schwartz RH. Immunologic tolerance. In: Paul W, editor. *Fundamental immunology.* 6th ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 898-942.
3. De Benedette M, Shahinian A, Mak T, Watts T. Costimulation of CD28- T lymphocytes by 4-1BB ligand. *J Immunol.* 1997;158: 551-59.
4. Harris N, Ronchese F. The role of B7 Costimulation in T-Cell Immunity. *Immunol Cell Biol.* 1999;77: 304.

5. Kovacs B, Parry RV, Ma Z, Fan E, Shivers DK, Freiberg BA, et al. Ligation of CD28 by Its Natural Ligand CD86 in the Absence of TCR Stimulation Induces Lipid Raft Polarization in Human CD4 T Cells. *J Immunol.* 2005 December 15, 2005;175:7848-54.
6. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity.* 2013 Mar 21;38:414-23.
7. Belkaid Y, Chen W. Regulatory ripples. *Nat Immunol.* 2010 Dec;11:1077-8.
8. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature.* 1953 Oct 3;172:603-6.



Mecanismos de señalización intracelular responsables de la tolerancia inmunitaria

Ana Maria Blasini, Lic, MSc, PhD.

Sección de Investigación en Inmunoreumatología. Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas. Hospital Universitario de Caracas

[CONFERENCIA]

Resumen

La tolerancia inmunitaria es la capacidad del sistema inmunitario de no responder a un antígeno al cual ha estado expuesto previamente. Un conjunto de mecanismos a nivel central y a nivel periférico garantizan que los linfocitos, al encontrar ciertos antígenos, se inactiven o sean eliminados. El sistema inmunitario mantiene un delicado balance entre la tolerancia dirigida por sus antígenos propios y la inmunidad desencadenada por patógenos. La falta de respuesta conduce a estados de inmunodeficiencia mientras que un exceso de respuesta, o una respuesta inapropiada, resulta en condiciones patofisiológicas como la autoinmunidad.

La regulación de la autotolerancia dentro del repertorio de los linfocitos T se ejerce a dos niveles. Primero, el desarrollo y selección de linfocitos T en el timo desplaza el repertorio en contra de la autoreactividad (tolerancia central). En segundo lugar, los linfocitos T maduros sufren un segundo proceso de selección por deleción o por anergia, en órganos linfoides y no linfoides (tolerancia periférica). Además, los linfocitos T reguladores pueden suprimir la activación de aquellos linfocitos T autoreactivos que escapan de la mencionada selección.

Esta complejidad del sistema inmunitario se refleja también en el estricto control de la autotolerancia para evadir los daños de la auto-reactividad. Las células epiteliales del timo expresan de forma promiscua autoantígenos normalmente restringidos a ciertos tejidos, mostrando así virtualmente todos los tejidos del cuerpo a los linfocitos en proceso de maduración, independientemente de sus patrones de expresión espacio-temporales. Mutaciones del regulador transcripcional Aire causan enfermedad autoinmune poliglandular al fallar el mecanismo de deleción clonal de los timocitos autoreactivos. En cuanto a los mecanismos de tolerancia periférica, la inducción de anergia, la modulación de los umbrales de activación de los linfocitos, y la supresión son muy importantes y están finamente regulados a nivel de la expresión de receptores de membrana en la superficie de linfocitos y de células presentadoras de antígenos como a nivel de sus procesos de señalización intracelular.

[CONFERENCIA]

Resumen (continuación)

La expresión de moléculas como HLA, CD40, CD58, CTLA4, LYP (expresada por PTPN22), proteínas tirosinas quinasas (PTK) de la familia src, proteínas tirosinas fosfatasa (PTP), MAP quinasas, entre otras, son parte de un delicado equilibrio, influenciado además por factores genéticos y ambientales, cuya ruptura inevitablemente genera susceptibilidad al desarrollo de enfermedad.

Es así como la evolución ha dotado a los organismos con una extensa red de protección contra respuestas autodirigidas o autoinmunes, potencialmente destructivas. No dejan de asombrarnos el nivel de regulación que la ciencia ha develado y estamos seguros que en los próximos años, mas evidencias se acumularán para ayudarnos a comprender el verdadero peso de cada uno de los hallazgos en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, y permitir a su vez, el desarrollo de inmunoterapias mejores y más selectivas.



Tolerancia inmunitaria y mecanismos de evasión en la respuesta frente a virus: Amigos o enemigos

Siham Salmen, MD, MSc, PhD.

Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

[CONFERENCIA]

Resumen

La tolerancia inmunitaria es coordinada por un grupo de células que en su conjunto se conocen como células reguladoras, dentro de las que se encuentran las células T CD4+ Foxp3+, también conocidas como Treg. Diversas condiciones pueden inducir su disfunción, bien sea por fallas en su producción o activación y en consecuencia el desarrollo de autoinmunidad; o por incremento en su número y actividad, en cuyo caso pueden interferir con los mecanismos efectores proinflamatorios y con la respuesta antígeno específica y en consecuencia al desarrollo de enfermedades neoplásica o a la persistencia de infecciones. Durante las infecciones crónicas la actividad excesiva de las Treg es considerada en varios modelos, como uno de los mecanismos que explican la incapacidad del sistema inmune para eliminar al patógeno. La modulación de las Treg pudiera ser atribuido al patógeno, siendo uno de los mecanismo de evasión y de manipulación de la respuesta inmune a fin de persistir en el hospedador; o al hospedador cuando es inducido como un mecanismo dirigido a tratar de controlar la activación persistente de la respuesta inmune en presencia de una agente infecciosos que no es eliminado adecuadamente, y que a la larga conducen al agotamiento y eliminación clonal reflejado por la excesiva expresión de la proteína de muerte 1 o PD-1 [1,2,3].

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y C, (VHB y VHC, respectivamente) son tres patógenos que conducen a infecciones crónicas y donde la modulación de la respuesta de Treg juega un papel importante en la persistencia viral [4]. En los tres casos se han descrito cambios en el número y función de las Treg circulantes asociado con el incremento de la carga viral, progresión de la enfermedad, respuesta a la terapia y en el caso de los virus hepatotropos con el desarrollo del daño hepático y carcinoma hepatocelular [5,6,7,8,9]. Los mecanismos asociados con su inducción han sido descritos parcialmente ya que no son del todo conocidos. En el caso de los virus hepatotropos, se ha sugerido como uno de los eventos cruciales, la activación de la respuesta inmune en microambientes inadecuados como el microambiente hepático y a la participación de células APC no profesionales como los hepatocitos, las células estrelladas [10] y del estroma hepático, que son células con expresión constitutiva de los ligandos de PD-1 (PD-1L) [11], y productores de ácido retinoico, TGF- β e IL-10, conocidos como inductor de la respuesta T reguladora.

Palabras clave: células T reguladoras (Treg), VIH, hepatitis B, hepatitis C, Foxp3.

[CONFERENCIA]**Resumen (continuación)**

La principal puerta de entrada y sitio de replicación del VIH es el tejido linfóide asociado a las mucosas, específicamente el tracto gastrointestinal o GALT [12], conocido como sitio rico en Treg, células T de memoria y células T productoras de IL-17 (Th17). El balance Treg/Th17 es crucial para mantener la homeostasis en estos tejidos. Durante la infección por el VIH se genera un desbalance Treg/Th17, asociado con cambios en la permeabilidad de la mucosa al LPS de comensales y a nivel sistémico a un incremento del estrés oxidativo [13]. Estos eventos promueven la activación de la respuesta reguladora con la finalidad de limitar el daño asociado a la activación crónica del sistema inmune, e incluso las Treg generadas por afecto directo del virus, tratan de limitar la replicación mediante la transferencia de AMPc por uniones GAP con las células T efectoras susceptibles a infectarse y de esta manera limitar la replicación del VIH en su interior. Estos eventos que al inicio de la infección pudieran ser beneficiosos en el control de la replicación viral, a la larga se convierte en un arma de doble filo, ya que condiciona a la pérdida progresiva de la respuesta efectora tanto ayudadora como citotóxica, lo que contribuye al estado de inmunodeficiencia y progresión hacia la fase de SIDA [14].

Los eventos que pudieran contribuir al desarrollo de las Treg no han sido del todo descritos, sin embargo existen evidencias que sugieren que estos virus pudieran: 1) Favorecer en el microambiente tímico el desarrollo de las Treg ([3]); 2) Interferir con la coalescencia de los rafts y reclutamiento de kinasas como por ejemplo Zap70 y Ick y polimerización de actina ([15,16,17]); 3) Favorecer la expresión y activación de receptores inhibitorios tales como Galectina9/Tim3, CTLA-4, LAG3, 4) así como también de factores de transcripción que median funciones reguladoras (SOCS3, Foxp3, BLIMP, BATF); todos en su conjunto promueven la polarización hacia un patrón tolerogénico [3], que como ya se mencionó anteriormente pudieran actuar en pro o en contra del control de la replicación viral y del deterioro de la respuesta inmune. El entendimiento de todos estos mecanismos y la disección de cada una de estas vías, pudiera contribuir a proponer nuevas estrategias para manipular las señales inductoras de la respuesta T reguladoras y así modular este proceso para promover la eliminación definitiva de los patógenos en individuos incapaces de controlar de manera espontánea la infección.

Referencias

1. L. Golden-Mason, B. Palmer, J. Klarquist, J.A. Mengshol, N. Castelblanco, H.R. Rosen, Upregulation of PD-1 expression on circulating and intrahepatic hepatitis C virus-specific CD8+ T cells associated with reversible immune dysfunction, *J Virol*, 2007, 81: 9249-58.
2. T. Watanabe, A. Bertolotti, T.A. Tanoto, PD-1/PD-L1 pathway and T-cell exhaustion in chronic hepatitis virus infection, *J Viral Hepat* 2010, 17 453-8.
3. M. Larsson, E.M. Shankar, K.F. Che, A. Saedi, R. Ellegard, M. Barathan, V. Velu, A. Kamarulzaman, Molecular signatures of T-cell inhibition in HIV-1 infection, *Retrovirology* 2013,10: 31.
4. P.S. Kim, R. Ahmed, Features of responding T cells in cancer and chronic infection, *Curr Opin Immunol* 2010, 22: 223-30.
5. L. Barboza, S. Salmen, L. Goncalves, M. Colmenares, D. Peterson, H. Montes, R. Cartagirone, C. Gutierrez Mdel, L. Berrueta, Antigen-induced regulatory T cells in HBV chronically infected patients, *Virology* 2007, 368: 41-9.
6. A. Horta, C. Nobrega, P. Amorim-Machado, V. Coutinho-Teixeira, P. Barreira-Silva, S. Boavida, P. Costa, R. Sarmiento-Castro, A.G. Castro, M. Correia-Neves, Poor immune reconstitution in HIV-infected patients associates with high percentage of regulatory CD4+ T cells, *PLoS One* 2013, 8: e57336.
7. B. Siewe, J.T. Stapleton, J. Martinson, A. Keshavarzian, N. Kazmi, P.M. Demarais, A.L. French, A. Landay, Regulatory B cell frequency correlates with markers of HIV disease progression and attenuates anti-HIV CD8(+) T cell function in vitro, *J Leukoc Biol* 2013, 93: 811-8.
8. N. Kakita, T. Kanto, I. Itose, S. Kuroda, M. Inoue, T. Matsubara, K. Higashitani, M. Miyazaki, M. Sakakibara, N. Hiramatsu, T. Takehara, A. Kasahara, N. Hayashi, Comparative analyses of regulatory T cell subsets in patients with hepatocellular

- carcinoma: a crucial role of CD25(-) FOXP3(-) T cells, *Int J Cancer* 2012, 131: 2573-83.
9. K.C. Tseng, Y.C. Ho, Y.H. Hsieh, N.S. Lai, Z.H. Wen, C. Li, S.F. Wu, Elevated frequency and function of regulatory T cells in patients with active chronic hepatitis C, *J Gastroenterol* 2012, 47: 823-33.
 10. R.M. Dunham, M. Thapa, V.M. Velazquez, E.J. Elrod, T.L. Denning, B. Pulendran, A. Grakoui, Hepatic stellate cells preferentially induce Foxp3+ regulatory T cells by production of retinoic acid, *J Immunol* 2013, 190: 2009-16.
 11. H. Radziewicz, H.L. Hanson, R. Ahmed, A. Grakoui, Unraveling the role of PD-1/PD-L interactions in persistent hepatotropic infections: potential for therapeutic application?, *Gastroenterology* 2008, 134: 2168-71.
 12. M.S. Cohen, G.M. Shaw, A.J. McMichael, B.F. Haynes, Acute HIV-1 Infection, *N Engl J Med* 2011, 364: 1943-54.
 13. S. Salmen, L. Berrueta, Immune Modulators of HIV Infection: The Role of Reactive Oxygen Species, *J Clin Cell Immunol* 2012, 121: 1-15 .
 14. M.E. Moreno-Fernandez, C.M. Rueda, P.A. Velilla, M.T. Rugeles, C.A. Chougnet, cAMP during HIV infection: friend or foe?, *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012, 28: 49-53.
 15. L. Barboza, S. Salmen, G. Teran-Angel, D.L. Peterson, L. Berrueta, A deficient translocation of CD3zeta, ZAP-70 and Grb2 to lipid raft, as a hallmark of defective adaptive immune response during chronic hepatitis B infection, *Cell Immunol* 2013, 284 : 9-19.
 16. S. Manes, G. del Real, A.C. Martinez, Pathogens: raft hijackers, *Nat Rev Immunol* 2003, 3: 557-68.
 17. A.A. Waheed, E.O. Freed, Lipids and membrane microdomains in HIV-1 replication, *Virus Res* 2009, 143: 162-76.

Inflammatory mediators in patients with Dengue infection: role in early endothelial damage

Silvana Vielma, MD, PhD.

Departamento de microbiología e inmunología, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

[CONFERENCIA]

Abstract

Several mechanisms have been proposed to explain the pathogenesis of dengue virus (DENV) infection. One of the most important finding is the production of pro-inflammatory cytokines as responsible of endothelial cells activation, plasma leakage and subsequently, disease severity.

Methods: Our aim was to determined levels of inflammatory mediators (IL-8, TNF- α), soluble cell adhesion molecules (sICAM-1 and sVCAM-1) and soluble lymphocyte activation markers (sIL-2R α , sTNF-RII/p75) during the course of DENV infection. Serum samples from fifty-two patients with confirmed DENV infection were collected during the acute (0-3 days after fever onset) and critical/recovery (4-7 days after onset) phases of the diseases. As controls, sera from non-febrile individuals were included. Patients were classified as dengue without warning signs (DwoWS), dengue with warning signs (DwWS) and severe dengue (SD).

Results: Levels of sIL-8 and sTNF- α were significant higher in cases of DwWS during the critical phase of the disease. A significant increase of sICAM-1 and sVCAM-1 were detected during the critical phase of the disease compare with controls, however, the highest levels of sVCAM-1 were observed during the acute phase of SD. Finally, sIL2-R showed a significantly increased during the acute phases of SD, while sTNF-RII/p75 was elevated in DwWS during the critical stage of infection.

Conclusion: sIL2-R and sVCAM-1 may be early markers of lymphocyte and endothelial damage in the acute phases of DENV infection in patients with SD.

Keywords: Pro-inflammatory cytokines, Endothelial damage, sICAM-1, sVCAM-1, sIL-2R α , sTNF-RII/p75, dengue without warning signs (DwoWS), dengue with warning signs (DwWS) and severe dengue (SD).

Restauración del tejido gingival a partir de fibroblastos autólogos

Eduvigis SolórzanoNavarro, Od., PhD; Karla Padrón, Od.; Daniela Olávez Od.

Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

[CONFERENCIA]

Resumen

El interés de la investigación básica biomédica ha tenido un crecimiento vertiginoso en los últimos años y la odontología no escapa a esta motivación, es así como estamos en la búsqueda de alternativas de tratamiento a defectos de tejidos blandos y óseos que permitan resultados satisfactorios a nuestros pacientes desde el punto de vista estético y funcional, ya que en ocasiones, las limitaciones en la cantidad de tejido disponible para autoinjerto no permiten el éxito esperado, es por ello que la interdisciplinariedad ha permitido la exploración de nuevas fuentes de tejido bucal.

Las investigaciones actuales se enfocan en el desarrollo y caracterización de tejidos equivalentes a la mucosa bucal y se ha demostrado que los fibroblastos del conectivo gingival participan eficientemente en la reparación de los tejidos, razón por la cual se están utilizando con mucho éxito en medicina regenerativa; así como también el aislamiento de células progenitoras mesenquimáticas a partir de diversos tejidos bucales, entre ellos el más utilizado, la pulpa dental.

El Grupo de Investigaciones en Biopatología de la Facultad de Odontología en cooperación con el Instituto de Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina, ambos de la Universidad de Los Andes, hemos desarrollado una técnica de cultivo de fibroblastos gingivales obtenidos a partir de la mucosa bucal, logrando cultivos confluentes de células que han sido analizadas mediante citometría de flujo e inmunofluorescencia directa identificando la positividad al marcaje con ER-TR7, anticuerpo específico para fibroblastos humanos.

Simultáneamente, se han desarrollado matrices de crecimiento celular a partir de colágeno de colas de ratas Wistar, que permiten acelerar la proliferación y biosíntesis de los fibroblastos cultivados y que han sido injertados en recesiones gingivales inducidas en la encía de ratas Wistar; demostrando, luego de 6 semanas, que no hubo rechazo clínico evidente del tejido, ya que la encía de los animales mostraba todas las características de un periodonto sano, incluso el defecto mucoso inducido fue reparado con éxito logrando la cobertura total de las recesiones gingivales, observándose tanto clínica como histológicamente un tejido similar a la encía circundante, reproducible y clínicamente tolerogénico.

[CONFERENCIA]

Resumen (continuación)

Luego de evaluadas las células sembradas en diferentes tipos de membranas, e injertadas en un modelo experimental animal, se han comenzado los ensayos clínicos en humanos, los resultados, hasta ahora observados, indican que este procedimiento podría ser una alternativa en la terapia celular regenerativa de lesiones de tejido blando en cavidad bucal. Asimismo, y siguiendo esta línea de investigación, en estos momentos nos encontramos en la obtención de células progenitoras mesenquimáticas a partir de cultivo de tejido pulpar aislado de dientes temporarios sanos. Los resultados, hasta ahora obtenidos, mediante análisis por inmunofluorescencia y citometría evidencian que las células expresan en un 20% de la población el marcador STRO-1, anticuerpo específico para células mesenquimáticas humanas, con particular localización en las unidades formadoras de colonias generadas durante su crecimiento.



Terapias celulares basadas en el uso de células madre

José Eduardo Cardier Montalvo, MD, PhD.

Unidad de Terapia Celular, Laboratorio de Patología Celular y Molecular,
Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

[CONFERENCIA]

Resumen

Las células madre (CM) son las unidades naturales a partir de las cuales pueden diferenciarse todos los tipos de células del organismo. El desarrollo de técnicas para el aislamiento, cultivo, expansión y diferenciación de CM no solo ha permitido avanzar en el conocimiento de la biología de estas células, sino también evaluar su potencial uso en medicina regenerativa. Experimentalmente se ha demostrado que procesos como vasculogénesis, miogénesis, hematopoyesis y neurogénesis pueden generarse a partir de CM. Sin embargo, no existen evidencias claras, publicadas en revistas biomédicas de alto impacto, que demuestren la efectividad clínica del uso de CM para regeneración de órganos en humanos. El trasplante de médula ósea constituye la única terapia basada en CM que ha demostrado su efectividad clínica en pacientes. En esta presentación, nosotros discutiremos acerca de la biología de las CM y de las evidencias actuales sobre el uso de estas células en medicina regenerativa.

De acuerdo a la localización de las CM, durante el desarrollo del individuo, estas pueden clasificarse en CM embrionarias (CME) y CM adultas, pudiendo quizás agregarse una tercera categoría representada por tejidos fetales, por ejemplo CM de líquido amniótico, de sangre de cordón umbilical, de anexos fetales etc. En la etapa postnatal y adulta del individuo, las CM pueden ser aisladas a partir de sangre de cordón umbilical (SCU) y en la médula ósea (MO). Las CM localizadas en MO están asociadas fundamentalmente con el sistema hematopoyético (generación de células sanguíneas), y se les denomina CM hematopoyéticas (CMH). La facilidad de obtención de las CMH, en la etapa postnatal y adulta del individuo, ha permitido estudiar ampliamente la capacidad de autorenovación, diferenciación y proliferación de estas células. Muchos de los conocimientos generados sobre la biología de las CMH han sido extrapolados a CM localizadas en otros tejidos.

La enorme capacidad de generar múltiples tipos de células del organismo a partir de las CM ha originado un gran entusiasmo en la comunidad médica por el posible uso de estas células para regeneración de tejidos en humanos. El desarrollo de tecnologías que permitan la expansión y diferenciación de estas células podría tener un enorme impacto en el tratamiento de pacientes que requieren regeneración o reparación de órganos vitales. Todo esto ha llevado a plantear que el uso de CM podría constituir una poderosa herramienta terapéutica en determinadas patologías humanas.

[CONFERENCIA]

Resumen (continuación)

Actualmente el trasplante de médula ósea (TMO) constituye la única terapia, basada en CM, que ha demostrado su efectividad clínica en humanos. La sangre de cordón umbilical (SCU) es usada como una alternativa a la médula ósea, como fuente de CMH, para trasplante alogénico en leucemias, aplasia medular, hemoglobinopatías y en algunas otras enfermedades neoplásicas, genéticas y metabólicas.

Con relación al uso de CM en otras patologías, se han desarrollado múltiples terapias para regeneración del miocardio basadas en CM (cardiomioplastia celular, CMC). Sin embargo, en la actualidad no se ha demostrado en humanos regeneración cardíaca mediante el uso de CM. Actualmente en nuestro laboratorio se está llevando a cabo un protocolo de regeneración cardíaca en pacientes con infarto del miocardio. Basado en la gran "plasticidad" de las CM, también se ha planteado el uso de CM con el fin de regenerar el tejido pancreático en pacientes con diabetes tipo I. Debido a lo complicado que resulta el trasplante de páncreas en estos pacientes y que el trasplante de islotes requiere un gran número de células vivas, el trasplante de CM de islotes a pacientes diabéticos sustituiría la administración crónica de insulina en estos pacientes.

Con relación a enfermedades del sistema nervioso, evidencias recientes en modelos animales sugieren el posible uso de CM en ciertas enfermedades degenerativas. Trabajos recientes han reportado la caracterización de CM del sistema nervioso las cuales son capaces, *in vitro*, de dar origen a neuronas y células de la glia.

Dentro de las CM adultas, se encuentran las llamadas CM Mesenquimales (CMM). Estas células tienen una capacidad multipotencial de diferenciación. Las CMM pueden ser aisladas principalmente de la MO, aunque también pueden ser obtenidas de otros tejidos. Estas células son capaces de autorenovarse y proliferar por largos períodos de tiempo, manteniendo su capacidad de diferenciarse hacia células que conforman tejidos mesodérmicos, tales como osteoblastos, fibroblastos, condroblastos, adipocitos, mioblastos esqueléticos, entre otros. En nuestro laboratorio nosotros estamos realizando un protocolo clínico de regeneración ósea usando CMM. Los resultados obtenidos son muy promisorios al respecto.

En conclusión, los resultados reportados hasta el momento, en revistas biomédicas de alto impacto internacional, muestran que la mayor parte de estudios de regeneración de órganos y tejidos, mediante el uso de células madre, provienen de modelos animales y protocolos clínicos experimentales. Estos estudios no han demostrado claramente la efectividad clínica del uso de CM en humanos hasta el momento. El desarrollo de tecnologías que permitan usar las CM con fines terapéuticos, constituye uno de los campos de investigación y desarrollo de mayor impacto en la medicina actual para el tratamiento sustitutivo (regeneración o reparación) de órganos y tejidos. La posibilidad de aislar, cultivar, expandir y diferenciar estas células en el laboratorio, y su uso en modelos experimentales y potencialmente en humanos, tendrán un enorme impacto no solo en la salud de estos pacientes, sino también que podría disminuir los costos de tratamientos de estas enfermedades.

Inteligencia espiritual y respuesta inmunológica

José Manuel Barboza, MD, MSc.

Departamento de Epidemiología del IAHULA. Mérida-Venezuela.

[CONFERENCIA]

Resumen

La inteligencia espiritual se define como la capacidad de entender de manera profunda los problemas existenciales, observándolos desde un punto de vista más amplio y reconociendo la relación que existe entre la percepción, las creencias y la conducta, de tal manera que puedan ser manejados de manera adecuada para una mejor adaptación a los mismos.

En años recientes, la relación entre ésta y la medicina ha sido el foco de considerable atención ya que los estudios sugieren que hay una correlación positiva entre la espiritualidad/religiosidad (E/R) y múltiples indicadores de salud, el bienestar y la sobrevivencia de los individuos. Los mecanismos mediante los cuales la E/R puede impactar la calidad de vida y por ende afectar la salud de los pacientes son los métodos de afrontamiento, las prácticas de salud y los nexos sociales, tanto los recomendados como los proscritos, de tal manera que mediante la activación del tono parasimpático vagal (reflejo colinérgico antiinflamatorio), estos son capaces de atenuar el incremento del tono simpático, estabilizando así las vías pro-inflamatorias.

En este sentido se ha reportado una correlación inversamente proporcional entre la E/R y los niveles de marcadores pro-inflamatorios tales como IFN- γ , IL-6, la proteína C reactiva y el fibrinógeno. Así mismo, los estudios han demostrado que las intervenciones E/R son capaces de aumentar el índice IL-10/IL-6, generando así un efecto anti-inflamatorio. De igual manera, se ha encontrado que la E/R afecta otros parámetros inmunológicos y neuroendocrinos, estando relacionada significativamente con mayores contajes de células blancas, linfocitos totales, células T y NK, así como su actividad citotóxica, así como con el aumento de la producción de anticuerpos y la reducción de la respuesta del cortisol.

Esta evidencia sugiere que la E/R podría modular las respuestas inmunológicas y conductuales para ayudar a mejorar la calidad de vida y la salud de nuestros pacientes, los cuales deben ser vistos y tratados como personas integrales, en sus dimensiones física, emocional y espiritual, y no como enfermedades. Al ignorar cualquiera de estos aspectos humanos dejamos al paciente con una sensación de vacío que podría interferir con su proceso de sanación.

Efectos de la exposición crónica a plaguicidas en los trabajadores agrícolas de Bailadores, Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida, Venezuela

Leticia Miranda de Contreras, Lcda, MSc, PhD.

Centro de microscopia electronica "Dr. Ernesto Palacios Pru", Facultad de Medicina,
Universidad de los Andes. Mérida-Venezuela.

[CONFERENCIA]

Resumen

A pesar de sus efectos adversos sobre la salud, los plaguicidas se encuentran dentro de las sustancias químicas más frecuentemente utilizadas a nivel mundial, afectando a los trabajadores y pobladores de las zonas de explotación agrícola y a los consumidores de los productos agrícolas contaminados. Varios informes sugieren que la exposición crónica a plaguicidas puede afectar la calidad del semen y la fertilidad del hombre.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la exposición ocupacional a los plaguicidas organofosforados (OFs) y carbamatos (CBs) y la calidad del semen, así como los niveles de hormonas reproductivas y de la glándula tiroides de los agricultores. Fueron estudiados 35 hombres sanos (grupo no expuesto) y 64 trabajadores agrícolas (grupo expuesto). Se evaluó la calidad del esperma en muestras de semen fresco y se analizó el Índice de Fragmentación de ADN Espermático (IDF) por citometría de flujo. La exposición a plaguicidas se evaluó mediante la medición de la acetilcolinesterasa eritrocitaria (AChE) y butirilcolinesterasa plasmática (BuChE) con el kit de prueba de campo "Test Mate ChE". Los niveles séricos de testosterona total (TT), la hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH), la prolactina (PRL), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tiroxina libre (T4L) se analizaron utilizando kits de inmunoensayo enzimático.

En base a la inhibición de AChE y BuChE, se encontró evidencia de exposición OFs y CB en un 87,5% de los agricultores estudiados. Se observaron incrementos significativos en IDF espermáticos con disminuciones significativas en algunos parámetros del semen. El IDF se correlacionó negativamente con los niveles de BuChE, la concentración, la morfología y la vitalidad espermática. Se observó una aparente normalidad en TT, PRL, los niveles de T4L y TSH; sin embargo, hubo una tendencia a aumentar en los niveles de LH y FSH en los trabajadores expuestos.

En conclusión, los resultados confirman el impacto negativo de la exposición crónica ocupacional a los plaguicidas OFs y CBs sobre la función reproductiva masculina, debido al daño ocasionado a la cromatina espermática, disminución de la calidad del semen y alteraciones en los niveles de hormonas reproductivas.

El dominio de anclaje a la membrana de NEF-HIV-1 es crítico en la expresión de FOXP3 en Monocitos humanos

¹ Juan Camilo Valencia, ² Guillermo Terán-Ángel, ² Luisa Barboza, ³ Darrell Peterson, ² Lisbeth Berrueta, ² Siham Salmen

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. ² Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. ³ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Virginia Commonwealth University, Richmond. VA, USA

[TRABAJO LIBRE]

Resumen

Introducción: El VIH, durante la infección, favorece una respuesta reguladora al incrementar las Células T Reguladoras (TREG) para evadir la respuesta inmune, estas células expresan Foxp3, un factor de transcripción asociado con actividad supresora, cuya presencia ha sido confirmada en monocitos y macrófagos; Siendo estos susceptibles a la infección VIH-1, y uno de los principales reservorios virales, se evaluó el papel de los diferentes dominios de Nef, en la expresión de Foxp3 en monocitos humanos. Diferentes formas truncadas de Nef-VIH-1 fueron expresadas en *E. coli* (el dominio de anclaje a la membrana, SH3, PAK1, de dimerización y PAK2) y expuestas a monocitos humanos.

Materiales y métodos: Para este estudio experimental, las células mononucleares se purificaron mediante gradiente de densidad en Ficoll-Hypaque, fueron expuestas a las formas truncadas de Nef a 250 ng/ml durante 24h. Las muestras fueron analizadas mediante citometría de flujo por el programa Cell Quest (Becton Dickinson) y los resultados se analizaron usando la prueba t-student

Resultados: El dominio de anclaje a membrana de Nef incrementa la expresión de Foxp3 en un 4,24% en Monocitos humanos

Conclusión: El dominio de anclaje a la membrana de Nef es crítico para incrementar la expresión de Foxp3 en monocitos humanos, implicado así como mecanismo de escape viral y posible blanco terapéutico.

Palabras clave: Foxp3, Monocitos, Nef, VIH.

NEF-HIV-1 incrementa la expresión del factor de transcripción FOXP3 en monocitos humanos

¹ Juan Camilo Valencia, ² Guillermo Terán-Ángel, ² Luisa Barboza, ³ Darrell Peterson, ² Lisbeth Berrueta, ² Siham Salmen

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. ² Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. ³ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Virginia Commonwealth University, Richmond. VA, USA

[TRABAJO LIBRE]

Resumen

Introducción: Un mecanismo utilizado por el VIH para evadir la respuesta inmune es favoreciendo una respuesta reguladora al incrementar las Células T Reguladoras (TREG) durante la infección, estas células expresan Foxp3, un factor de transcripción asociado con actividad supresora, cuya presencia ha sido confirmada en monocitos y macrófagos. Siendo los monocitos/macrófagos susceptibles a la infección VIH-1, y uno de los principales reservorios virales, se evaluó el papel de Nef (una de las principales proteínas reguladoras del VIH), en la expresión de Foxp3 en monocitos humanos. Nef-VIH-1 fue expresada en *E. coli* y la proteína purificada se expuso a monocitos de sangre periférica de individuos seronegativos. La expresión de Foxp3 fue analizada mediante citometría de flujo y western-blot.

Materiales y métodos: Para este estudio experimental, las células mononucleares se purificaron mediante gradiente de densidad en Ficoll-Hypaque y fueron expuestas a concentraciones crecientes de Nef recombinante (50ng/l hasta 500ng/ml) durante 24 y 48 h. Las muestras fueron analizadas en un citómetro de flujo mediante el programa Cell Quest (Becton Dickinson) y los resultados se analizaron usando la prueba t-student

Resultados: En este estudio se evidenció que los monocitos humanos al ser expuestos a Nef incrementan la expresión de Foxp3 en un 22,86%

Conclusión: A través de la inducción de Foxp3 el VIH genera un microambiente inmunosupresor que favorece el escape viral.

Palabras clave: Foxp3, Monocitos, Nef, VIH.

Mosaicismo en el síndrome de Cri Du Chat

¹ Gloria Da Silva, ² Astrid Cantor, ² Susan Rojas

¹ Unidad de Genética Médica - Departamento de Puericultura y pediatría del IAHULA. Mérida-Venezuela. ² Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

[TRABAJO LIBRE]

Resumen

El Síndrome del maullido de gato (Cri du Chat) consiste en una delección del brazo corto del cromosoma 5. Los hallazgos clínicos comunes encontrados en este síndrome son: Microcefalia, puente nasal ancho, hipertelorismo, pliegues epícanticos, hendiduras palpebrales descendentes, pabellones auriculares de inserción baja, micrognatia, dermatoglifos anormales, retraso psicomotor y del crecimiento. Corresponde a un síndrome infrecuente, con una incidencia de 1 en 50000 nacidos vivos. Solo el 3% de los casos se debe a mosaicismo. En la actualidad, no se han reportado casos de Síndrome de Cri du Chat con dos líneas celulares en Venezuela. Se presenta el caso de un paciente masculino, de 6 meses de edad quien consulta por Síndrome Convulsivo. Antecedentes personales: Producto de unión no consanguínea, primera gesta, pre-termino (34 semanas), controlado sin complicaciones. A los 28 días de nacido presenta convulsión focal motora e hipoactividad. Evaluación Genética: Al examen físico se observa microcefalia, hipertelorismo, micrognatia, llanto de tono muy agudo, talón prominente. Es evaluado a los 6 meses y se observa retardo ponto-estatural e hipotonía generalizada. El cariotipo reporta: 46 XY y 46XY del (5p) en 15% de las metafases evaluadas. Por la infrecuencia del mosaicismo como causa de este síndrome, se presentan las características clínicas y hallazgos citogenéticos de este paciente en comparación con las características de dos pacientes que portan la delección debido a otra causa. Los tres pacientes fueron admitidos a la unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, en la ciudad de Mérida; Venezuela.

Palabras clave: Cri du chat, Mosaicismo, Maullido de Gato.

Expresión y purificación del preS1/2 del virus de la hepatitis B (VHB) y su utilidad en el diagnóstico de la infección

¹ Yismelvy Marquez, ¹ Monsalve Maria, ² Siham Salmen, ² Lisbeth Berrueta

¹ Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. ² Instituto de Inmunología Clínica Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

[TRABAJO LIBRE]

Resumen

La hepatitis B es una enfermedad inflamatoria del tejido hepático causada por la infección crónica del virus de la hepatitis B (VHB). Su diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos y antígenos contra dos de sus principales proteínas inmunogénicas, el antígeno de superficie (HBsAg) y el del core (HBcAg). Existen otros dos componentes de la envoltura altamente inmunogénicos el preS1/2, sin embargo su papel en la evaluación de la respuesta serológica aún no ha sido evaluado. Es por ello que en este trabajo se propone expresar y purificar el preS1/2 usando a la *Escherichia coli* como sistema de expresión por ser el menos costoso a fin de obtener una proteína con propiedades antigénicas adecuadas para su utilización en el diagnóstico serológico y evaluación de la respuesta inmune. El preS1/2 previamente clonado en el vector pET3d-preS1/2 se utilizó para transformar a la cepa de *Escherichia coli* (HMS174) y después de inducir la síntesis proteica mediante el uso de IPTG, se purificó mediante columna de afinidad al níquel, posteriormente analizadas en gel de electroforesis poliacrilamida, para seleccionar las fracciones de preS1/2. Después de dializarlas y liofilizarlas se logró obtener 5,4 mg/ml de la proteína pura, confirmado mediante la realización del western blott con un anticuerpo monoclonal específico. Estos resultados indican que este método es fácil, poco costoso y rápido para obtener una proteína pura con potencial uso en el diagnóstico serológico de la infección por VHB.

Palabras clave: Hepatitis B, preS1/2, HBsAG.

Prevalencia de la infección por virus de Epstein Barr (VEB) en mujeres gestantes y con aborto, durante las primeras semanas de embarazo

¹ Mariangel Ramos, ² César Pérez

¹ Facultad de Medicina, Extensión Táchira, Universidad de Los Andes. San Cristobal. Venezuela.

² Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

[TRABAJO LIBRE]

Resumen

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un agente patógeno común para los humanos y su efecto en la infección vertical es poco estudiado. Durante el embarazo hay riesgo a contraer infecciones que afectan al feto. La infección adquirida antes del nacimiento ocasiona abortos, mortinatos, malformaciones, retraso en el crecimiento intrauterino, prematuridad y secuelas por infección postnatal crónica. Los efectos inmediatos o a largo plazo representan un problema a nivel mundial. Durante el embarazo se ha mostrado una prevalencia del 98% y aproximadamente el 40% de las embarazadas son susceptibles y transmitirán el virus al feto. Los actuales exámenes clínicos de rutina revelan pocos hallazgos específicos en la madre pues en su mayoría la infección por VEB tiene un curso asintomático. La poca efectividad en su tratamiento hace que la prevención y el diagnóstico sean de gran importancia. Se conoce que el VEB se mantiene latente en el 90% de los pacientes después de la infección primaria y que la infección puede ser reactivada debido a diversos factores como el estrés crónico, posiblemente debido a la disminución de la respuesta inmune celular. En la presente investigación se evaluó la prevalencia de la infección por VEB en mujeres gestantes y con aborto que se encontraban durante las primeras 15 semanas de embarazo. Las muestras de pacientes de la consulta de obstetricia en diferentes ambulatorios de los Municipios Libertador y Campo Elías del Estado Mérida y de mujeres en la sala de emergencia obstétrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) que acudieron por aborto durante las primeras semanas, se analizaron con una prueba ELISA para la detectar anticuerpos séricos de tipo IgG VCA-VEB que no discriminan entre una primoinfección y una infección pasada. El 35% de la población de estudio fueron 9 mujeres en gestación sin antecedente de aborto y el 65% corresponde a 17 mujeres que historia previa de aborto. El total de la población dio positiva a la presencia de IgG VCA-VEB distribuidas en gestantes sin aborto (34,6%), gestantes con aborto (15,4%), no gestantes con un solo aborto (38,5%) y no gestantes con aborto recurrente (11,5%). La asociación entre la reactivación del virus como desencadenante de complicaciones en el embarazo, está relacionada a la susceptibilidad presente durante la gravidez. La influencia del VEB como modulador de la respuesta inmune en la embarazada, es un factor que debe estudiarse con mayor profundidad.

Palabras clave: Virus de Epstein-Barr (VEB), Abortos espontáneos, Embarazo.

Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: avanbiomed.idic@gmail.com, el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- **Carta al Editor:** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, título del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de artículo (Revisiones, estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- **Manuscrito:** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, autores con sus direcciones institucionales, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- **Tablas:** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- **Figuras:** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, cuando aplique. Máximo 5 figuras y/o fotos y 2 tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias: 5.000. Máximo 5 figuras y/o fotos y 2 tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias: 3.000. Máximo 2 figuras y/o fotos y 1 tabla Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).
- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título

corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (150 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (150 palabras máx.) y 5 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 2.500. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 3 figuras y/o fotos y 1 tablas.

- **Cartas al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

Revistas:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevent.com/ns.htm>.

Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría** y la **transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: avanbiomed.idic@ula.ve ó avanbiomed.idic@gmail.com.

Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si esta dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinaran de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: avanbiomed.idic@gmail.com; the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- **Letter to the editor:** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- **Manuscript:** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- **Tables:** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- **Figures:** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies. Figures or pictures: Up to 5. Table: 3.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Maximum of 5 figures and pictures and 2 tables.
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references: 3.000. Maximum of 2 figures and pictures and 1 table. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixed or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion;

Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references: 2.500. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 3 figures or pictures and one table.

- **Letters to the editor** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

Journals:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

Books:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevnt.com/ns.htm>.

Author's declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author's declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author's declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the correspondent author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: avanbiomed.idic@ula.ve or avanbiomed.idic@gmail.com.

Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#) publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

Los editores deben: 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

Los autores deben: 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas

vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existe.

Los revisores deben: 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

Publication Ethics & Malpractice Statement

Advances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the peer-reviewed and publication process.

Advances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#): published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to Advances in Biomedicine will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. Advances in Biomedicine reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

Editors must: 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

Authors must: 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers.

4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

Reviewers must: 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.



Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Suplemento 1, Octubre 2013
Copyright: © ULA 2013
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Depósito Legal: PPI201102ME3935

ISSN: 2244-7881

Repositorio Institucional de la Universidad de Los Andes

URL: <http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>



Tabla de contenido

EDITORIAL

- 1 **Instituto de Inmunología Clínica**
Lisbeth Berrueta
- 2 **Presentación de las V Jornadas del Instituto de Inmunología Clínica**
Guillermo Terán-Ángel
- 3-4 **Homenaje al Dr. Fernando Merino Niño**
Lisbeth Berrueta, Siham Salmen

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 4-25 **Inmunodeficiencias primarias: inmunopatogenia, infecciones asociadas y estrategias terapéuticas**
Primary immunodeficiencies: immunopathogenesis, associated infections and therapeutic strategies
Siham Salmen, Rima Bahsas-Saky, Nubia Silva-Gutiérrez, Luisa Barboza, Guillermo Terán-Ángel, Lisbeth Berrueta, Raian Contreras-Cardone, Fabiola Silva.
- 26-39 **Células progenitoras pluripotenciales: Características y compartimientos especializados de residencia**
Pluripotent stem cells: Characteristics and specialized compartments of residence
Siham Salmen, Nubia Silva-Gutiérrez, Rima Bahsas-Zaky, Guillermo Terán-Ángel, Luisa Barboza, Karla Padrón, Lisbeth Berrueta, Daniela Oláñez, Eduvigis Solórzano, Ali Calderón, Mabel Soto-Parra.

PONENCIAS

- 40-42 **Tolerancia inmunitaria**
Luisa Barboza
- 43-44 **Mecanismos de señalización celular que median la tolerancia inmunitaria**
Ana M Blasini
- 45-47 **Tolerancia inmunitaria y mecanismos de evasión en la respuesta frente a virus: Amigos o enemigos**
Siham Salmen
- 48 **Inflammatory mediators in patients with Dengue infection: role in early endothelial damage**
Silvana Vielma
- 49-50 **Restauración del tejido gingival a partir de fibroblastos autólogos**
Eduvigis Solórzano Navarro, Karla Padrón, Daniela Oláñez
- 51-52 **Terapias celulares basadas en el uso de células madre**
José E Cardier
- 53 **Inteligencia espiritual y respuesta inmunológica**
José Manuel Barboza



- 54 **Efectos de la exposición crónica a plaguicidas en los trabajadores agrícolas de Bailadores, Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida, Venezuela**
Leticia Miranda de Contreras

TRABAJOS LIBRES

- 55 **El dominio de anclaje a la membrana de NEF-HIV-1 es crítico en la expresión de FOXP3 en Monocitos humanos**
Juan Camilo Valencia, Guillermo Terán-Ángel, Luisa Barboza, Darrell Peterson, Lisbeth Berrueta, Siham Salmen
- 56 **NEF-HIV-1 incrementa la expresión del factor de transcripción FOXP3 en monocitos humanos**
Juan Camilo Valencia, Guillermo Terán-Ángel, Luisa Barboza, Darrell Peterson, Lisbeth Berrueta, Siham Salmen
- 57 **Mosaicismo en el síndrome de Cri Du Chat**
Gloria Da Silva, Astrid Cantor, Susan Rojas
- 58 **Expresión y purificación del preS1/2 del virus de la hepatitis B (VHB) y su utilidad en el diagnóstico de la infección**
Yismelvy Marquez, Monsalve María, Siham Salmen, Lisbeth Berrueta
- 59 **Prevalencia de la infección por virus de Epstein Barr (VEB) en mujeres gestantes y con aborto, durante las primeras semanas de embarazo**
Mariangel Ramos, César Pérez
- 60 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 61 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 62-63 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**