



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**RECEPTORES TIPO TOLL EN EL DESARROLLO Y
FUNCIÓN DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

JORGE IVAN ACOLTZI PAEZ

TUTOR: Mtro. JUAN CARLOS CUEVAS GONZÁLEZ

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	8
1. Generalidades de inmunología.....	9
1.1 Definición.....	9
1.2 Antecedentes.....	9
1.3 Función.....	10
1.4 Origen de las células del sistema inmunitario.....	11
1.5 Tejidos Linfáticos.....	13
1.6 Inmunidad innata.....	19
1.7 Inmunidad adaptativa.....	21
2. Trastornos del sistema inmunitario.....	23
2.1 Hipersensibilidad.....	23
2.2 Enfermedades autoinmunitarias.....	26
2.3 Inmunodeficiencias.....	29
2.4 Amiloidosis.....	29
3. Receptores de reconocimiento de patrones.....	30
3.1 Clasificación de los receptores de reconocimiento.....	31
4. Receptores tipo Toll (TLR).....	34
4.1 Descubrimiento.....	34
4.2 Estructura y función.....	35
4.3 Distribución.....	37
4.4 Descripción de los diferentes TLRs.....	39
4.5 Cascada de señalización.....	41
4.6 Vía dependiente de MyD88.....	42



4.7	Vía Independiente de MyD88.....	45
5.	Alteraciones de los TLR.....	46
5.1	Polimorfismos en los receptores Toll.....	47
6.	Hematopoyesis.....	49
6.1	Hematopoyesis prenatal.....	50
6.2	Hematopoyesis postnatal.....	50
6.3	Células hematopoyéticas.....	50
6.4	Organización del sistema hematopoyético.....	51
6.5	Generación de linajes hematopoyéticos.....	51
7.	TLRs y la hematopoyesis.....	52
8.	Relación de los receptores tipo Toll con la odontología.....	57
9.	Conclusiones.....	61
10.	Bibliografía.....	62



ÍNDICE DE FIGURAS

- Fig. 1 Origen de las células del sistema inmunitario.
- Fig. 2 Anatomía del sistema linfático.
- Fig. 3 Anillo de Waldeyer.
- Fig. 4 Amígdala palatina.
- Fig. 5 Adenoides.
- Fig. 6 Amígdala lingual.
- Fig. 7 Barrera epitelial.
- Fig. 8 Origen de las células del sistema inmune.
- Fig. 9 Estructura de los receptores tipo Toll.
- Fig. 10 Activación de la vía de receptores tipo Toll a través de la proteína acopladora MyD88.
- Fig. 11 Activación de la vía de receptores tipo Toll independiente de la proteína acopladora MyD88.
- Fig. 12 Diferenciación de células del sistema inmunitario.



ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Clasificación de hipersensibilidad de Gell y Coombs.
- Tabla 2. Criterios para clasificar las enfermedades autoinmunes.
- Tabla 3. Microorganismos relacionados a la enfermedad periodontal.



ABREVIATURAS

TLR	Toll like receptor/ Receptores tipo Toll.
a.C	antes de Cristo.
Ig	Inmunoglobulina.
IL	Interleucina.
TNF	Factor de Necrosis Tumoral.
GM/CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.
PRR	Receptor de Reconocimiento de Patrones.
PAMP	Patrón Molecular Asociado a Patógenos.
DAMP	Daño Molecular asociado a Patógenos.
ARN	Ácido Ribonucleico.
NF- κ B	Factor Nucleolarkaapa B.
NF- κ β	Factor Nuclear kaapa beta.
mRNA	Ácido Ribonucleico mensajero.
LPS	Lipopolisacáridos.
IFN	Interferón.
DNA	Acido Desoxirribonucleico.
DD	DeathDomain/ Dominio de Muerte.
CPH	Células Progenitoras Hematopoyéticas.
CFU- GM	Unidades Formadoras de Colonias de granulocitos y macrófagos.



INTRODUCCIÓN

El organismo se encuentra expuesto constantemente a múltiples agresiones causadas por factores de diversa naturaleza que poseen la capacidad de activar el sistema inmune, que es el responsable de proteger y dar respuesta a los ataques.

En mamíferos el sistema inmune está constituido por dos elementos, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. En la inmunidad innata se encuentran receptores responsables de reconocer agentes potencialmente lesivos, entre éstos se encuentran los receptores tipo Toll o TLRs, denominados así por sus siglas en inglés *Toll like receptors*. Los macrófagos y células dendríticas son elementos celulares en los que es posible encontrar diversos TLRs, cuya función es identificar una amplia variedad de moléculas con la capacidad para desencadenar alteraciones fundamentales para la constitución y desarrollo celular.

El rol que tienen los TLR en el desarrollo hematopoyético ha revolucionado la comprensión de la regulación de las células madre y progenitoras hematopoyéticas. Se cree que la activación crónica de los TLRs participa en el desarrollo de enfermedades hematológicas, autoinmunes, neoplásicas, etc.

Es importante que el odontólogo conozca los TLRs debido a que son elementos indispensables para desencadenar el proceso de inmunidad iniciado cuando el patógeno es reconocido por elementos celulares especializados.



OBJETIVOS

1. Conocer los elementos celulares de la inmunidad y sus tipos.
2. Identificar los diferentes tipos de receptores que están involucrados en el reconocimiento de patrones.
3. Definir que son los receptores tipo Toll y cuantos se han logrado identificar en humanos.
4. Explicar la morfología de los TLR.
5. Describir en que consiste la hematopoyesis.
6. Conocer la relación de los TLR en la hematopoyesis.



1. Generalidades de inmunología

1.1 Definición

La inmunología es el estudio de los mecanismos fisiológicos, que el ser humano y otros animales utilizan para defender su organismo contra la invasión de otros microorganismos.¹

También se define como el estudio de las respuestas inmunitarias de los acontecimientos celulares y moleculares, que se producen después de que un organismo se encuentra con un microbio y macromoléculas extrañas. La respuesta inmunitaria, es una reacción a los componentes microbianos, como proteínas, polisacáridos y sustancias químicas que son reconocidas como extrañas, independientemente de la consecuencia fisiológica o patológica de la reacción. Las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos que se reproducen y evolucionan más rápido que el huésped, en respuesta el organismo forma células dedicadas a la defensa que en conjunto forma el sistema inmunitario.²

1.2 Antecedentes

Tucídides en el siglo V a.C. en Atenas da la primera mención a la inmunidad frente a una infección, que llamo peste.²

A finales del siglo XVIII, Edward Jenner observó que las ordeñadoras que se recuperaban de la viruela vacuna, no contraían la forma de viruela más grave. En función de esa observación, inyectó material de una pústula de viruela vacuna en un niño de 8 años, que se inoculó posteriormente con viruela de forma intencionada y no surgió la enfermedad. Este fue el máximo triunfo de la inmunología en 1776, llamado vacunación o inmunización.^{1,2}



Robert Koch en el siglo XIX, probó que las enfermedades infecciosas se originan por microorganismos, cada uno de los cuales produce una enfermedad particular.

En 1880 Louis Pasteur, ideó una vacuna contra el cólera en pollos y una vacuna contra la rabia.

Emil Von Behring y Shibasaburo Kitasato en 1890, descubrieron que el suero de animales inmunes a la difteria o al tétanos contenía una “actividad antitóxica” específica, que confería protección de corta duración contra los efectos de las toxinas diftérica o tetánica, esto se debía a las proteínas que ahora se denominan anticuerpos, que se unían a las toxinas y neutralizaban su actividad.

Elie Metchnikoff descubrió que los microorganismos podían ser envueltos y digeridos por células fagocíticas, que llamo “macrófagos”.³

1.3 Función

Se refiere a la defensa contra los microbios infecciosos, sin embargo sustancias extrañas no infecciosas pueden desencadenar respuestas inmunitarias, en algunas situaciones mecanismos que protegen al organismo pueden ser lesivos por si mismos.²

Para proteger al individuo el sistema inmunitario debe satisfacer cuatro tareas:

- Reconocimiento inmunitario: Detecta la presencia de una infección, llevado a cabo por leucocitos del sistema inmunitario innato y linfocitos del sistema inmunitario adaptativo.

- Contener la infección y eliminarla: Pone en marcha funciones efectoras inmunitarias como el sistema de complemento, anticuerpos, leucocitos y la capacidad destructiva de linfocitos.
- Regulación inmunitaria: La respuesta inmunitaria debe mantenerse controlada para no dañar al organismo, el fracaso de la autorregulación contribuye al desarrollo de enfermedades.
- Memoria inmunitaria: Se encarga de proteger al individuo contra enfermedades recurrentes debidas al mismo patógeno. ³

1.4 Origen de las células del sistema inmunitario

Los leucocitos son algunas de las células efectoras de la respuesta inmunitaria, se originan en la médula ósea como se muestra en la figura 1, donde muchos maduran y se desarrollan, algunos migran para proteger los tejidos periféricos, otros residen en los tejidos y varios circulan en el torrente sanguíneo y en el sistema linfático, que drena el líquido extracelular además de células libres que son transportadas como linfa.



Figura 1. Origen de las células del sistema inmunitario. Tomado de: http://3.bp.blogspot.com/_iFKglw7aNNc/TBeYXAcxh7I/AAAAAAAAAENM/gcDx6Jl4rvw/s1600/MAEDULA+cast.jpg



La médula ósea contiene células madre hematopoyéticas pluripotenciales que generan los elementos celulares de la sangre y poseen la capacidad de diferenciarse hacia la vía mieloide o linfoide.^{3,4}

El linaje mieloide se transforma en uno de tres tipos de células sanguíneas maduras:

- Eritrocitos: Transportan oxígeno y sustancias a todos los tejidos del cuerpo.
- Plaquetas: Se encargan de cohibir el sangrado, formando coágulos en la zona lesionada.
- Leucocitos: Responden a los estímulos de agentes lesivos.⁴

Muchas de las células del sistema inmunitario innato se originan del linaje mieloide, donde el progenitor mieloide común es el precursor de monocitos, granulocitos, células cebadas, células dendríticas, megacariocitos y eritrocitos.¹

La línea linfoide se diferencia en un linfoblasto que posteriormente da origen a uno de tres tipos de linfocitos:

- Linfocitos B: Producen anticuerpos para ayudar a combatir las infecciones.
- Linfocitos T: Estimulan a los linfocitos B a producir los anticuerpos para combatir las infecciones.
- Linfocitos citolíticos naturales: Atacan las células cancerosas o los virus.^{3,4}

1.5 Tejidos Linfáticos

Los principales órganos linfáticos son: médula ósea, timo, bazo y ganglios linfáticos como se observa en la figura 2. En las superficies mucosas de las vías respiratorias, digestivas y urogenitales se encuentra un tejido linfático menos organizado.¹

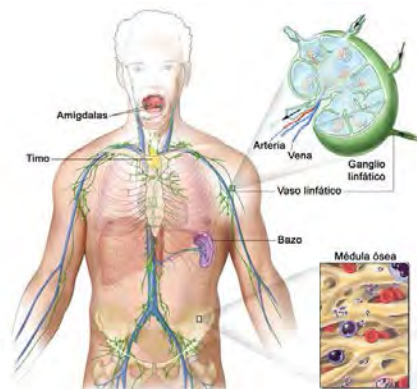


Figura 2. Anatomía del sistema linfático. Tomado de:
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/linfoma-sistema-nervioso-central/Patient/page1/AllPages/Print>

Los órganos linfáticos se pueden dividir en:

- Primarios: En ellos se generan y maduran los linfocitos.

Médula ósea

Es un tejido primario ubicado en el interior del hueso como una estructura reticular inmersa entre grandes trabéculas. Los linfocitos B complementan su maduración en la médula ósea, mientras que los linfocitos T salen de la médula ósea en fase inmadura.^{3,5}



Timo

Está situado en la parte anterior del tórax. Es un órgano bilobulado, donde cada lóbulo se divide por trabéculas de tejido conjuntivo.⁵

- Secundarios: Son estructuras especializadas en la recolección de antígenos donde se mantienen los linfocitos vírgenes maduros y se lleva a cabo su activación a través de la presentación o el contacto con el antígeno e inicia la respuesta inmunitaria.

Los órganos linfoides secundarios son los sitios donde los linfocitos interactúan con los patógenos, comprenden ganglios linfáticos, el bazo, tejidos linfoides de la mucosa del intestino, vías nasales, respiratorias y urogenitales.^{1,3}

Ganglios linfáticos

Son estructuras de forma redondeada u ovoide, intercaladas entre el recorrido de los vasos linfáticos. Poseen una concavidad llamada hilio en una de sus superficies, por donde penetran vasos arteriales y emergen vasos venosos y linfáticos.

Reúnen el plasma que escapa de los vasos sanguíneos y forma el líquido extracelular, con el tiempo devuelven este líquido llamado linfa a la sangre. En el ganglio se encuentran células dendríticas y macrófagos que se encargan de limpiar la linfa de los microorganismos. Su estructura anatómica proporciona sitios para la reunión de linfocitos con patógenos.^{1,6}



Bazo

Es un órgano voluminoso situado en el epigastrio izquierdo, tiene dos tipos de tejidos distintos:

- Pulpa blanca: Constituida por una arteriola central cubierta con una vaina de tejido linfoide periarteriolar que proporciona inmunidad, los linfocitos T se encuentran alrededor del vaso sanguíneo y las células B confluyen formando folículos primarios. En el sitio de transición entre ambas zonas hay macrófagos que presentan antígenos a los linfocitos y fagocitan células deterioradas.
- Pulpa roja: Integrada por sinusoides vasculares que conectan con la vena esplénica, lo que permite la salida de la sangre que ingresa a través de la arteria. En esta zona se vigilan los eritrocitos y se eliminan en caso de requerirse, actúa como filtro de la sangre y su objetivo es eliminar las células dañadas.^{1,5}

Amígdalas o tonsilas

Son estructuras constituidas por folículos linfáticos asociados a mucosas. Están localizadas en la mucosa nasofaríngea alrededor del istmo de las fauces, formando un círculo de defensa inmunológica denominada “anillo faríngeo de Waldeyer” como se distingue en la figura 3, que protege los tractos digestivo y respiratorio.

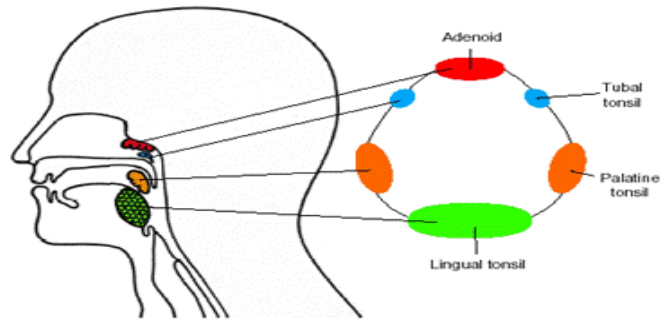


Figura 3 Anillo faríngeo de Waldeyer Tomado de http://bio114.wikispaces.com/file/view/waldeyer's_ring_picture/45728621/waldeyer's_ring_picture

Existen cuatro agrupaciones de folículos linfáticos amigdalinos:

- Amígdalas palatinas: Son estructuras en forma de pequeñas almendras localizadas en posición horizontal en la foseta palatina, como se presenta en la figura 4, están formadas por los pilares anteriores (palatoglosos) y posteriores (palatofaríngeos) del velo del paladar y de la faringe. Constituidas por folículos linfáticos secundarios revestidos por un epitelio que se invagina para constituir criptas amigdalinas o tonsilares que se llenan de detritus celulares epiteliales de neutrófilos muertos y de linfocitos que migran de los folículos linfáticos, especialmente cuando las amígdalas experimentan procesos infecciosos inflamatorios.

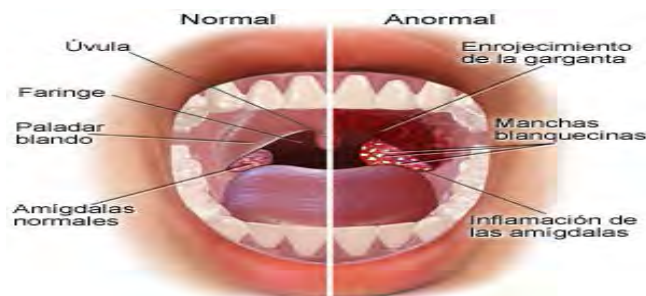


Figura 4 Amígdala palatina.

Tomado de: http://www.allinahealth.org/mdex_sp/SD7765G.HTM

- Amígdalas faríngeas: Se localizan en el techo de la cavidad nasofaríngea, como se expone en la figura 5. También se les conoce como “adenoides”.

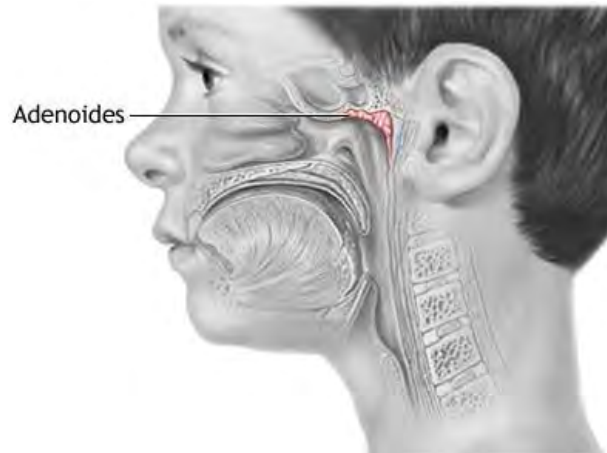


Figura 5 Adenoides.

Tomado de: <http://www.clinicadam.com/imagenes-de-salud/19259.html>

- Amígdalas linguales: Están situadas en la raíz de la lengua como indica la figura 6. Pequeños conductos de glándulas salivales atraviesan el tejido linfático folicular y drenan en la parte profunda de las criptas amigdalinas.

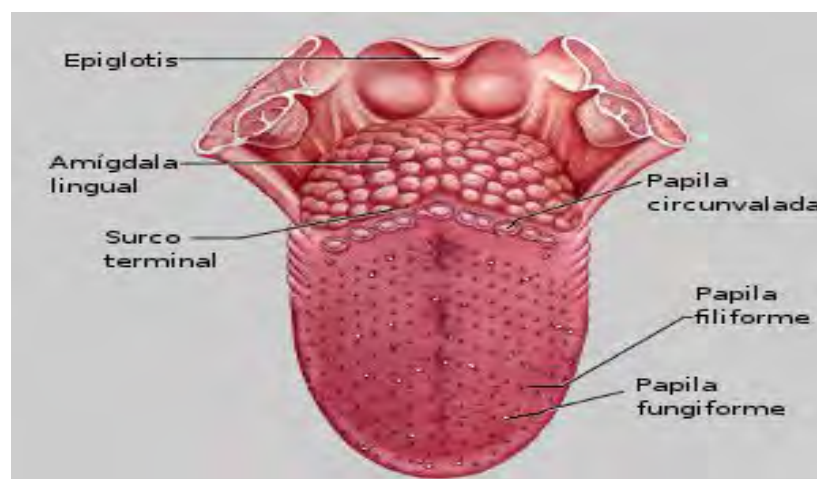


Figura 6 Amígdala lingual.

Tomado de: <http://www.sabelotodo.org/anatomia/lengua.html>



- Amígdalas tubáricas. Son pequeños acúmulos de folículos linfáticos que rodean la entrada de la tuba auditiva o trompa de Eustaquio.

Las amígdalas o tonsilas carecen de vasos linfáticos aferentes, drenan pequeñas cantidades de linfa y linfocitos hacia los vasos linfáticos de la región cervical a través de capilares linfáticos eferentes.⁶

- Terciarios: Se desarrollan en adultos, en sitios de infección crónica.

El desarrollo del resto de los órganos linfoides se restringe a la embriogénesis y a la etapa postnatal inmediata.^{3,5}

Placas de Peyer

Tienen la forma de pequeñas hendiduras redondeadas u ovoideas, semejantes a pequeños cráteres de la mucosa intestinal, se localizan en el tercio final del íleon o en el colon. Carecen de vasos linfáticos aferentes, drenan los linfocitos y la pequeña cantidad de líquido linfático formado en el corion del intestino mediante vasos linfáticos eferentes.⁶

Folículos linfáticos solitarios.

Son agrupaciones linfoides no capsuladas situadas en áreas submucosas de órganos como el estómago, duodeno, yeyuno; uréteres, vejiga urinaria; tráquea, bronquios y bronquiolos. La inmunidad generada en estos sitios es estimulada por los anticuerpos (IgA) inmersos en las mucosas.^{5,6}

1.6 Inmunidad innata

El término innata hace referencia a que es determinada por los genes, también es llamada inmunidad natural o nativa. Es la primera línea de defensa de los organismos multicelulares, en reacción contra los patógenos y productos de células dañadas.²

Sus principales componentes son:

a) Barrera epitelial y química:

La piel es la primera defensa contra infecciones, formada por capas de células queratinizadas como se ejemplifica en la figura 7. En continuidad con la piel están los epitelios que recubren las vías respiratorias, digestivas y urogenitales, estas superficies se conocen como mucosas, ya que son impregnadas por moco, que contiene glucoproteínas, proteoglicanos y enzimas que protegen a las células epiteliales.¹



Figura 7. Barrera epitelial.

Tomado de: <http://www.monografias.com/trabajos91/piel-y-sus-partes/piel-y-sus-partes.shtml>

b) Células fagocíticas

Están constituidas por 3 grupos celulares: Los monocitos que originan a los macrófagos, los granulocitos o leucocitos (neutrófilos eosinófilos y basófilos) y las células dendríticas. En la figura 8 se observa el origen de las células del sistema inmune.

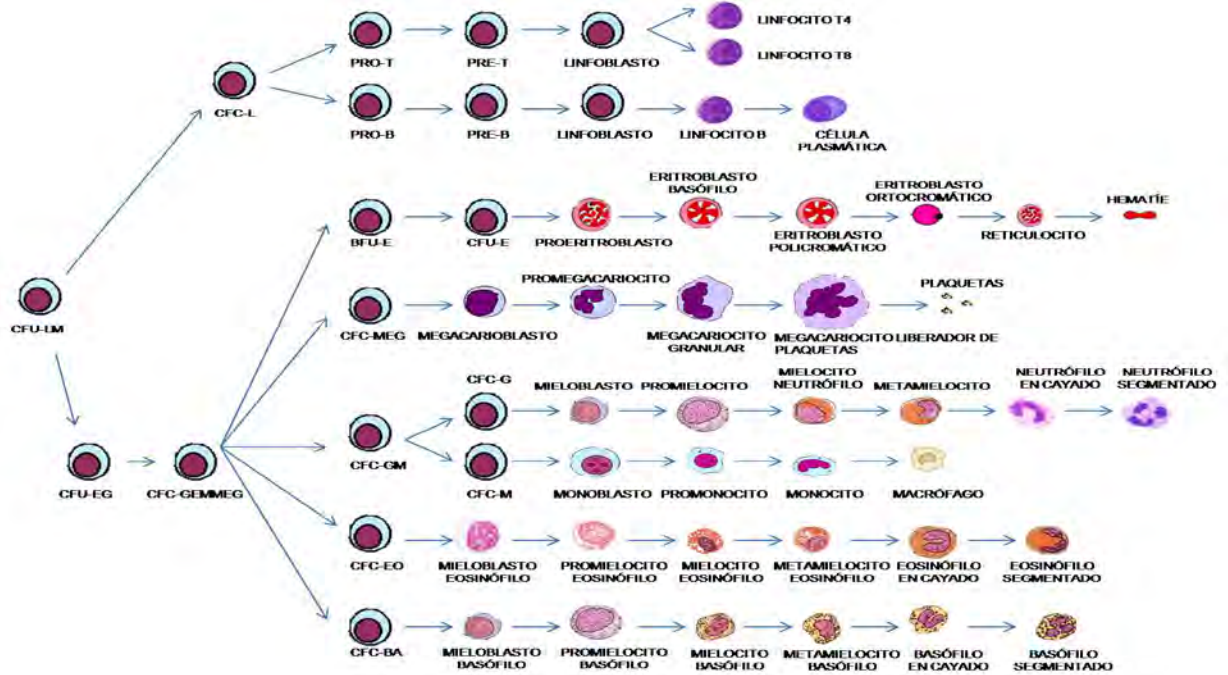


Figura 8. Origen de las células del sistema inmune. Tomado de: <http://raulcalasanz.files.wordpress.com/2010/10/hematopoyesis.jpg>

c) Proteínas plasmáticas

Se encuentran en el plasma y tiene diferentes funciones:

- Constituir el sistema de complemento.
- Actuar contra agentes microbianos.
- Aumentar la permeabilidad vascular.
- Quimiotaxis.
- Oponización.



La inmunidad innata tiene tres funciones trascendentales:

- La respuesta inicial a microorganismos.
- Reconocer las células apoptóticas y los productos del daño celular continuando con su eliminación e iniciando la reparación tisular.
- Estimular la respuesta inmunitaria adaptativa.

Si agentes microbianos logran ingresar al organismo las células liberan proteínas llamadas citocinas, que desencadenan la respuesta inmunitaria celular innata que consiste en dos reacciones:

- Inflamación.
- Defensa antivírica.²

1.7 Inmunidad adaptativa

Corresponde a una respuesta inmunitaria específica que aparece como una adaptación a la infección por un patógeno y aumenta en magnitud así como en capacidad defensiva con cada exposición al microorganismo. Sus características son:

- Especificidad: Frente antígenos microbianos y no microbianos.
- Diversidad: Capacidad para responder a una gran variedad de antígenos.
- Memoria: Recordar y responder de forma más intensa a exposiciones repetidas.
- Expansión clonal: Aumento del número de linfocitos específicos frente al antígeno.
- Especialización: Genera respuestas que son óptimas para la defensa contra diferentes tipos de microbios.



- Contención y homeostasis: Permite al sistema inmune recuperarse de una respuesta, de modo que pueda actuar contra antígenos que vuelven a presentarse.
- Componentes: Linfocitos y sus productos.
- Falta de reactividad frente a lo propio: Impide dañar al anfitrión durante la respuesta a antígenos extraños.

Recurre a tres estrategias principales para combatir a los microorganismos:

- Anticuerpos: Se unen a los microorganismos, bloqueando su capacidad para infectar y favorecen su ingestión por los fagocitos.
- Fagocitos: Ingieren y destruyen a los microorganismos.
- Linfocitos T citotóxicos: Destruyen células infectadas que son inaccesibles a los anticuerpos.

Existen dos tipos de respuesta inmunitaria adaptativa, llamadas inmunidad humoral e inmunidad celular.^{2,3}



2. Trastornos del sistema inmunitario

El sistema inmunitario es trascendental en el mantenimiento de la integridad del organismo, depende del reconocimiento de componentes moleculares de agentes infecciosos y del cuerpo humano. Responde de forma eficaz y regulada contra las infecciones, sin embargo en ocasiones ciertas respuestas del sistema inmunitario pueden causar daños tisulares y enfermedades.^{1,7,8}

2.1 Hipersensibilidad

Se refiere a que el sujeto se ha expuesto a un antígeno y exhibe una reacción detectable a encuentros posteriores con alérgeno.^{1,2}

En determinadas circunstancias, dependiendo del agente patógeno y del factor genético, el organismo reacciona en forma excesiva, pudiendo ocasionar diversos tipos de daños. Los procesos patológicos que resultan de las interacciones específicas entre antígenos y anticuerpos son causa de inflamación tisular y mal funcionamiento orgánico.^{7,9,10}

En 1975 Gell y Coombs clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos que se exponen en la tabla 1. Las características de cada tipo son el reflejo de la respuesta inmunológica que causó la inflamación del tejido u órgano, ya que cada una de ellas induce un patrón peculiar de inflamación.⁷

- Hipersensibilidad tipo I: Son reacciones en las que los antígenos se combinan con anticuerpos que producen IgE que se hallan en receptores de la membrana de mastocitos y basófilos de sangre periférica.



- Hipersensibilidad tipo II: Son reacciones mediadas por la interacción de anticuerpo IgG e IgM formados en reacción al antígeno presente en la superficie celular y otros componentes tisulares.
- Hipersensibilidad tipo III: Son reacciones producidas por la existencia de inmunocomplejos circulantes de antígeno- anticuerpo que al depositarse en los tejidos provocan la activación de fagocitos y daño tisular.
- Hipersensibilidad tipo IV: Son reacciones de hipersensibilidad celular causadas por linfocitos T sensibilizados al entrar en contacto con el antígeno específico, pudiendo producir una lesión inmunológica por efecto tóxico directo o a través de la liberación de sustancias solubles.^{8,9}
- Reacciones tipo IVa: Es una respuesta mediada por linfocitos tipo Th1 que activan macrófagos secretando interferón, guían la producción de anticuerpos fijadores de complemento involucrados en las reacciones de hipersensibilidad tipo II y III (IgG1 e IgG3). Coestimulan las respuestas inflamatorias mediadas por TNF- α o por interleucina IL-12 así como a CD8+.
- Reacciones tipo IVb: Mediada por linfocitos Th2 que promueven la producción de IgE e IgG4 por células B, la desactivación de macrófagos y las respuestas de eosinófilos y mastocitos mediante la secreción de IL-4, IL-5 e IL-13. En concentraciones elevadas de IL-5 promueven el infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos característico de las reacciones de hipersensibilidad medicamentosa. Se ha postulado la presencia de interacciones entre la hipersensibilidad tipo IVb y la tipo I, debido a que las células Th2 favorecen la síntesis de IgE y se ha considerado que las reacciones tipo IVb pueden ser la fase tardía de reacciones de hipersensibilidad iniciadas por IgE unidas a mastocitos y basófilos



- Reacciones tipo IVc: Ocurren en la mayor parte de las reacciones de hipersensibilidad retardada a fármacos y se observan asociadas a otro tipo de reacción tipo 4 (monocitos, eosinófilos, neutrófilos). Los linfocitos son las células efectoras que migran a la piel y provocan la muerte de los queratinocitos.
- Reacciones tipo IVd: Como respuesta de hipersensibilidad a fármacos las células T son capaces de provocar una inflamación neutrofílica estéril, suceso que logran mediante la liberación de una quimiocina que es capaz de atraer neutrófilos al sitio de inflamación así como del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) que previene que los mismos sufran un proceso de apoptosis.¹¹

Clasificación de Gell y Coombs. Tabla 1.

Hipersensibilidad	Mecanismos inmunitarios patológicos
Tipo I	Inmunoglobulina E (IgE)
Tipo II	Inmunoglobulina M (IgM) Inmunoglobulina G (IgG)
Tipo III	Inmunocomplejos circulantes
Tipo IV	Linfocitos T CD4+ Linfocitos T CD8+

Tabla 1. Clasificación de hipersensibilidad de Gell y Coombs. Tomado de:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2012/sp124f.pdf>



Causas de la hipersensibilidad

- Autoinmunidad: Es el fracaso de la tolerancia normal frente a lo propio que desencadena una reacción contra células y tejidos del organismo.
- Reacciones contra los microbios: Las respuestas inmunitarias contra los antígenos pueden causar daños si la respuesta es excesiva o los microbios son persistentes.
- Reacción contra antígenos ambientales: Al reaccionar contra un antígeno de una forma anómala, se produce inmunoglobulina E que causa enfermedades alérgicas.²

2.2 Enfermedades autoinmunitarias.

Las reacciones inmunitarias contra antígenos propios se denominan autoinmunidad y son causa de enfermedades. En la tabla 2 se muestran los criterios para clasificar las enfermedades autoinmunes. Los trastornos autoinmunes pueden ser el resultado de lesión tisular producida por células T o anticuerpos que reaccionan contra un autoantígeno.⁸



Tabla 2. Criterios para clasificar las enfermedades autoinmunes.

<p>Criterios mayores.</p> <p>La presencia en los pacientes (pero no en individuos normales) afectados por un proceso patológico “bien definido” de un autoanticuerpo, o respuesta mediada por células contra uno o más componentes propios relacionados directamente con el tejido afectado, capaces de formar complejos inmunes que induzcan daño tisular a distancia.</p> <p>Ausencia de agentes infecciosos en las lesiones (en fase crónica).</p> <p>Demostración de la respuesta autoinmune en el proceso patológico por:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Reproducción en la enfermedad en un modelo experimental mediante transferencia pasiva de auto anticuerpos o linfocitos T auto reactivos.➤ Mejoría o desaparición de los síntomas después de la remoción selectiva de las auto respuestas.
<p>Criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mejoría o remisión del proceso patológico mediante el uso de terapia con esteroides y/o inmunosupresores.2. Presencia de infiltrado inflamatorio en sitios afectados.3. Depósitos de anticuerpos o linfocitos T en lesiones.4. Hipergamaglobulinemia.5. Otros auto anticuerpos relacionados o no con el proceso patológico.

Sánchez SH et al. El fenómeno de autoinmunidad: enfermedades y antígenos relacionados. RevBiomed.2004;15(1);49-55. Tabla 2 Criterios para clasificar las enfermedades autoinmunes, propuestos desde 1962 por Milgron y Witbesky; p.51.



Características generales:

1. Son enfermedades crónicas que no pueden ser eliminadas por la presencia de auto-antígenos creando un daño continuo y progresivo.
2. Afecta a uno o más órganos.
3. Fisiopatología similar.
4. Preponderancia a mujeres.
5. Presencia de autoinmunidad familiar.
6. Etiología multifactorial.¹²

Etiología de las enfermedades autoinmunes:

- Genética: Existe predisposición familiar.
- Ambiental: Tabaco, luz ultravioleta y gluten entre otros pueden ser factores para desencadenar éstas reacciones.
- Infecciosa: Virus y bacterias pueden contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes como resultado de respuestas inmunitarias, que pueden haber sido desencadenadas o alteradas en su regulación por el microorganismo.
- Hormonales: Más frecuentes en mujeres en edad fértil.
- Daño tisular: Inflamación, isquemia y trauma pueden exponer al auto antígeno que en condiciones normales permanece oculto.

Clasificación por órganos comprometidos:

- Órganos específicos.
- Órganos inespecíficos o sistémicos.¹²



2.3 Inmunodeficiencias

Otras alteraciones del sistema inmunitario comprenden las inmunodeficiencias que pueden dividirse en trastornos primarios y secundarios.⁸

- Inmunodeficiencias primarias: Son enfermedades genéticas que alteran el desarrollo, función y regulación del sistema inmunitario, dando como resultado alteraciones en la defensa del huésped contra infecciones. El tipo más frecuente es debido a defectos de producción de anticuerpos, entre sus principales manifestaciones se encuentran las enfermedades autoinmunes.
- Inmunodeficiencias secundarias: Se presentan como resultado de diversos procesos, que originan anomalías que comprometen al sistema inmune.¹³

2.4 Amiloidosis

Constituye un grupo de enfermedades de etiología desconocida caracterizada por el depósito de material proteico fibrilar extracelular patológico, insoluble y resistente a la acción de las enzimas proteolíticas. El depósito amiloide sustituye de manera progresiva el tejido parenquimatoso, por lo que altera el funcionamiento de los órganos afectados debido a la pérdida de la estructura normal del tejido.^{1, 7, 8, 14}

Clasificación de la amiloidosis:

- Amiloidosis AL o primaria: Es una discrasia de células plasmáticas caracterizada por un exceso de producción de inmunoglobulinas.



- Amiloidosis AA o secundaria: Es consecuente a procesos inflamatorios crónicos e infecciones prolongadas.
- Amiloidosis asociada a diálisis: Se presenta en pacientes expuestos a diálisis por tiempo prolongado.
- Amiloidosis hereditaria: Es autosómica dominante aunque también puede ocurrir por mutación.
- Amiloidosis órgano específica: Es posible aislarla en depósitos amiloides de diversos órganos, es la forma más común.¹⁵

3. Receptores de reconocimiento de patrones

El sistema de defensa de la inmunidad innata posee una gama de receptores que se encuentran en células, moléculas solubles en la sangre y secreciones mucosas capaces de reconocer patógenos, sin embargo su número es limitado por lo que restringen ésta respuesta. Estos receptores se conocen como receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y son expresados en la membrana plasmática o membranas endosómicas así como en el citoplasma de algunas células, reconocen estructuras como oligosacáridos, peptidoglucanos y lipopolisacáridos con alto contenido de manosa en la pared celular bacteriana, pertenecientes a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP).^{2, 3,15}

Cuando estas moléculas de reconocimiento se unen a Patrones Moleculares Asociados a Patógeno así como a Patrones Moleculares Asociados a Daños activan la función antimicrobiana y proinflamatoria de la célula, poniendo en marcha funciones como la opsonización, activación del complemento, fagocitosis e inducción de apoptosis.^{2, 15}



3.1 Clasificación de los receptores de reconocimiento

Se clasifican como receptores de membrana, receptores de patrones solubles y receptores de reconocimiento intracelular.

➤ Receptores de membrana

Receptores Scavenger (SR)

Están expresados en células mieloides y ciertas células endoteliales, participan en la captación y eliminación de componentes efectores, como moléculas modificadas del hospedero, células apoptóticas y sus productos. Pueden alterar la morfología celular y su expresión está influenciada por citoquinas.

Receptores de lectina tipo C (CLR)

Son una familia de receptores producidos como proteínas transmembranales, secretados como proteínas solubles y expresados por macrófagos, células dendríticas, células NK, se expresan así mismo en células de origen mieloide. Reconocen carbohidratos, algunos tienen actividad bactericida, participan en la fagocitosis y regulan la expresión de citocinas proinflamatorias.¹⁷

Receptores paraglicídicos

Son receptores que reconocen glúcidos en la superficie de los microorganismos, facilitando la fagocitosis de los mismos y estimulando la respuesta inmunitaria adaptativa. Pertenecen a la familia de lectina del tipo C, siendo algunas proteínas solubles que se encuentran en la sangre y líquidos extracelulares, otros se encuentran integrando la membrana de macrófagos, células dendríticas y células tisulares.



Receptores basurero

Son proteínas de superficie celular con la característica común de captar lipoproteínas oxidadas. Algunos se encuentran en macrófagos y median la fagocitosis.

Receptores para N-formilmet-leu-fe

Son expresados por neutrófilos y macrófagos, reconocen péptidos bacterianos que contienen N-formilmetionil. Estimulan el movimiento celular permitiendo a los fagocitos detectar y responder a las proteínas bacterianas.²

Receptores para la fracción Fc de las inmunoglobulinas (FcR)

Son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, cuya expresión es afectada por factores ambientales y genéticos. Sus funciones se pueden clasificar en tres: regulación de la respuesta inmune, ingestión de complejos inmunes y funciones de receptor neonatal para la inmunoglobulina G. Participan en fenómenos inflamatorios y antiinflamatorios, liberan citoquinas, producen apoptosis y endocitosis.¹⁸

➤ Receptores de patrones solubles

Proteínas de unión a manosa (MBL)

Son capaces de unirse a estructuras repetidas de azúcares presentes en bacterias y otros microorganismos promoviendo su eliminación mediante la activación del complemento. A las deficiencias de MBL se les considera como un importante factor de riesgo de infecciones en niños y en individuos inmunosuprimidos.¹⁹



Proteína C reactiva (PCR)

La capacidad de la PCR para activar el complemento y opsonizar partículas parece ser importante en la respuesta de la inmunidad innata frente a los patógenos. La PCR tiene la capacidad tanto de opsonizar células apoptóticas y desacoplar las proteínas del complejo de ataque a la membrana dependiente del complemento.²⁰

- Receptores de reconocimiento intracelular

Proteínas NOD 1 y 2

Son proteínas citosólicas que detectan la presencia en el citoplasma de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a daño (DAMP). Reclutan otras proteínas para formar complejos transmisores de señal que promueven la inflamación.

NOD1 y NOD2 se expresan en el citoplasma de varias células, como células epiteliales mucosas y fagocitos, responden a peptidoglucanos de la pared bacteriana. NOD2 se expresa en células intestinales donde estimula la expresión de sustancias antimicrobianas llamadas defensinas, reconoce moléculas procedentes de bacterias Gram- y Gram+. NOD1 reconoce sustancias de bacterias Gram-.²

Receptor tipo RIG (RLR)

Son detectores citosólicos de ARN vírico que responden a ácidos nucleicos víricos, induciendo la introducción de interferones antivíricos. Al unirse al ARN el RLR inicia la señal de transcripción e induce la producción de interferones del tipo I y puede activar a NF-κB .



Receptores tipo TOLL (TLR)

Pertencen al grupo de receptores de membrana, debido a su importancia para el desarrollo del presente trabajo se describen a detalle en el capítulo 4.

4. Receptores tipo Toll (TLR)

La familia de los receptores tipo Toll constituye un grupo de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que identifican moléculas de la superficie de patógenos, llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) pertenecientes al grupo de los patrones moleculares asociados a daño (DAMP).^{21,22,23}

4.1 Descubrimiento

Wieschaus y Nusslein-Volhard describen la proteína Toll, este último acuñó el término Toll que en alemán significa extraordinario para referirse al gen que codifica un receptor de membrana involucrado en el desarrollo dorso-ventral de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*.^{21,22,24,25}

La producción de péptidos antimicrobianos constituye la defensa fisiológica de la mosca, los promotores de los genes para estos péptidos contienen secuencias para el reconocimiento del factor nuclear $\kappa\beta$ que es relevante para la expresión de genes relacionados con la inflamación, la proliferación celular y resistencia apoptótica. Hoffmann encontró que las moscas adultas que no expresaban el factor de transcripción denominado "dorsal" que es una proteína de la familia NF- $\kappa\beta$ regulada por Toll, morían de infecciones micóticas. De ésta forma se demuestra que los receptores Toll y los genes involucrados en la defensa se encuentran estrechamente relacionados y que participan en la respuesta inmune induciendo la síntesis de péptidos antimicrobianos.^{22,23}



En 1996 Tagushi describe el primer TLR en humanos al que denomina TIL que corresponde a TLR1. En 1997 Medzhitov y colaboradores descubrieron sus homólogos en mamíferos a los que denominaron receptores tipo Toll o TLR, éstos difieren en los ligandos que reconocen, en los patrones de expresión y probablemente los genes que inducen.^{21, 26, 27}

A la fecha han sido descritos 15 receptores tipo Toll en mamíferos y se han identificado 10 integrantes de ésta familia en humanos.^{22, 27, 28, 29}

4.2 Estructura y función

Los TLRs son proteínas transmembranales que presentan tres regiones estructurales que se muestran en la Figura 9.

- Región extracelular: Posee el extremo amino, el dominio de unión al ligando está constituido por repeticiones ricas en leucinas. Tiene la capacidad de unión al ligando y es responsable del reconocimiento de los diferentes patrones moleculares asociados a patógenos. (PAMP).^{22, 23, 27, 30}
- Región transmembranal
- Región intracelular: Contiene el extremo carboxilo, un dominio que tiene homología con el de los receptores para IL-1 (Interleucina-1) denominado TIR (Toll-IL-1R) que media la señal intracelular. Está formado por tres regiones altamente homólogas denominadas box 1, 2 y 3.^{21,22,23,27,30}

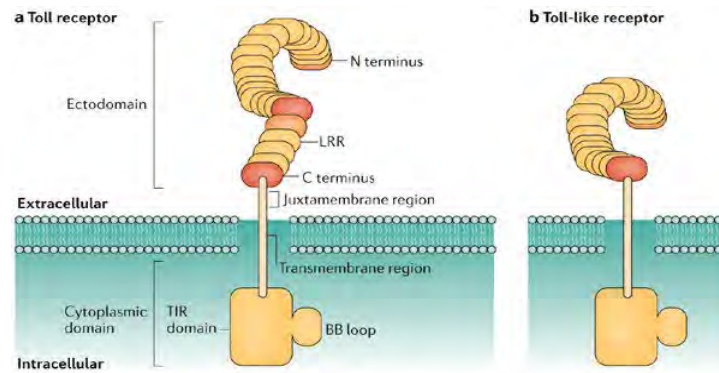


Figura 9. Estructura de los receptores tipo Toll. Tomado de:
http://www.nature.com/nri/journal/v6/n9/fig_tab/nri1916_F1.html

La estimulación de éstos receptores resulta en la activación de varias vías de señalización que inducen la producción de citocinas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos, así como el aumento en la expresión de moléculas que participan en la respuesta inmunitaria adaptativa.²⁷

Entre sus principales funciones se encuentran:

- Activación de la reacción inflamatoria.
- Inducción de apoptosis.
- Discriminación de lo propio y lo extraño.
- Respuesta defensiva mediada por antimicrobianos y citoquinas.
- Detección de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y moléculas endógenas con función inmunoestimuladora.^{23,31}



4.3 Distribución

Los TLRs se expresan en diferentes células del sistema inmune como macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, monocitos y neutrófilos así mismo son expresadas en células endoteliales y epiteliales con el objetivo de clasificar y responder a los patógenos.^{24, 28, 32}

Los monocitos, macrófagos y neutrófilos no expresan TLR3. Los basófilos expresan TLR2 y TLR4. Los eosinófilos expresan TLR1, 2, 4, 6, 7 y 9, mientras que los mastocitos expresan mRNA de TLR1, 2 y 6.^{33, 34}

Las células citolíticas naturales (NK) expresan mRNA de los receptores TLR1-8 con niveles mayores de TLR2 y TLR3. Son importantes en la respuesta inmunitaria antiviral.^{33,35}

En células dendríticas la expresión de TLR depende del tipo y estado de maduración de las mismas. En humanos existen dos tipos de células dendríticas:

- Mieloides: Expresan TLR1, 2, 3, 4, 5, 6 y 8. Algunos autores indican que TLR7 también se expresa en éstas células.
- Plasmacitoides: Expresan TLR7 y 9.

Las células dendríticas inmaduras comienzan su proceso de maduración al ser estimuladas por componentes microbianos expresando distintos patrones de TLR durante el proceso. La expresión de TLR1, 2, 4 y 5 disminuye con la maduración de la célula. TLR3 es expresado únicamente en células maduras.



Todos los linfocitos expresan TLRs, los que están presentes en los linfocitos B al ser estimulados generan funciones efectoras como la producción de anticuerpos. Representan una conexión directa entre inmunidad innata y específica. La literatura reporta que las células B expresan niveles altos de TLR1, 6 y 9 y niveles más bajos de TLR2, 4 y 7. Las células T activadas y de memoria expresan en la superficie TLR2 que potencialmente pueden funcionar como receptor coestimulador para la activación de células T y para el mantenimiento de células de memoria.

En plaquetas y queratinocitos también existe expresión de TLRs, estos últimos expresan constitutivamente TLR1-5 pero no TLR6, 7 y 8.^{33,34}

En células epiteliales y endoteliales se ha descrito la expresión de estos receptores que contribuyen al reconocimiento de microorganismos generando respuestas inflamatorias. El TLR4 se expresa en niveles bajos en células epiteliales intestinales, suceso que podría explicar que los lipopolisacáridos (LPS) no generen procesos inflamatorios relevantes a este nivel. En el epitelio intestinal los TLRs se encuentran regulados para evitar una exacerbación de la respuesta inflamatoria inducida por la flora bacteriana comensal, suceso que está implicado en la protección contra el daño intestinal y su mortalidad asociada, lo que revela una nueva función de los TLRs en el mantenimiento de la homeostasis.^{34,36,37}

En células epiteliales renales se expresan TLRs como el TLR2 y el TLR4 tras la inducción por IFN- γ y TNF- α , lo que contribuye a la detección de la infección bacteriana así como a la inducción de la respuesta inflamatoria.^{33,38}

Los TLR1, 2 y 4 se expresan en superficies celulares, el TLR 5 se ha localizado solo en la cara basolateral de las células del epitelio intestinal. En compartimentos intracelulares de tipo endosomal se ubica a TLR3, 7, 8 y 9.²²



4.4 Descripción de los diferentes TLRs.

Por su ubicación se diferencian en dos grupos:

- Receptores ubicados en la membrana plasmática:
 - ❖ TLR1: Reconoce peptidoglicanos y lipoproteínas de bacterias. Es asociado con TLR2, TLR4 y TLR6. Se ha propuesto que puede tener una función más importante de regulación a través de la interacción con diferentes TLR.^{21,23}
 - ❖ TLR2: Reconoce componentes virales, micóticos, micoplasmas y bacterias como lipoproteínas de bacterias Gram-, lipopéptidos, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico de bacterias Gram+, lipoarabinosa de *Mycobacterias*, glicosilfosfatidinositol de *Trypanosomacruzi*, una modulina de *Staphylococcus epidermis*, zimosan de hongos y glicolípidos de *Treponema maltophilum*. También reconoce enterobacterias como *Leptospira interrogans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Helicobacter pylori*.

TLR2 puede formar heterodímeros con TLR1 o TLR6 para la distinción entre triacyllipopéptido derivado de *Micoplasma* y diacyllipopéptido derivado de bacterias Gram-. El complejo TLR2/TLR6 es activado por lipoproteínas diacetiladas y detecta lipopéptidos bacterianos, el complejo TLR2/TLR1 es activado por lipoproteínas triacetiladas.^{21, 23, 24,39}



- ❖ TLR4: Fue el primer TLR en describirse, es esencial en el reconocimiento de LPS junto con la proteína de unión a LPS (LBP), CD14 y MD2. El TLR4 también reconoce ligandos endógenos como la proteína de shock térmico (HSP60 y HSP70) que estimula a las células a secretar citoquinas proinflamatorias, el dominio extracelular A de la fibronectina, oligosacáridos de ácido hialurónico, heparan sulfato y fibrinógeno. Sin embargo se requieren altas concentraciones de estas moléculas para activarlo.^{23,24}
- ❖ TLR5: Reconoce a la flagelina bacteriana y se expresa principalmente en la parte basolateral de las células epiteliales del intestino, produce citocinas proinflamatorias en células epiteliales del pulmón en respuesta a componentes bacterianos.
- ❖ TLR6: Reconoce lipoproteínas diacetiladas procedentes de bacterias y virus.²¹
- Receptores ubicados en las membranas endosomales:
 - ❖ TLR3: Posee una estructura única pues carece de residuos de prolina que se encuentra en los otros TLR. Reconoce ARN vírico de doble cadena que es un potente inductor de la producción de interferón tipo 1 (IFN- α e INF- β) ejerciendo un efecto antiviral e inmunoestimulador muestra el patrón de expresión más restringido y se localiza principalmente en células dendríticas.^{21,23,24,39}
 - ❖ TLR7: Reconoce RNA de virus, bacterias y ácidos nucleicos de patógenos endógenos, también reconoce compuestos sintéticos como imidazoquinolina. Otros compuestos sintéticos que son reconocidos por TLR7 como la loxorribina tiene actividades antivirales y anti-tumorales.



- ❖ TLR8: Pertenece a la subfamilia de TLR9, junto con TLR7 reconoce compuestos antivirales como RNA de cadena sencilla de algunos virus y del propio hospedador.
- ❖ TLR 9: Reconoce DNA de bacterias, virus y de patógenos endógenos, también secuencias de dinucleótidos no metilados CpG que es un ácido nucleico con gran potencial para inducir citocinas proinflamatorias.
- ❖ TLR10: Se desconoce cuál es el ligando de este receptor.^{21,23}

4.5 Cascada de señalización

La expresión de genes relacionados a la inflamación se asocia a la interacción entre los TLRs y los daños moleculares asociados a patógenos (DAMP). Las diferentes vías de señalización son activadas dependiendo de la naturaleza de la señal y de los TLRs implicados.²²

Los TLRs comienzan la transducción de la señal en el dominio TIR (dominio del receptor de interleucina 1/toll) requieren de diferentes proteínas adaptadoras según el receptor, que son:

- Proteína de diferenciación mieloide del gen 88 (MyD88).
- Proteína adaptadora del dominio TIR (TIRAP).
- Proteínas adaptadoras asociadas al dominio TIR inductoras de interferón- β (TRIF).
- Molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM).^{40,41}



La primera molécula adaptadora descrita fue MyD88 posteriormente se demostró que existían dos vías de transducción de señal:

- Vía dependiente de MyD88: Esencial para la inducción de citocinas inflamatorias, es común a todos los TLRs excepto TLR3.
- Vía independiente de MyD88: Específica para TLR3 y TLR4 utiliza la molécula adaptadora TRIF y TIRAP mientras que TRAM participa en la vía dependiente de TRIF.³¹

Las cinasas de la familia MAP y factores de transcripción como el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), AP-1 regulan la expresión de genes cuyos productos actúan en la respuesta inmune, (monocitos/macrófagos, células dendríticas y neutrófilos, principalmente) son activadas por las vías de señalización de los TLR.²¹

4.6 Vía dependiente de MyD88

Es una proteína reclutada y asociada con los TLR a través de los dominios TIR de ambas moléculas. MyD88 (respuesta de diferenciación mieloide primaria del gen 88) está constituida por diferentes estructuras:

- En su extremo N-terminal un dominio denominado *Death domain* o *dominio de muerte* (DD) fue identificado en proteínas inductoras de apoptosis aunque se ha demostrado que muchas no presentan claras funciones apoptóticas.
- En su extremo C-terminal presenta una secuencia de aminoácidos similar a las regiones intracelulares del receptor Toll que se denomina dominio TIR.



A través de estos dos dominios es capaz de actuar como molécula adaptadora entre los miembros de la familia TIR y otras proteínas implicadas en la transducción de la señal. En la figura 10 se esquematiza la vía dependiente de MyD88.

A través de su DD MyD88 recluta e interactúa con miembros de la familia IRAK (IL-1 cinasa asociada a receptor) incluyendo a IRAK-4, IRAK-1 e IRAK-M.

IRAK-4 (cinasa 4 asociada al receptor de IL-1) al estar en proximidad de IRAK-1 ocasiona su fosforilación.⁴²

IRAK-1 fosforilado se une a la proteína TRAF-6 (Factor asociado al receptor de TNF) para formar un complejo con Ubc13 y Uev1A que producen la activación de TAK1 (“Transforming growth factor- β -Activated Kinase 1”) y TAB1 y 2 (proteínas de unión a TAK1).⁴³

Al formarse este complejo proteico se originan dos vías independientes de señalización, una lleva a la activación de las MAP cinasas y otra conduce a la activación del sistema NF- κ B (Factor de transcripción nucleolar potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas).^{21,43}

En la primera ruta la activación de TAK1 induce la fosforilación de las MAPK cinasas (ERK, JNK y p38) que a su vez fosforilan, activan y promueven la translocación nuclear del factor AP1 (“Activator Protein 1”) que regula la expresión de genes implicados en la apoptosis y producción de citocinas inflamatorias.

En la segunda ruta TAK 1 fosforila el complejo de cinasas de IκB (IKK) que a su vez fosforila a la proteína IκB marcándola para su ubiquitinación y destrucción en el proteosoma. El dímero NF-κB (factor de transcripción nucleolar potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas) se trasloca al núcleo cuando la secuencia de localización nuclear queda expuesta. En el núcleo el factor transcripcional se une a sus elementos de respuesta en los promotores de sus genes blanco que son citocinas inflamatorias y otros genes implicados en el control de la proliferación celular e inmunidad.⁴³

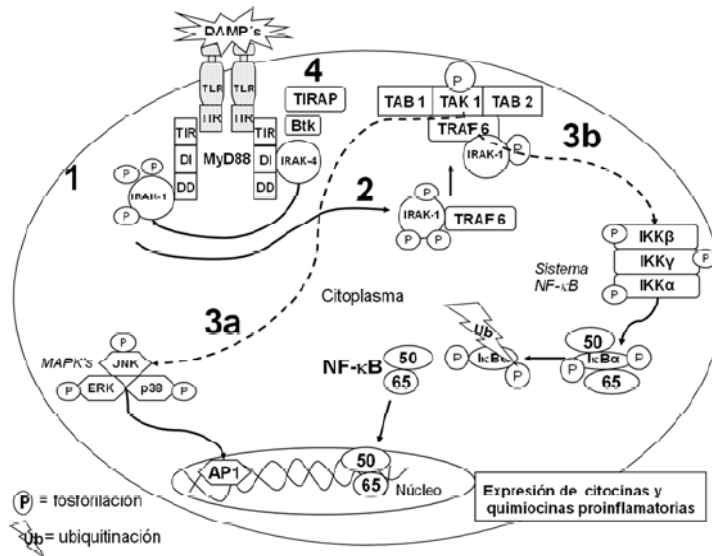


Figura. 10 Activación de la vía de receptores tipo Toll a través de la proteína acopladora MyD88 que activa a la vía de las MAP-quinasas y del sistema NF-κB. Domínguez A et al. 2009.

4.7 Vía Independiente de MyD88

Sólo es empleada por TLR3 y TLR4 que señalizan a través de la proteína TRIF (adaptador que contiene el dominio TIR e induce interferón β), como se ejemplifica en la figura 11 y sólo TLR4 ocupa a la proteína TRAM (molécula adaptadora relacionada a TRIF).⁴²

La señalización de la vía independiente de MyD88 abarca la siguiente secuencia:

- La proteína acopladora TRIF recluta al complejo proteico TRAF6-TAK1-TAB2 que activa a las IKK permitiendo la liberación de NF- κ B (factor de transcripción nucleolar potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas).
- A través de otra ruta la molécula TRIF interactúa con el dímero TBK1/IKK ϵ ocasionando la translocación del factor nuclear IRF- 3 (Factor regulador de IFN-3), provocando la síntesis de interferón tipo I (IFN 1).^{21,22,42}

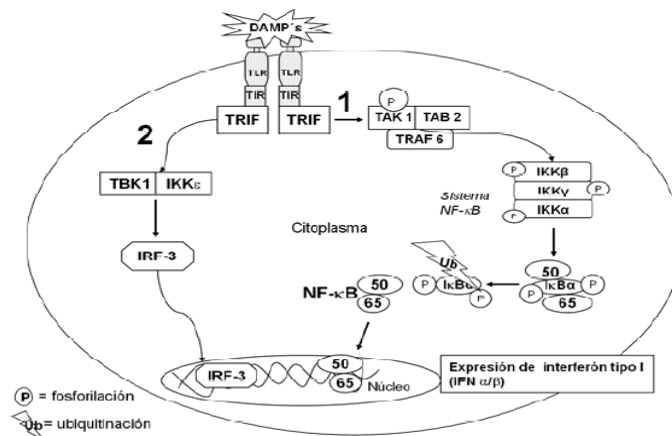


Figura.11 Activación de la vía de receptores tipo Toll independiente de la proteína acopladora MyD88 y dependiente de la proteína adaptadora TRIF.

Domínguez A et al. 2009.



La regulación de la señalización por TLR es esencial para limitar la inflamación donde varias moléculas actúan como reguladores a través de funciones como:

- Disminuir la expresión de TLR.
- Regular la señalización mediante:
 - A. Secuestro de moléculas que participan en las vías de señalización.
 - B. Impidiendo el reclutamiento de las moléculas en la membrana.
 - C. Degradando proteínas diana.
 - D. Inhibiendo la transcripción.

Muchas de estas moléculas poseen una regulación por retroalimentación de la respuesta inmunitaria inducidas por los TLRs.³³

5. Alteraciones de los TLR

Los TLR desencadenan respuestas inmunes, metabólicas y de comportamiento propio de los estados de enfermedad. La susceptibilidad a las infecciones se manifiesta con herencia poligénica donde se entrelazan de manera compleja factores ambientales y genéticos.⁴⁴

Las inmunodeficiencias humanas primarias asociadas con una señalización anormal de TLR ofrecen una perspectiva sobre las vías inmunológicas vitales para la defensa del hospedero. Se ha postulado que la activación del sistema inmune por el reconocimiento anómalo de ácidos nucleicos propios es un mecanismo fundamental en la patogenia de varias enfermedades autoinmunes.⁴⁵



La deficiencia de IRAK4 y de MyD88 ocasionan inmunodeficiencias primarias que afectan específicamente la función de TLR. Los fenotipos clínicos y de laboratorio de las deficiencias de ambos son idénticos, pues MyD88 se encuentra involucrada en la señalización de la mayoría de los TLRs. Los individuos afectados presentan una gran deficiencia en la función de los TLRs, lo que ocasiona problemas en la detección de patógenos. Los pacientes presentan infecciones recurrentes causadas por bacterias piógenas Gram+, en donde *Streptococcus pneumoniae* causa infección invasiva en todos los casos reportados y en la mitad de los casos se han observado a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

A pesar de estas alteraciones, los pacientes con deficiencia de IRAK4 son resistentes a las infecciones virales ya que los TLR 3 y TLR 4 actúan en respuesta a los virus produciendo interferones.

Aunque los pacientes con deficiencia de MyD88 son capaces de resistir las infecciones por bacterias, virus, hongos y parásitos más comunes, son susceptibles a *S. pneumoniae* y a un número limitado de bacterias piógenas.⁴⁶

5.1 Polimorfismos en los receptores Toll

Un polimorfismo es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN. Se ha reportado una asociación protectora de un polimorfismo del gen TLR6 y el asma, en contraste se han reportado asociaciones débiles entre el TLR 10 con cáncer de próstata y nasofaríngeo.

Algunos polimorfismos del TLR2 predisponen una menor susceptibilidad a los péptidos bacterianos, sin embargo este polimorfismo también predispone a infecciones producidas por *Staphylococcus* o *Mycobacterium tuberculosis*.



Otro polimorfismo de TLR2 ha sido asociado recientemente con meningitis tuberculosa, así como con un estado de reactividad a la lepra.

El TLR4 presenta polimorfismos que incrementan el riesgo a las infecciones Gram-, también han sido objeto de análisis en enfermedades no infecciosas como enfermedades autoinmunes y cáncer. Se ha encontrado asociación con enfermedades cardiovasculares.

Un polimorfismo del TLR5 se asocia con la disminución de producción de citocinas de células mononucleares, al ser estimuladas con flagelina.

Polimorfismos en el TLR9 se han asociado en la rápida progresión hacia el SIDA en pacientes infectados con VIH y se ha reportado que también pueden estar involucrados a enfermedades como el asma o lupus eritematoso sistémico.³¹

6. Hematopoyesis

Las células hemáticas poseen un periodo de vida limitado y al cumplirlo son eliminadas por el organismo que genera nuevas para sustituirlas y conservar el funcionamiento óptimo del cuerpo, de esta manera evita el surgimiento de alteraciones. Este proceso de renovación se denomina hematopoyesis, en distintas etapas de la vida cambia su localización. Sus componentes celulares son: células madre, células progenitoras y células maduras.^{47, 48}

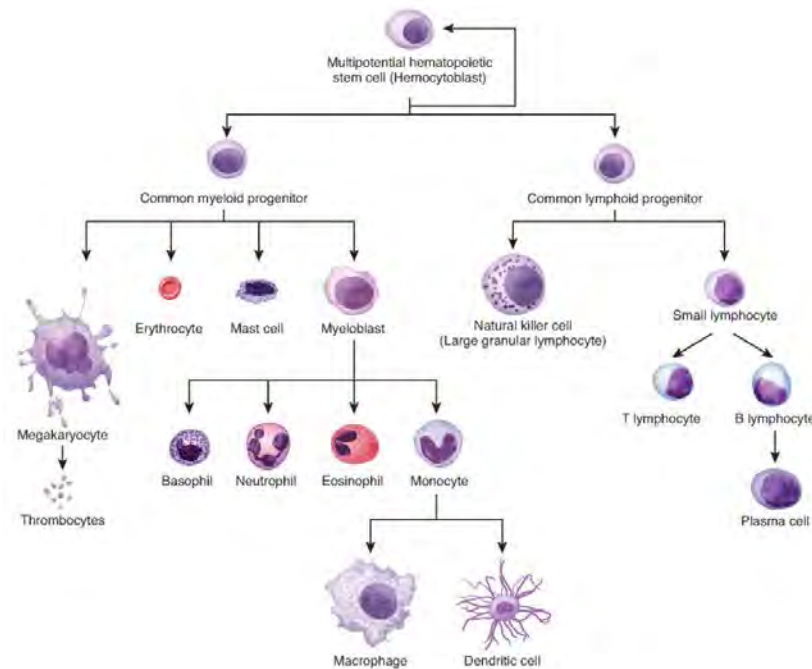


Figura12. Diferenciación de células del sistema inmunitario. Tomado de:
http://cnx.org/content/m46036/latest/0337_Hematopoiesis_new.jpg



6.1 Hematopoyesis prenatal

El embrión a partir de que cumple la segunda semana de vida intrauterina es capaz de formar sus propias células sanguíneas y este proceso se subdivide en cuatro fases:

1. Fase Mesoblástica: En el mesodermo del saco vitelino se genera la sangre.
2. Fase hepática: El hígado toma el papel de producción de células sanguíneas, proceso que se realiza en la sexta semana y el surgimiento de los leucocitos en la octava semana, esta continua hasta el nacimiento.
3. Fase esplénica: Inicia la producción de las células hemáticas en el bazo en el segundo trimestre hasta el nacimiento
4. Fase mieloide: En el segundo trimestre la hematopoyesis se desarrolla en la médula ósea.^{1,49}

6.2 Hematopoyesis posnatal

Al llegar el nacimiento la médula ósea toma el lugar de producción de células sanguíneas. El hígado y el bazo no tienen actividad hematopoyética después del nacimiento, sin embargo pueden formar células sanguíneas si se requiere.⁴⁹

6.3 Células hematopoyéticas

El origen de las células sanguíneas está asociado con la producción de las células madre que se auto renuevan y diferencian hasta obtener células maduras. Las células madre originan las dos líneas celulares más importantes que son la linfoide y mieloide.⁴⁷



6.4 Organización del Sistema Hematopoyético

Dependiendo del grado de maduración celular el sistema hematopoyético se divide en cuatro compartimientos:

- El primero: Constituido por células madre que dan origen a células progenitoras hematopoyéticas (CPH).
- El segundo: Constituido por células progenitoras hematopoyéticas (CPH) que conservan el potencial proliferativo, dan lugar a células precursoras.
- El tercero: Corresponde a las células precursoras inmaduras.
- El cuarto: Constituido por las células precursoras maduras generando células sanguíneas.

Es necesario que la producción de células hemáticas se desarrollen paso a paso en la diferenciación ya que pueden desarrollarse deficiencias fisiológicas.⁴⁸

6.5 Generación de linajes hematopoyéticos

Dependiendo de sus procesos de diferenciación se dividen en:

Mielopoyesis: Los progenitores mieloides comunes se diferencian en células más especializadas dando origen al linaje mieloides que comprenden granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos, eritrocitos y trombocitos.^{48,50}



Linfopoyesis: Células linfoides progenitoras dan origen al linaje linfoide que comprende linfocitos B, linfocitos T, células dendríticas plasmocitoides (pDCs), células dendríticas asesinas productoras de interferón(IKDC), células NK.^{48,51}

Los factores que determinan la diferenciación del linaje son:

- Factores intrínsecos: como reguladores del ciclo celular y RNA de interferencia.
- Factores extrínsecos: citocinas, quimiocinas y la interacción entre células.⁵²

7. TLRs y la hematopoyesis

La activación de los TLR puede influir en la hematopoyesis hacia la producción de monocitos y macrófagos. Todos los leucocitos involucrados en la respuesta inmune innata y adaptativa surgen a partir de un ancestro común.⁵³

La estimulación de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea y el bazo es ocasionada por ligandos bacterianos de los TLR, pueden afectar el tiempo, la forma y el linaje de la producción celular. Los TLR 2 y 4 contribuyen a la regulación, maduración y diferenciación de células hematopoyéticas debido a que se encuentran presentes en células madre y células progenitoras. Especialmente en los progenitores linfoides comunes y progenitores de granulocitos/macrófagos. Sioud y colaboradores demostraron que TLR7 y TLR8 se expresan en células CD34+ de la médula ósea, la activación de estos TLR provoca la diferenciación de estas células en los macrófagos.^{53,55}



Ligandos de TLR tales como lipopolisacáridos y Pam3CSK4 pueden activar directamente las células progenitoras hematopoyéticas a través de sus receptores.⁵⁴

El caso del ligando de LPS de TLR4 altera la hematopoyesis de la médula ósea, provocando la activación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas y fomenta la diferenciación del linaje mielóide restringiendo el linaje linfóide, también ocasiona la movilización de células progenitoras linfoides a la sangre y el bazo.

La estimulación de Pam3CSK4 inactiva TLR 1 y promueve la diferenciación hacia el linaje mielomonocítico.⁵⁵

La diferenciación de los progenitores en células mieloides, tales como macrófagos y células dendríticas, se han obtenido in vitro, mientras que las células mieloides en la médula ósea y el bazo se incrementan después de la inyección de LPS in vivo. Los ligandos de TLR pueden convertir progenitores linfoides en las células mieloides, por lo tanto son reguladores eficaces de la hematopoyesis.

Un mecanismo que puede ocasionar el aumento de la actividad mielopoyética parece ser la producción de GM-CSF y TNF- α . La infección con *Plasmodium berghei* (malaria) ocasiona el aumento del número de CFU-GM en la médula ósea durante la primera semana de la infección, seguido por un aumento en la sangre periférica y finalmente en el bazo en la segunda semana. Los números de progenitoras de médula se normalizan dentro de dos semanas, pero las del bazo se mantienen elevadas durante un período de tiempo más prolongado.⁵⁴



En una infección se generan células mieloides maduras para ayudar a combatir al patógeno, si se presenta un estadio crónico ocasiona el aumento de la mielopoyesis exportando prematuramente a los componentes celulares sin tener la maduración apropiada, este suceso podría inducir a la proliferación de células supresoras de origen mieloides surgidas en los órganos afectados.^{54,55}

Los TLR presentan un rol en la activación de varios tipos de células como monocitos y macrófagos. También desempeñan un papel en la inhibición de la apoptosis en neutrófilos. A la llegada del neutrófilo al sitio de la infección se activa liberando péptidos antimicrobianos, intermediarios reactivos de oxígeno y secreción de citoquinas proinflamatorias.

Los neutrófilos tienen una vida limitada pero pueden prolongar su vida por LPS (TLR4), ADN CpG (TLR9), R848 (TLR7 / 8) y peptidoglicanos (TLR2) que retrasan la apoptosis. Su tiempo de acción debe ser regulado ya que sus sustancias citotóxicas pueden dañar el tejido sano. Los neutrófilos expresan todos los TLRs con la excepción de TLR y proteínas pro-apoptóticas al tiempo que expresa niveles bajos de miembros anti-apoptóticos.

Los TLR desarrollan un papel con las células B y la función de las células T, promoción de la proliferación, diferenciación plasmacitoide y la inflamación relacionada a T-helper de tipo 1 (TH-1). Las células humanas B expresan una cantidad baja de la mayoría de los TLR, teniendo en su mayoría TLR9 y TLR10 expresados en células B activadas. Requieren las células B vírgenes del TLR9 para proliferar y diferenciarse, mientras que las células B de memoria proliferan y se diferencian en respuesta a ADN con CpG.



Las células T activadas expresan niveles significativos de superficie celular de TLR2 y TLR4. A pesar de la expresión de TLR4, las células T activadas no proliferaron en respuesta a LPS. Las células T de memoria expresan niveles significativos de TLR2 en ausencia de estimulación. La presencia de TLRs en estas células es importante para la respuesta inmediata contra un patógeno que intente reinfectar.⁵³

La habilidad de las células madre para hematopoyéticas para responder a las señales de TLR sugiere un medio por el que el sistema inmune puede responder a infecciones sistémicas y locales.⁵⁵

Las citocinas poseen un importante papel en la diferenciación de los linajes, señales simultáneas de linfocitos T (TCR) y TLRs 2, 5, 7 y 8, estimulan al linfocito T a producirlas. Existen factores que pueden incrementar la vida del linfocito como la activación del factor nucleolar kB y la regulación de la proteína anti-apoptótica (Bcl-X1) que son influenciadas por los TLR 3 y 9^{52, 53}

Se ha relacionado a los TLRs como parte de los desencadenantes de enfermedades crónicas, autoinmunes e infecciosas, debido a la producción de citoquinas proinflamatorias que estimulan a una gran cantidad de células y la redistribución de linfocitos a tejidos linfáticos.⁵⁶

En algunos tipos de cáncer se cree que la progresión, el crecimiento tumoral, la resistencia apoptótica y la evasión de la respuesta inmune está vinculado con los TLRs.

En ciertos tipos de cáncer la estimulación de TLRs puede promover la proliferación y supervivencia celular. TLR 4 se ha propuesto en la estimulación crónica de algunos tipos de cáncer por los ligandos endógenos.^{52,58}



Una activación adecuada de la respuesta inmune innata es fundamental para establecer una buena respuesta inmune adaptativa por lo que se ha propuesto el uso de ligandos de los receptores TLR para el tratamiento de diversas patologías como enfermedades infecciosas, alérgicas y cáncer.¹⁵

El primer agonista aprobado por la FDA fue el bacilo CALMETTE-Guerin (BCG), fue originalmente desarrollado contra la tuberculosis. Tiene una actividad agonista del TLR 2, 4 y 9 y consta de un efecto proinflamatorio actuando como mediador de inmunidad mediada por células T. Puede ser utilizado en tratamientos de cáncer de vejiga.^{15,52}

Varios agonistas de TLR se encuentran en proceso de investigación. Posiblemente el mayor progreso se registró al ser empleado en la vacunación, donde se utilizan como adyuvantes, entre estos se encuentra el lípido A monofosforilado que se emplea contra la vacuna de hepatitis B y se encuentra en investigación su empleo para cáncer de pulmón y melanoma.⁵²



8. Relación de los receptores tipo Toll con la odontología

La cavidad oral se encuentra expuesta a diversos microorganismos capaces de producir distintas enfermedades, la inmunidad innata contribuye a la defensa antimicrobiana, aunque la activación inadecuada de la respuesta innata puede conducir al desarrollo de enfermedades, tales como la periodontitis,^{57,58} el trastorno crónico más común de origen infeccioso en los seres humanos cuyo desarrollo se debe a ciertas especies de bacterias anaerobias Gram- que coexisten en la cavidad oral. La biopelícula se encuentra relacionada con la salud y enfermedad de los tejidos periodontales, pues se compone de bacterias anaerobias facultativas Gram+ cuando los tejidos se encuentran sanos. El cambio de bacterias a Gram- anaerobias da inicio a la enfermedad debido a que comienzan a colonizar el surco gingival. La destrucción del tejido periodontal se correlaciona con las *Porphyromonasgingivalis*, *Treponema denticola* y *Tanerellaforsythia*, así como *Prevotella intermedia* y *Fusobacteriumnucleatum*, también se asocian con diversas formas de enfermedad periodontal.⁵⁸

Células inflamatorias principalmente monocitos y macrófagos expresan TLR2 y 4, que se infiltran en el periodonto inflamado. En estado de salud presenta niveles más bajos en la expresión de TLR. Las células epiteliales y fibroblastos gingivales también expresan TLRs (en una cantidad mayor TLR2 y en un grado menor TLR4) se ha demostrado que tienen una función trascendental en la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria. La inflamación mediada por TLR constituye un enlace importante entre la infección y un número de condiciones clínicas.^{58,59,60}



El epitelio gingival expresa TLR2 sin embargo, las células que lo expresan se localizan principalmente en el tejido conectivo subyacente al epitelio de la bolsa periodontal, con tendencia a aumentar con la inflamación gingival. Esto puede deberse al hecho de que la mayoría de patógenos periodontales preferentemente activan TLR2.

En la tabla 3 se muestran algunos microorganismos relacionados a la enfermedad periodontal.

Bacteria	Estructura	Características	TLR relacionado
<i>P. gingivalis</i>	Anaerobio gram negativo,	Lipopolisacárido modificado biológicamente inerte que le permite evadir la activación de TLR4	Esreconocido por TLR2 sin embargo requiere de la colaboración de otro TLR (TLR1 o TLR6)
<i>T. denticola</i>	Espiroquetas (bacterias en forma de espiral con flagelos periplásmico)	Habitan los tejidos en cantidades bajas cuando los tejidos periodontales se encuentran en estado de salud. Presencia relacionada a la progresión de la enfermedad.	Activa a TLR 2
<i>T. forsythia</i>	Microorganismo gram negativo anaerobio obligatorio	Se asocia con la iniciación y progresión de la enfermedad periodontal y gingivitis ulcerativa necrotizante.	Activa a TLR2



T. forsythia, *T. denticola*, y *P. gingivalis* pueden inducir de manera sinérgica la producción de IL-6, que activa los osteoclastos, acción que puede estimular la resorción del hueso alveolar.⁵⁵

La manipulación terapéutica de vías de señalización de TLR puede estar implicada con el control de la infección, la inflamación y la desensibilización a los alérgenos.



9. Conclusiones

Con el descubrimiento de los receptores Toll ha sido posible lograr un progreso notable en el entendimiento de los mecanismos de la inmunidad innata, ya que actúan captando al componente molecular asociado a un daño potencial. Además de ser considerados elementales para la inmunidad adaptativa transmitiendo señales a células determinadas para generar una respuesta específica.

La investigación de los mecanismos que estos receptores utilizan para llevar a cabo sus funciones, ha modificado la comprensión de las vías reguladoras del sistema hematopoyético, debido a que participan en la hematopoyesis, tras influir en la diferenciación de células al ser estimulados por agentes lesivos.

La cavidad oral se encuentra constituida por mucosas, elementos de la primera línea de defensa que al ser dañadas se vuelven susceptibles a la invasión de diversos microorganismos, con el potencial para desencadenar procesos infecciosos, donde los receptores Toll son fundamentales para el desarrollo de procesos inmunitarios, ya que estimulan a las células para dar respuesta y así evitar el progreso de la enfermedad.

El ser humano debe estudiarse y comprenderse de manera integral en todas las áreas médicas incluida la odontología, los TLR tienen relación ya que el análisis de sus agonistas y antagonistas puede llevar a encontrar futuros tratamientos para enfermedades infecciosas, autoinmunes o neoplásicas con una perspectiva global.



10. Bibliografía

1. Parham P. EL SISTEMA INMUNE. 3ª ed. Manual Moderno. 2011.
2. Abbas Ak, Litchman AH, Pillai S. INMUNOLOGIA celular y molecular. 7ª ed. ELSEVIER SAUNDERS: Barcelona; 2012. p. 1-35, 55-88.
3. Murphay K, Travers P, Walport M. INMUNOLOGIA DE JANEWAY. 7ª ed. McGrawHill. 2009 (faltan páginas y lugar de edición)
4. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. Linfoma no Hodgkin en adultos: Tratamiento (PDQ®) [En línea]. 2013 Feb 6; Disponible en:
URL:<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/no-hodgkin-adultos/Patient/page1>
5. Vega R. Órganoslinfoides. Rev Fac Med UNAM. 2009 S ep. 52(5): 234-236
6. Montalvo CE. FACULTAD DE MEDICINA, UNAM. BIOLOGIA CELULAR E HISTOLOGIA MÉDICA. TEJIDO LINFÁTICO Y ORGANOS LINFÁTICOS [En línea]. Disponible en URL:
<http://www.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fwww.facmed.unam.mx%2Fdeptos%2Fbiocetis%2FPDF%2FPortal%2520de%2520Recursos%2520en%2520Linea%2FApuntes%2Ftejido-organos-linfoides.pdf&h=EAQFbhKR4>
7. Minguela A, Moya MR. Tipos de reacciones de hipersensibilidad [En línea]. Disponible en: URL:
http://www.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Falergomurcia.com%2Fpdf%2Flibrorinitis%2FRinitis_Cap_05.pdf&h=EAQFbhKR4
8. RobbinsSl. Patología estructural y funcional. 6ª ed. México: Editorial McGraw-Hill; 1995. p. 198-271
9. Romero JG, Pereira Q, Atilio R, Canteros GE. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2007 Mar. No 167: 11-16



10. Cuevas H, Cuevas JE. Alergia e hipersensibilidad: conceptos básicos para el pediatra. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2012 Jul-Ago. Vol 79 (4): 192-200
11. Rios JM, Rios M. EL CONCEPTO P-I: UNA NUEVA TEORÍA INMUNOLÓGICA SOBRE LAS REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A FÁRMACOS. *Revmédciént*. 2011 Sep; 24(1): 20-32
12. Marinovic MA. Facultad de Medicina Universidad de Chile. ENFERMEDADES POR AUTOINMUNIDAD [En línea]. Disponible en:
URL:
http://www.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fwww.basesmedicina.cl%2Finmunologia%2F904_enferme_autoinmunidad%2F94_inmunologia_enfermautoinmunidad.pdf&h=EAQFbhKR4
13. Scheffler S, Partida A, Yamasaki M. Inmunoglobulina Humana en Inmunodeficiencias primarias. *Acta PediatrMex*. 2013 Nov-Dic; 34 (6). p. 323-331.
14. Gonzalez I, Jadue N, Trejo C, Carvallo A. Amiloidosis: Revisión a Propósito de un Caso Clínico. *Rev. chil. reumatol*. 2010; 26 (4). p. 285-289.
15. Robledo FH, Velasco MA. Aplicaciones Terapeuticas de los agonistas de TLRs. *RevFacMed UNAM*. 2009 Jul-Ago; 52 (4): 173- 176
16. Perez S. Amiloidosis. *Rev. chil. reumatol*. 2008;24 (4). p. 200-205.
17. Juarez E, Lopez JS, Torres M, Sada E. Receptores de la inmunidad innata en procesos infecciosos pulmonares. *RevInstNalEnfRespMex*. 2009 Oct- Dic; 22 (4): 366-378.
18. Gomez LM, Cañas C, Anaya JM. Receptores Fcy y autoinmunidad. *Acta Medica Colombiana*. 2005 Ene- Mar; 30(1): 27-35.
19. Merlin JC, Arce AA, Rodriguez AL, Gonzalez JM, Villaescusa R. Lectina de unión a manosa: actividad biológica y significado. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter*. 2006 Sep- Dic;22(3).



20. Amezcua LM, Springall R, Bojalil R. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. Arch. Cardiol. Mex. 2007 Ene- Mar;77(1):58-66.
21. Torres R. Variaciones Genéticas en TLR2 y asociación con estenosis aortica degenerativa [En línea]. Disponible en: URL: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/1049/1/TFM-M3.pdf>
22. Domínguez A, Zentella A, Velázquez JR. Control molecular de la inflamación: Regulación de los Receptores Tipo Toll. REB. 2009; 28(4):125-131.
23. Méndez TT, Huizar MR, García LA, Villalobos AR, Aceves M, Islas AE. El modelo del peligro: la importancia de los receptores tipo Toll en la inmunidad innata. Investigación en Salud. 2008 Abr; 10(3). p. 26-33.
24. Marinovic MA. Receptores de tipo Toll y su implicancia en la autoinmunidad. Reumatología. 2005; 21(2):65-69
25. Usuga X, Giraldo O. Autoinmunidad y receptores tipo Toll. Red de Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. 2012 Jul-Sep; 25(3):250-260.
26. Carrillo R. Inmunidad innata, receptores Toll y sepsis. CirCiruj. 2003 May- Jun;71(3):252-258
27. Alcalá D, Gómez VM, Jurado F. Receptores tipo Toll en dermatología. Rev Cent Dermatol Pascua. 2013 May- Ago; 22(2):56-62.
28. Herrera MJ, Gajardo P, Bedoya J, González C. Rol de los receptores tipo Toll en la patogénesis en la rinitis alérgica. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza cuello. 2010 Abr; 70(1): 71-80.
29. Nerren JR et al. Differential mRNA expression of the avian/ specific toll like receptor 15 between heterophils from salmonella/ susceptible and resistant chickens. Immunogenetics;61(1):71-77.
30. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell; 2006 Feb; 124(4). 783-801.



31. Martínez Z, Calzadilla F, Artilés A. Papel de los polimorfismos genéticos de los receptores de peaje (Toll-R) en la enfermedad y en el trasplante. *Bioquímica*. 2009; 34(2):83-94
32. Moreno C, Sánchez A. Receptores tipo Toll: bases moleculares de la relación entre respuestas innatas y adaptativas del sistema inmunitario. *ReV MED UNIV NAVARR*. 2003 47(3). 29-33.
33. Murciano C. Participación de los receptores tipo Toll (TLRs) y efecto de la inmunosenescencia en la respuesta inmunitaria frente a *Candida albicans* [En línea] Disponible en URL:
<http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/10115/murciano.pdf?sequence=1>
34. Sandor, F. and M. Buc. 2005. Toll-like receptors. II. Distribution and pathways involved in TLR signalling. *Folia Biol (Praha)*. 51: 188-197
35. Hornung, V., S. Rothenfusser, S. Britsch, A. Krug, B. Jahrsdorfer, T. Giese, S. Endres and G. Hartmann. 2002. Quantitative expression of toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides. *J Immunol*. 168: 4531-4537
36. Takeda, K., T. Kaisho and S. Akira. 2003. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 21: 335-376
37. Rakoff-Nahoum, S., J. Paglino, F. Eslami-Varzaneh, S. Edberg and R. Medzhitov. 2004. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 118: 229-241
38. Wolfs, T.G., W.A. Buurman, A. van Schadewijk, B. de Vries, M.A. Daemen, P.S. Hiemstra and C. van't Veer. 2002. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation. *J Immunol*. 168: 1286-1293



39. Kolliker R, Label M. El peaje que deben pasar las bacterias para ingresar al organismo. *Revista del Hospital J.M. Ramos Mejía edición electrónica*. 2005; 10(3) 1-10
40. Uematsu S, Akira S. 2006. Toll-like receptors and innate immunity. *J Mol Med*. Vol 84. 712-725
41. Hernández JC, Montoya CJ, Urcuqui S. Papel de los receptores tipo toll en las infecciones virales: el VIH-1 como modelo. *Biomédica*. 2007; 27(2) 280-293
42. Guzmán K. La inmunidad Innata y los receptores Tipo Toll (TLR'S). [En línea] Disponible en URL:
http://veterinaria.unmsm.edu.pe/files/Articulo_guzman_inmunidad.pdf
43. Foster SL, Medzhitov R. Gene-specific control of the TLR-induced inflammatory response. *Clin Immunol* 2009 ;130(1):7-15. *Rev cubana med* 2009; 48 (3)88-100.
44. Córdova M. Trasplante de c élulas progenitoras hematopoyéticas. *Gac Méd Méx* 138(1), 2002.
45. Cañete J D. La Señalización a través del Adaptador MyD88 en células B y células dendríticas produce contribuciones distintas y sinérgicas a la activación inmune y la lesión tisular en Lupus[En línea] Disponible en URL: <http://bei.ser.es/files/CelulasByLES.pdf>
46. Turvey SE. Chapter 2: Innate Immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 125(2) 1-17
47. Ramírez M, Cornejo AM. Fisiología de la hematopoyesis. *Pediatr Integral* 2004;8(5)377-382
48. Mayani H, Flores E, Pelayo R, Montesinos JJ, Flores P, Chávez A. Hematopoyesis. *Cancerología* 2 (2007) 95-107.
49. Gartner LP, Hiatt JL. *Texto Atlas de Histología* 3ª edición Mexico DF. MacGraw- Hill Interamericana 2008.



50. Mera C, Roa A y Ramírez S. Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto-renovación. *Rev. Cienc. Salud.* 2007;5(1) 67-89.
51. Montalvo. TEJIDO SANGUÍNEO Y HEMATOPOYESIS. [En línea] Disponible en URL: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/PDF/Portal%20de%20Recursos%20en%20Linea/Apuntes/Tejido-sanguineo.pdf>
52. Vadillo E, Pelayo R. Los receptores tipo Toll en el desarrollo y función del sistema hematopoyético. *Revista de Investigación Clínica.* 2012 Sep-Oct. 6(5) pp 461-476
53. McGettrick AF, O'Neill LA. Toll-like receptors: key activators of leucocytes and regulator of haematopoiesis. *Br J Haematol.* 2007 Oct;139(2):185-93.
54. Chang K. Homeostatic and pathogenic extramedullary hematopoiesis. *J Med Sangre* 2010;1 : 13-19.
55. Boiko JR, Borghesi L. Hematopoiesis sculpted by pathogens: Toll-like receptors and inflammatory mediators directly activate stem cells. *Cytokine* 57 (2012) 1–8.
56. Newell MK et al. TLR-mediated B cell activation results in ectopic CLIP expression that promotes B cell-dependent inflammation. *J Leukoc Biol.* 2010 December 1; 88(6): 1279.
57. Adam L, Gutiérrez G, Ballesteros A. Efecto del ácido lipoteicoico sobre la expresión de genes en cardiomiocitos de ratón (H9c2). *Revista Odontológica Mexicana* 2013;17 (4): 228-234.
58. Krauss JL, Potempa J, Lambris JD, Hajishengallis G. Complementary Tolls in the periodontium: How periodontal bacteria modify complement and Toll-like receptor responses to prevail in the host. *Periodontol* 2000. 2010 ; 52: 141–162
59. Hajishengallis G. Toll gates to periodontal host modulation and vaccine therapy. *Periodontol* 2000. 2009 ;51: 181–207



60. Díaz J, Yáñez J, Melgar S, Álvarez C, Rojas C, Vernal R. Virulence and variability on *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and their association to periodontitis. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil.* 2012; 5 (1) 40-45