

GLOSARIO

CURSO SOBRE MICROBIOTA HUMANO 2019

ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Es un ácido graso poli-insaturado presente en fosfolípidos de las membranas de las células corporales, y es abundante en cerero, músculos e hígado. Además de estar implicado en señalización celular como segundo mensajero lipídico implicado en la regulación de enzimas de señalización, como PLC- γ , PLC- δ , e isoformas PKC- α , - β , y - γ , el ácido araquidónico es un intermediario inflamatorio clave y puede actuar también como vasodilatador. Es liberado de una molécula de fosfolípido por la enzima fosfolipasa A2 (**PLA₂**), la que cliva el ácido graso pero puede también ser generado a partir del diacilglicerol (**DAG**) por la diacilglicerol lipasa. El ácido araquidónico generado para propósitos de señalización parece ser derivado por la acción de PLA2 citosólica, mientras que el ácido araquidónico inflamatorio es generado por la acción de una PLA2 secretora de bajo peso molecular. El ácido araquidónico es el precursor que es metabolizado por diversas enzimas a un amplio rango de eicosanoides y sus metabolitos biológica y clínicamente importantes:

- Las enzimas **ciclooxigenasa 1 y 2** metabolizan el ácido araquidónico a **prostaglandina G2 y prostaglandina H2**, la que a su vez pueden ser convertidas a diversas prostaglandinas, a **prostaciclina, a tromboxanos**.
- La enzima **5-lipoxigenasa** metaboliza el ácido araquidónico a ácido 5-hidroperoxiicosatetraenoico (**5-HPETE**), el que a su vez es metabolizado a diversos **leukotrienos**.

La producción de estos derivados y su acción en el cuerpo se conoce como “**cascada del ácido araquidónico**”.

ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA (SCFAs) Ácidos grasos con menos de 6 átomos de carbono que son producidos por fermentación bacteriana de la fibra en la dieta en el colon. Se consideran postbióticos por ser producto metabólico de probióticos y a los que se atribuye acciones promotoras en la salud del hospedero. Son el ácido butírico, propiónico y acético. El ácido butírico es fuente importante de energía para los colonocitos (AM Valdes, J Walter, E Segal, TD Spector. *Role of the gut microbiota in nutrition and health*. MJ 2018;361: k2179).

ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (CLA) En humanos sanos, CLA y los isómeros relacionados son bioconvertidos a partir de ac. linoleico y ácido alfa linoleico, principalmente por cepas de bacterias *Bifidobacterium* que habitan el tracto GI. Sin embargo, esta bioconversión puede no ocurrir a ningún nivel significativo en aquellos individuos con enfermedad digestiva, sensibilidad al gluten y/o disbiosis.

ÁCIDO SIÁLICO Derivados de ácido neuramínico, monosacárido de 9 átomos de carbono. Sialoglicoproteínas se enlazan a selectina en humanos. Células metastásicas con frecuencia expresan una alta densidad de glicoproteínas ricas en ácido siálico. Muchas bacterias también usan ácido siálico en su biología, aunque esto es limitado a bacterias que viven en asociación con animales superiores. Muchas de estas bacterias incorporan ácido siálico a características de la superficie celular como su lipopolisacárido y cápsula, lo que les ayuda a evadir la respuesta inmune innata del hospedero. Otras bacterias simplemente usan ácido siálico como una buena fuente de nutrientes. Ácidos siálicos se encuentran en todas las superficies celulares de vertebrados y algunos invertebrados, y en ciertas bacterias que interactúan con vertebrados. Muchos virus como adenovirus (*Adenoviridae*), rotavirus (*Reoviridae*) y virus de influenza (*Orthomyxoviridae*) pueden usar estructuras sialiladas del hospedero para enlazar a su célula blanco del hospedero. Los virus de influenza tienen glicoproteínas con actividad de hemaglutinina en sus superficies que enlazan a ácidos siálicos en la superficie de eritrocitos humanos y en las membranas celulares de células

del tracto respiratorio superior. Las drogas anti-influenza ampliamente usadas (oseltamivir and zanamivir) son análogos del ácido siálico que interfiere con la liberación de virus nuevamente generados de células infectadas por inhibir la enzima viral neuraminidasa. Algunas bacterias también usan estructuras sialiladas del hospedero para enlace y reconocimiento. El ácido siálico libre posiblemente puede ayudar a la bacteria a reconocer que ha alcanzado un ambiente vertebrado adecuado para su colonización.

ÁCIDOS TEICOICOS Las capas de peptidoglicanos de muchas bacterias gram positivas están densamente conectadas con glicopolímeros llamados ácidos teicoicos de la pared (WTAs). Estos polímeros tienen rol en determinar forma celular, regular división celular. Recientemente se han considerado como postbióticos. Un componente principal de la membrana externa de bacterias Gram positive; una endotoxina. Ahora implicados como motivador de inflamación y asociado al inicio de ciertas enfermedades (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. Gut. 2016;65:330-39).

ADIPOCITOKINA O ADIPOKINA Son citocinas secretadas por tejido adiposo. La primera en ser descubierta fue la leptina. Ahora hay cientos descubiertas. Adipocitocinas incluyen **mediadores inflamatorios** (IL-6, IL-8, IL10), **proteínas angiogénicas** (VEGF), y **reguladores metabólicos** (adiponectin; leptina). IL6, IL8, IL 10 Interferon γ se han encontrado asociados a exceso de peso. La actual pandemia de obesidad es la causa principal para las altas tasas de enfermedades metabólicas, especialmente diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión y hepatoesteatosis no alcohólica. Con el fin de encontrar curas para obesidad y alteraciones asociadas las dos últimas décadas se han dedicado con gran interés a la biología de adipocitos y esto ha llevado a grandes avances en entender el tejido adiposo como órgano endocrino esencial. Este tejido secreta una serie de hormonas (adipocinas) que señalan a órganos claves para mantener homeostasis metabólica y su disfunción se ha enlazado a un amplio rango de enfermedades metabólicas. La obesidad induce la producción de citocinas inflamatorias e infiltración de células inmunes en tejido adiposo lo que crea un estado crónico de inflamación de bajo grado. La inflamación metabólica ha ido en aumento siendo reconocida como mecanismo común que enlaza a obesidad con un amplio espectro de condiciones patológicas (H. Cao. *Adipocytokines in obesity and metabolic disease*. J Endocrinol 2014; 220: T47-T59).

ADIPOGÉNESIS Es el proceso de diferenciación celular por el cual preadipocitos se convierten en adipocitos. Adipocitos juegan rol vital en homeostasis de la energía y procesa la más grande reserva de energía como triglicérol en el cuerpo de animales. Permanecen en estado dinámico, se expanden cuando la captación de energía es mayor que el gasto y va a movilización cuando el gasto de energía excede la captación. Este proceso es altamente regulado por hormonas reguladoras a las cuales estas células son muy sensibles. La insulina promueve expansión mientras que las hormonas contrareguladoras epinefrina, glucagon y ACTH promueven movilización.

ALOANTÍGENO (isoantígeno) Un antígeno genéticamente determinado presente en algunos, pero no todos los individuos de una especie (como esos de un grupo sanguíneo particular) y capaz de inducir la producción de un aloanticuerpo por individuos que lo carecen.

ALLOCHTHONOUS Se refiere a material que ha sido importado a un ecosistema. Microorganismos que provienen de otro lugar. Bacterias allochthonous y la mayoría de microorganismos entéricos y patogénicos son liberados directamente o a través de aguas servidas a los ríos y áreas costeras.

AMILOIDE BETA Un péptido endógeno que es generado por proteasas en el cerebro. Está predispuesto a agregación y formación de placas. Placas de beta amiloide son la marca de enfermedad de Alzheimer y **puede activar el inflammasoma NLRP3** (*NOD- LRR- and pyrin domain-containing 3*).

ANGIOPOYETINA LIKE 4 (ANGL4) Es potente inhibidor de eliminación de triglicérido (TG) sérico, causando elevación de TG vía inhibición de la enzima lipoproteín lipasa (LPL). Es regulada por ácidos

grasos vía peroxisoma proliferator activated receptors (PPAR). ANGPTL4 suprime la formación de macrófagos que localizan depósitos de grasa en paredes de los vasos lo que reduce el desarrollo de aterosclerosis. La reducción de actividad de LPL en tejido adiposo durante ayuno probablemente es causada por aumento de la producción local de ANGPTL4.

ANIMALES LIBRES DE GÉRMENES Animales que no tienen ningún microorganismo viviendo en o sobre ellos (gnotobióticos). Se utilizan para investigar el microbiota y relaciones con enfermedades como obesidad y desnutrición al introducir microbiota normal o disbiótico en roedores criados en medio estéril.

ANTÍGENO ASOCIADO A FUNCIÓN DE LINFOCITO 1 *lymphocyte function-associated antigen 1* (**LFA-1**) Una **integrina** que se encuentra sobre todas las **células T** y también sobre **las B, macrófagos, neutrófilos y células natural killer (c. NK)** y está involucrada en reclutamiento al sitio de infección. Se enlaza a **ICAM-1** sobre células presentadoras de antígeno (**APC**) y **funciona como una molécula de adhesión**. LFA-1 es el primero en enlazar las células T a APC, inicialmente se enlaza débilmente. Una señal del receptor de c. T y/o el receptor de CK A cambia la conformación y prolonga el contacto celular permitiendo a las células T proliferar. **Interacción LFA-1/ICAM-1** es importante para interacción entre células llevando a diferenciación adicional de células T. **LFA-1** es parte de la **familia de integrinas** de leucocitos que son reconocidas por sus cadenas β comunes ($\beta 2$, CD18).

APOPTOSIS Es un proceso de muerte celular programada que ocurre en organismos multicelulares. Eventos bioquímicos llevan a cambios celulares característicos y muerte. Esto cambios son protrusión de membrana plasmática (*blebs*), arrugamiento celular, fragmentación nuclear, condensación de la cromatina, fragmentación del ADN cromosómico y daño global del ARNm. Decenas de miles de millones de células mueren diariamente por apoptosis en un adulto humano. En contraste a necrosis que es una forma traumática de muerte celular que resulta de daño celular agudo, la apoptosis es un proceso altamente regulado y controlado que confieren ventajas durante el ciclo de vida del organismo. Por ejemplo, la separación de los dedos en un embrión humano ocurre porque las células interdigitales sufren apoptosis. A diferencia de necrosis, la apoptosis produce fragmentos celulares llamados cuerpos apoptóticos que los fagocitos son capaces de engullir y remover antes de que los contenidos de la célula puedan regarse sobre las células circundantes y dañarlas. Una vez iniciada la apoptosis es un proceso que no puede parar. Puede ser iniciada por una de dos vías. En la intrínseca la célula se suicida porque siente estrés celular, mientras que en la vía extrínseca la célula se suicida a causa de señales de otras células. Ambas vías inducen la muerte celular por activar caspasas que son enzimas que degradan proteínas. Las dos vías activan iniciadores de caspasas los cuales luego activan caspasas ejecutoras las cuales matan la célula por degradar proteínas indiscriminadamente. Defectos en apoptosis están implicados en enfermedad. Excesiva apoptosis causa atrofia mientras que apoptosis insuficiente resulta en proliferación descontrolada como cáncer.

APOPTOSOMA Un gran complejo proteico multimérico de factor activador de proteasa apoptótica 1 *apoptotic protease-activating factor 1* (**APAF1**) que reconoce **liberación de citocromo c de mitocondria** dañada y **activa caspasa 9**.

AUTOANTÍGENO Es generalmente una **proteína normal** o complejo de proteínas (y algunas veces ADN o ARN) que es **reconocida por el sistema inmune** de pacientes que sufren de una enfermedad autoinmune específica. Un antígeno que, a pesar de ser un constituyente de tejido normal, **es el blanco de respuesta inmune** mediada por célula o humoral, tal como enfermedad autoinmune.

AUTOFAGIA Un proceso homeostático durante el cual los componentes celulares son reciclados a través del compartimiento lisosomal. Su principal disparador incluye hambre de nutrientes, organelos defectuosos e infección.

BASÓFILO Aparece en muchas clases específicas de reacciones inflamatorias, particularmente esas que causan síntomas alérgicos. Contiene anticoagulante: **heparina**, que evita que la sangre se coagula

demasiado rápido. También contiene vasodilatador: **histamina**, lo que promueve flujo de sangre a los tejidos.

BIOFILM Es cualquier grupo de microorganismos en el cual las células se pegan una a otra y con frecuencia a la superficie. Estas células adherentes se vuelven embebidas dentro una matriz pegajosa extracelular que está compuesta de **sustancias poliméricas extracelulares (EPS)**. Estos componentes son producidos por las células dentro del biofilm y son típicamente una conglomeración polimérica de **ADN extracelular, proteínas y polisacáridos**. Ya que ellas tienen estructura tridimensional y representan un estilo de **vida de comunidad para microorganismos**, los biofilms son frecuentemente descritos metafóricamente como "**ciudades para microbios**". Los microbios forman un biofilm en respuesta a muchos factores, los cuales pueden incluir reconocimiento celular de sitios de adherencia específicos o no sobre una superficie, claves nutricionales, o en algunos casos, por exposición de células pláncicas a concentraciones sub-inhedorias de antibióticos. Cuando una célula cambia al modo de crecimiento de biofilm, y va a cambio fenotípico en conducta en la cual grandes grupos de genes son regulados diferencialmente. **La formación de un biofilm de microorganismos que flotan libremente, comienza con la adhesión a una superficie**. Se piensa que la primera colonia de bacterias de un biofilm se adhiere a la superficie inicialmente a través de una adhesión reversible débil, vía fuerzas de van der Waals y efectos hidrofóbicos. Si los colonizadores no son separados de inmediatamente de la superficie, ellos pueden anclarse más permanentemente usando estructuras de adhesión celular como *pili*. Biofilm es agregado de microorganismos en los cuales las células están frecuentemente embebidas dentro de una matriz autoproducida de sustancia polimérica extracelular (**EPS**) que adhiere una a otra y/o a una superficie. *Definición de IUPAC.* **Nota 1:** Un biofilm es un sistema que puede ser adaptado internamente a condiciones ambientales por sus habitantes. **Note 2:** La matriz autoproducida de sustancia polimérica extracelular, lo cual es también referido como **slime** (*baboso, pegajoso*), es un conglomeración polimérica generalmente compuesta de biopolímeros extracelulares en diversas formas estructurales. Las bacterias **cambian** de un estado de **flotación libre** (como de plankton) donde ellos funcionan como **individuos** a un estado **sésil** donde ellos funcionan como **comunidades**.

BIOINFORMÁTICA La ciencia de recoger y analizar datos biológicos complejos como los códigos genéticos (Google Dictionary). La recolección, clasificación, almacenamiento y análisis de información bioquímica y biológica usando computadores, especialmente cuando es aplicada a genética molecular y genómica (Merriam Webster Dictionary). Las herramientas de bioinformática ayudan en la comparación de datos genéticos y genómicos y más generalmente en la comprensión de aspectos evolutivos of biología molecular. A un nivel más integrativo, ayuda a analizar y catalogar las vías biológicas y redes que son parte importante de biología de sistemas. Usos comunes de bioinformática incluye la identificación de genes candidatos y polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). En biología estructural, ayuda en la simulación y modelaje de ADN, ARN, proteínas, así como interacciones biomoleculares (<https://en.wikipedia.org/wiki/Bioinformatics>). El estudio del microbioma humano en asociación con enfermedades crónicas no infecciosas es una de las aplicaciones de la bioinformática (C. D'Argenio, Human microbiome acquisition and bioinformatic challenges in metagenomic studies. Int J Mol Sci. 2018; 19: 383).

CAMBIO DE CLASE DE INMUNOGLOBULINA *Immunoglobulin class switching or isotype switching, isotypic commutation or class-switch recombination (CSR)*. Es un mecanismo biológico que **cambia** la **producción de inmunoglobulinas** (anticuerpos) de la **c. B de un tipo a otro**, como del isotipo **IgM** al isotipo **IgG**. Durante este proceso, la porción de la **región constante de la cadena pesada** es **cambiada**, pero la región variable de la cadena pesada permanece igual (los términos "variable" y "constante" se refiere a los cambios o su carencia entre anticuerpos que marcan diferentes epitopes). **Ya que la región variable no cambia, el cambio de clase no afecta la especificidad para el antígeno**. En

cambio, el **anticuerpo retiene afinidad para los mismos antígenos**, pero puede interactuar con diferentes moléculas efectoras.

CATELICIDINAS Péptidos antimicrobianos son una familia de polipéptidos encontrados en los somas de macrófagos y polimorfonucleares. Estos péptidos proteolíticamente activados forman parte del sistema inmune innato.

CATEPSINA Proteasa que se activa dentro de lisosomas a pH bajo. Hay una familia de catepsinas.

CÉLULA B Son un tipo de células sanguíneas blancas del subtipo linfocitos. Funcionan en el componente de inmunidad **humoral** del sistema inmune **adaptativo** por secretar **anticuerpos**. Además, las **c. B presentan antígenos** son clasificadas como células profesionales (**APCs**) y **secretan citokinas**. Las **c. B** a diferencia de las otras dos clases de linfocitos: **c. T** y **c. NK**, expresan receptores **c. B (BCRs)** en su membrana celular. Estos receptores permiten a **c. B enlazarse a antígeno específico**, contra el cual **iniciará una respuesta con anticuerpos**.

Activación de c. B dependiente de c. T Antígenos que activan **c. B** con la ayuda de **c. T** se conocen como **antígenos T dependientes (TD)** e incluyen proteínas extrañas. Se llaman así porque son incapaces de inducir respuesta humoral en organismos que carecen de **c. T**. La respuesta de **c. B** a esos antígenos toma muchos días, aunque los **anticuerpos generados tienen alta afinidad** y son **más versátiles** funcionalmente que los generados de activación independiente de **c. T**. Una vez que **BCR** enlaza a **antígeno TD**, el **antígeno es captado** dentro de la **c. B** a través de **endocitosis mediada por receptor**, es **degradado**, y **presentado a c. T** como pedazos de péptido en complejo con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II (**MHC II**) sobre la superficie de la membrana. Células T helper (**Th**), típicamente **c. T helper foliculares (TFH)**, que fueron **activadas con el mismo antígeno reconocen y enlazan esos complejos MHC-II-péptido a través de su receptor c. T (TCR)**. Siguiendo al enlace **TCR-MHC-II-péptido**, las **c. T expresan la proteína de superficie CD40L** así como las citokinas como **IL-4** y **IL-21**. **CD40L** sirve como **factor coestimulador** necesario para **activación de c. B** por enlazar el receptor de superficie **c. B CD40**, lo que promueve la **proliferación de c. B**, **cambio de clase de inmunoglobulina**, e **hipermutación somática**, así como el mantenimiento de **crecimiento y diferenciación de c. T**. **Citokinas** derivadas de **c. T** enlazadas a **c. B receptores de citokinas** también promueven proliferación de **c. B**, cambio de clase de inmunoglobulinas, e hipermutación somática también como guía de diferenciación. Después que las **c. B** reciben esas señales se consideran **activas**. Ahora las **c. B activas** participan en un proceso de **diferenciación de dos pasos** que produce **plasmablastos de vida corta para protección inmediata** y **células plasmáticas y c. de memoria de larga vida para protección persistente**. El **primer** paso conocido como **respuesta extrafolicular** ocurre fuera de los folículos linfoides pero todavía en los **órganos linfáticos secundarios (SLO) (nodos linfáticos)**. Durante este paso, las **c. B activadas proliferan**, pueden ir a **cambio de clase de inmunoglobulina**, y **diferenciarse en plasmablastos** que producen pronto **anticuerpos débiles**, la mayoría clase **IgM**. El **segundo** paso consiste de **c. B activadas que entran a un folículo linfático y forman un centro germinal (GC)**, el cual es un **microambiente** especializado donde las **c. B van a proliferación extensa**, **cambio de clase de inmunoglobulina**, y **maduración de afinidad dirigida por la hipermutación somática**. Estos procesos son **facilitados por c. TFH** dentro del **GC** y generan **c. B de memoria de alta afinidad** y **c. plasmáticas de larga vida**. Las **c. plasmáticas** resultantes **secretan gran cantidad de anticuerpos** y se **quedan dentro del SLO** o, con mayor preferencia **migran a la médula ósea**.

Activación de c. B independiente de c. T Los antígenos que activan **c. B** sin ayuda de **c. T** se conocen como **antígenos independientes de c. T (TI)** e incluyen polisacáridos extraños y CpG ADN no metilada. Se llaman así por ser capaces de inducir una respuesta humoral en organismos que carecen de **c. T**. La **respuesta de c. B a esos antígenos es rápida** aunque los **anticuerpos generados tienden a tener afinidad más baja** y son **funcionalmente menos versátiles** que los generados por activación dependiente de **c. T**. Como con antígenos TD, las **c. B activadas por antígenos TI necesitan señales adicionales para**

completar la activación, pero en lugar de recibirla de c. T, ellas son provistas o por reconocimiento y enlace de un **constituyente microbiano común a los receptores toll like (TLR)** o por **extenso crosslinking** de BCRs a **epitopes repetidos** sobre una célula bacteriana. Las **c. B activadas por antígenos TI van a proliferar afuera de los folículos linfáticos** pero todavía **en SLOs** (no se forman GCs), posiblemente van a cambio de clase de inmunoglobulina, y se diferencian en **plasmablastos de corta vida** que producen tempranamente **anticuerpos débiles, la mayoría IgM**, pero también **algunas poblaciones de c. plasmáticas de larga vida**.

CÉLULA B MEMORIA Son un subtipo de c. B que se forman **dentro de los centros germinales** luego de una infección primaria y son importantes en **generar una respuesta inmune mediada por anticuerpos, más rápida y robusta en el caso de reinfección** (también conocida como *respuesta inmune secundaria*).

CÉLULA CALIFIFORME (C. GOBLET) simple Células epiteliales columnares que secreta mucinas que forman gel. El término *goblet* se refiere a la forma de la célula como copa o caliz. La porción apical con forma de copa cuando es distendida por abundantes gránulos de moco; la porción basal carece de esos gránulos y tiene la forma de tallo. Esta célula es altamente polarizada con el núcleo y otros organelos concentrados en la base de la célula y gránulos secretores con mucina en la superficie apical. La membrana plasmática apical proyecta microvellosidades que aumentan el área de superficie para la secreción. Estas células se encuentran en tractos gastrointestinal, respiratorio y reproductivo. Diferenciación de c. epiteliales en c. *goblet* juega papel clave en la excesiva producción de moco vista en muchas enfermedades como asma y cáncer.

CÉLULA DENDRÍTICA (DC) Son células del sistema inmune de mamíferos presentadoras de antígenos. Su principal función es **procesar material antigénico y presentarlo en su superficie a las c. T** del sistema inmune. Actúan como mensajeros entre sistemas inmune innato y adaptativo.

CÉLULA DE PANETH En el intestino delgado, las c. Paneth residen en el fondo de las criptas intestinales de Lieberkühn y son factores claves de la defensa mucosa innata. Estas células producen grandes cantidades de α -defensinas y otros péptidos antimicrobianos, como lisozimas y fosfolipasa A2 secretora (sPLA2). Son uno de los principales tipos de células del epitelio del intestino delgado junto con c. caliciformes, enterocitos y células endocrinas. Tiene grandes gránulos eosinófilos refractarios que ocupan la mayor parte del citoplasma. Estos gránulos consisten de varios compuestos antimicrobianos y otros compuestos que son importantes para la inmunidad y defensa del hospedero. Las c. de Paneth cuando se exponen a bacterias o antígenos bacterianos, secretan algunos de estos compuestos en la luz de la glándula intestinal, por tanto contribuyendo a la función de barrera. Estas células detectan bacterias por activación de receptores toll like (TLR) dependiente de MyD88 lo cual luego dispara luego la acción antibacteriana. Además de defensinas las c. de Paneth secretan tumor necrosis factor- α (TNF- α) y fosfolipasa A2. Esta batería de moléculas secretoras dan a la c. Paneth un potente arsenal contra un amplio espectro de agentes incluyendo bacterias, hongos y algunos virus encapsulados.

CÉLULA NATURAL KILLER (c. NK) Son un tipo de **linfocitos del sistema inmune innato** y juegan importante rol en **defender al hospedero de tumores y de células infectadas por virus**. Células NK reconocen c. infectadas y tumorales de células normales y no infectadas por **reconocer cambios** de una molécula de superficie llamada **complejo mayor de histocompatibilidad MHC clase I**. C. NK son **activadas en respuesta a** una familia de citocinas (CK) llamadas **interferones**. Las **c. NK activadas liberan gránulos citotóxicos que luego destruyen las células alteradas**. Fueron llamadas "natural killer cells" por la noción de que ellas **no requieren activación previa a fin de matar células que carecen de MHC clase I**. C. NK juegan rol mayor en el rechazo del hospedero a tumores y células infectadas por virus. **No confundir con células "T" natural killer (c. T citotóxicas)**.

CÉLULA PLASMÁTICA o **c. B plasma, plasmocitos, o c. B efectoras**. Son linfocitos que **secretan grandes cantidades de anticuerpos**. Son transportadas por el plasma sanguíneo y el sistema linfático. Plasmocitos se origina en médula ósea; las c. B se diferencian en c. plasmáticas que **producen anticuerpos** estrechamente modelados después de reconocimiento por BCRs. Una vez **liberados a la sangre y linfa**, esos anticuerpos **se enlazan al antígeno blanco** e inicia su **neutralización o destrucción**.

CÉLULA PRESENTADORA DE ANTÍGENOS (APC) Es una célula que **exhibe antígenos con los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC)** en su superficie; este proceso se conoce como **presentación de antígenos**. Las **c. T** pueden reconocer estos complejos usando sus receptores de **c. T (TCRs)**. Estas **APC** procesan antígenos y se los presentan a **c. T**. Casi todos los tipos de células pueden servir como una forma de **APC**. Ellas son encontradas en una variedad de tejidos. Las **APC**, incluyen **macrófagos, c. B y c. dendríticas**, presentan **antígenos extraños** a **c. T helper**, mientras otras tipos de células pueden presentar antígenos que se originan dentro de la célula a **c. citotóxicas**. Además de la familia de proteínas **MHC**, la presentación de antígenos recae sobre otras moléculas especializadas de señalización sobre las superficies de **c. T** y **APC**. **APCs son vitales** para respuesta **inmune adaptativa efectiva**, pues el funcionamiento de **c. T helper** y **c. T citotóxica** depende de **APCs**. La **presentación de antígenos permite especificidad de inmunidad adaptativa** y puede **contribuir a respuestas inmunes contra patógenos extra e intra celulares**. También están implicadas en defensa contra tumores. Algunas terapias para el cáncer implican creación de **APCs** artificiales para primar el sistema inmune adaptativo para hacer blanco en células malignas.

CÉLULAS T y B. Células T (c. del timo) y **c. B** (c. médula ósea o c. derivadas de la *bursa*) los principales componentes celulares de la **respuesta inmune adaptativa**. **Células T** están implicadas en la **inmunidad mediada por células**, mientras que **c. B** primariamente responsables por la **inmunidad humoral** (relacionada a anticuerpos). La **función de c. T y c. B es reconocer antígenos específicos “no propios”**, durante un proceso conocido como presentación de antígenos. Una vez que han identificado un invasor, las células generan respuestas específicas que son cortadas a la medida para eliminar máximamente patógenos específicos o células infectadas por patógenos. Las **c. B** responden a patógenos por producir grandes cantidades de **anticuerpos** los cuales entonces neutralizan objetos extraños como bacterias y virus. En respuesta a patógenos algunas **c. T** llamadas **c. T helper**, producen **CK** que dirigen la respuesta inmune, mientras otras **c. T** llamadas **c. T citotóxicas**, producen **gránulos tóxicos** que contiene poderosas enzimas produce que inducen la muerte de las células infectadas por patógenos. Luego de activación, **c. B y c. T** dejan un legado duradero de los antígenos que han encontrado, en forma de **c. de memoria**. A lo largo de la vida del animal, esas **c. memoria recordarán cada patógeno específico encontrado**, y son capaces de montar una respuesta **fuerte y rápida si el mismo patógeno es detectado de nuevo**; esto se conoce como **inmunidad adquirida**.

CÉLULA T Es un tipo de linfocito que juega un rol central en la **inmunidad mediada por células**. Las **c. T pueden ser distinguidas** de otros linfocitos como **c. B** y **c. NK**, por la presencia en su superficie de un **receptor de c. T (TCR)**. Se llaman **c. T** porque ellas maduran en el timo a partir de timocitos, aunque algunas maduran en las amígdalas. Los diferentes subsets de **c. T** tienen diferentes funciones. La **mayoría** de **c. T** humanas rearrreglan sus cadenas alfa y beta sobre el receptor celular y se llaman **Células T alpha beta ($\alpha\beta$ T cells)** y son parte del sistema **inmune adaptativo**. **Células T gamma delta especializadas**, (una pequeña minoría de **c. T** en el cuerpo humano), tiene receptores **c. T** invariables con limitada diversidad, que puede efectivamente presentar antígenos a otras **c. T** y son consideradas parte del sistema **inmune innato**.

CÉLULA T EFECTORA La categoría de **c. T** efectora es amplia, incluye diversos tipos de **c. T** que activamente responden a estímulos como co-estimulación. Esto incluye **helper, killer, reguladora** y potencialmente otros tipos de **c. T**. Al ser las **c. T** naive activadas durante la presentación de antígenos se

diferencian según el balance de CK liberadas en el medio ambiente local por APC en: **c. T helper** y **c. T reguladoras (Th₁)**, tipo 2 (**Th₂**), tipo 17 (**Th₁₇**), o **regulador/supresor (T_{reg})**.

CÉLULA T HELPER (c. Th) Asiste a otros linfocitos en procesos inmunológicos, incluyendo **maduración de c. B en c. plasmáticas** y **c. B memoria** y **activación de c. T citotóxicas** y **macrófagos**. Estas células se conocen como **c. T CD4⁺** porque expresan la glicoproteína CD4 en sus superficies. Las **c. Th se activan** cuando les presentan péptidos antigénicos por moléculas **MHC clase II**, expresadas sobre la superficie de APCs. Las c. Th una vez activadas se dividen rápidamente y secretan **citokinas que regulan o asisten en la respuesta inmune activa**. Estas células pueden diferenciarse en uno de varios subtipos, incluyendo **TH1, TH2, TH3, TH17, TH9, o TFH**, las cuales secretan diferentes CKs para facilitar diferentes tipos de respuestas inmunes. La señalización de la ACP dirige a las c. T a particulares subtipos.

CÉLULA T CITOTÓXICA (CTLs, c. T Killer) Destruye células tumorales y células infectadas con virus, y también están implicadas en rechazo de transplantes. Estas células se conocen como **c. T CD8⁺** ya que expresan la glicoproteína **CD8** en sus superficies. Estas células reconocen sus blancos por enlazar al antígeno asociado con las moléculas **MHC clase I** presentes en la superficie de **todas las células nucleadas**. A través de **IL-10, adenosina**, y otras moléculas secretadas por c. T reguladoras, las **c. T CD8⁺** pueden ser inactivadas a un estado anérgico, el cual previene enfermedades autoinmunes.

CÉLULA T HELPER FOLICULAR (TFH) Son **c. T CD4⁺ antígeno experimentadas** encontradas en la periferia **dentro de folículos de c. B** de órganos linfoides secundarios (**SLO**) como nodos linfáticos, bazo y Placas de Peyer, y que son identificadas por su expresión constitutiva de receptor de c. B follicle homing receptor **CXCR5**. Luego de interacción celular y señalización cruzada con sus compañeras c. B foliculares, (**Fo B**), las **c. TFH disparan la formación y mantenimiento de centros germinales** a través de la expresión de ligando CD40 (**CD40L**) y la secreción de **IL-21 y IL-4**. Las **c. TFH también migran dentro de estos centros germinales** sembrados, predominantemente **compuestos de c. B que rápidamente se mutan y dividen**. Dentro de los centros germinales, c. TFH juegan rol crítico en **mediar la selección y sobrevida de c. B que van a diferenciarse en c. plasmáticas** especiales capaces de producir anticuerpos de alta afinidad contra antígenos extraños y **c. B memoria** capaces de rápida reactivación inmune en el futuro si el mismo antígeno es reencontrado. Células TFH se piensa facilitan selección negativa en el centro germinal de c. B mutadas que potencialmente causan enfermedades autoinmunes. Las c. TFH son consideradas un subset indispensable en la generación y mantenimiento de las respuestas de los centros germinales. Por tanto, en la **ausencia de c. TFH**, similar a la activación de c. B por antígenos independientes de c. T, un **rápido brote de producción de c. plasmáticas de baja afinidad** se forma pero no lleva a inducción de centros germinales ni permite maduración de afinidad de anticuerpos o la diferenciación de c. B memoria efectivas esenciales en fortalecer el cuerpo contra subsecuentes infecciones. Específicamente, **c. B memoria dependientes de centros germinales** son las que conducen la producción de **anticuerpos durante la respuesta inmune secundaria**. Por tanto, la adecuada **activación y desarrollo de c. TFH** es central a la eficacia de inmunizaciones y diseño de vacunas para la inducción de inmunidad a largo plazo.

CÉLULA T GAMMA DELTA Gamma delta T cells ($\gamma\delta$ T cells) Estas c. T tiene un receptor TCR diferente en su superficie. La mayoría de las c. T son **c. T $\alpha\beta$** con **TCR compuesto de dos cadenas** de glicoproteínas α (alpha) y β (beta). En contraste, la **c. T $\gamma\delta$** tiene un **TCR hecho de una cadena γ** (gamma) y **una cadena δ** (delta). Este grupo de c. T es usualmente mucho menos común que las c. T $\alpha\beta$, pero son **más abundantes en la mucosa intestinal**, dentro de una población de linfocitos conocidos como **linfocitos intraepiteliales (IELs)**. Las moléculas antigénicas que activan a las c. T $\gamma\delta$ todavía se desconocen. Sin embargo, las c. T $\gamma\delta$ son peculiares en que no parecen requerir procesamiento de antígenos ni presentación de epitopes de péptidos en **MHC**, aunque algunos reconocen moléculas MHC clase Ib. Además, las c. T $\gamma\delta$ se cree tienen papel predominante en reconocimiento de lípidos antigénicos. Son de naturaleza no variable y pueden ser disparadas por señales de alarma, como heat shock proteins (**HSP**). Las c. T $\gamma\delta$ en la

inmunidad innata y adaptativa no se conoce bien las condiciones que llevan a su respuesta y los conceptos actuales de ellas como **“primera línea de defensa”, “c. reguladoras”, o “puente entre respuestas innatas y adaptativas”** solo muestran facetas de su compleja conducta. De hecho, c. T $\gamma\delta$ forman un entero sistema de linfocito que se desarrolla bajo la influencia de otros leucocitos, en el timo y en la periferia. Cuando están maduras se dividen en subsets funcionalmente diferentes que obedecen a sus propias reglas (la mayoría desconocidas) y que tienen sin fin número de efectos directos e indirectos sobre tejidos sanos y células inmunes, sobre patógenos y tejidos que sufren infecciones y las respuestas del hospedero a ellos. Las c. T NK y las c. T $\gamma\delta$ exhiben varias características que las colocan en el borde entre el **sistema inmune innato** más primitivo evolutivamente **que permite una rápida respuesta beneficiosa a una serie de agentes** extraños, y el **sistema inmune adaptativo**, donde las **c. B y T** coordinan una respuesta inmune más lenta pero **altamente antigénica específica** llevando a una memoria de larga duración contra subsecuentes retos por el mismo antígeno. Las **c. T gamma delta** pueden ser consideradas un **componente de la inmunidad adaptativa** en la que ellas rearreglan genes para producir diversidad junctional y desarrollarán un fenotipo de memoria. Sin embargo, los diversos subsets pueden también ser considerados parte de la inmunidad innata donde un **TCR restringido** puede ser usado como un **receptor de reconocimientos de patrones (PRR)**. Por ejemplo, de acuerdo a este paradigma, gran número de **c. T V γ 9/V δ 2 humanas responden en horas a moléculas comunes producidas por microbios**, y **c. T intraepiteliales V δ 1 altamente restringidas responderán a células epiteliales estresadas que portan centinelas de peligro**. Reciente trabajo ha mostrado que c. T V γ 9/V δ 2 humanas son también **capaces de fagocitosis, una función previamente exclusiva de células de la línea mieloide innata como** neutrófilos, monocitos y c. dendríticas. Claramente, la complejidad de la biología de las c. T, gamma delta T se extiende más allá de las definiciones de las respuestas inmunes adaptativa e innata.

CÉLULA T MEMORIA Las c. T antígeno –naïve se expanden y diferencian en c. T efectoras y c. T memoria después de su encuentro con su antígeno compañero (asociado) dentro del contexto de una molécula MHC en la superficie de una APC profesional. Co-estimulación apropiada debe estar presente al tiempo del encuentro del antígeno para que este proceso ocurra. Históricamente, c. T memoria se pensó pertenecían a subtipos de efectora o central memoria, cada una con su propio set de diferentes marcadores de superficie celulares. Subsecuentemente, numerosas nuevas poblaciones de c. T memoria fueron descubiertas incluyendo c. T memoria residentes (Trm), c. T memoria madres (TSCM), y c. T memoria virtual. El único unificador tema para todas las c. T memoria es que son de **larga vida** y que pueden expandirse rápidamente **a gran número de c. T efectoras a la re-exposición** a su antígeno asociado. Por este mecanismo ellas proveen al sistema inmune con "memoria" contra patógenos precisamente encontrados. Las c. T memoria pueden ser CD4⁺ o CD8⁺ y generalmente expresan CD45RO.

CÉLULA T NÄIVE (Th0) Es una célula T que se ha diferenciado en la médula ósea, y ha ido exitosamente bajo procesos positivos y negativos de selección central en el timo. Entre estas están las formas **naive de c. T helper (CD4+)** y **c. T citotóxicas (CD8+)**. Una **Th0** es considerada **madura** y a diferencia de la c. T activada o c. T memoria, **no ha encontrado su antígeno asociado** dentro de la periferia. Las **c. T naïve pueden responder a patógenos nuevos** que el sistema inmune no ha encontrado todavía. **Reconocimiento por una clona de c. T naïve de su antígeno compañero resulta en la iniciación de una respuesta inmune**. A su vez, esto resulta en que la **c. T adquiera un fenotipo activado** visto por la up-regulation de marcadores de superficie CD25+, CD44+, CD62Llow, CD69+ y puede **diferenciarse en una c. T memoria**. Tener adecuados números de c. T naïve es esencial para que el sistema inmune continuamente responda a patógenos no familiares.

CÉLULA T NATURAL KILLER (c. T NK) No debe ser confundida con c. NK del sistema inmune innato Esta célula hace **puente entre el sistema inmune adaptativo y el innato**. A diferencia de **c. T convencionales** que reconocen péptidos antigénicos presentados por moléculas **MHC**, las c. T NK reconoce **antígeno glicolípido** presentado por una molécula llamada **CD1d**. Una vez activadas estas células pueden desempeñar funciones adscritas tanto a **c. T helper** como **c. T citotóxicas** (es decir, producción de

citokinas y liberación de moléculas citolíticas y asesinas de células). También son capaces de reconocer y eliminar algunas células tumorales y células infectadas con virus herpes.

CÉLULA T REGULADORA (c. T supresora) Son cruciales para el mantenimiento de **tolerancia** inmunológica. Su principal rol es **apagar la inmunidad mediada por c. T** hacia el fin de una reacción inmune y suprimir c. T autoreactivas que escaparon el proceso de selección negativa en el timo. **Células T supresoras junto con c. T helper** pueden ser llamadas colectivamente **c. T reguladoras** debido a sus funciones reguladoras. Células T reguladoras pueden desarrollarse durante el desarrollo normal en el timo y se conocen como c. T reg tímicas o pueden ser inducidas periféricamente y son llamadas c. T reg periféricamente derivadas.

CENTRO GERMINAL (GC) Son sitios dentro de órganos linfoides secundarios (**SLO**): nodos linfáticos el bazo y placas de Peyer donde las **c. B maduras proliferan, diferencian y mutan sus genes de anticuerpos** (a través de hipermutación somática buscando lograr alta afinidad), y *cambian* la clase de sus anticuerpos (por ejemplo de IgM a IgG) durante una respuesta inmune normal a una infección. Estos centros se desarrollan dinámicamente después de la activación de **c. B foliculares por antígeno T dependiente**. Cuando ellas van bajo división celular rápida y mutante en la zona oscura, las c. B se conocen como centroblastos. Una vez que han parado de proliferar, las c. B migran a la zona clara donde se conocen como centrocitos, y son sujetas a selección por **c. TFH** en la presencia de c. dendríticas foliculares (**FDCs**). Los **GC son importante parte de la respuesta inmune humoral de c. B** actuando como **fabrica central** para la generación de **c. B de afinidad madurada** especializadas en **producir anticuerpos mejorados que efectivamente reconocen agentes infecciosos**, y para la **producción de c. B memoria durables**.

CITOKINA (CK) Una serie de sustancias como **interferon, interleukina, y factores de crecimiento** que son **secretados** por ciertas **células del sistema inmune y tiene efecto sobre otras**. Son una amplia y separada categoría de pequeñas proteínas (~5–20 kDa) que son importantes en la señalización celular. Su liberación tiene un efecto sobre la conducta de células a su alrededor. Puede decirse que CK están involucradas en **señalización autocrina, paracrina y endocrina** como **agentes inmunomodulantes**. Su definitiva distinción de hormonas está aún en estudio. Parte de la dificultad para distinguirlas de hormonas es que algunos efectos inmunomoduladores de CK son sistémicos más que locales. **CK** incluyen **quimokinas, interferones, interleukinas, linfokinas, y factores de necrosis tumoral** pero generalmente no hormonas o factores de crecimiento. CK son producidas por amplio rango de células, incluyendo **c. inmunes como macrófagos, linfocitos B, linfocitos T y mastocitos, como también c. endoteliales, fibroblastos y diversas c. del estroma**; una CK puede ser producida por más de un tipo de células. **CK** modula el balance entre respuestas inmunes humorales y mediadas por células, y ellas regulan la maduración, crecimiento y capacidad de respuesta de poblaciones celulares particulares. Algunas **CK** aumentan o inhiben la acción de otra **CK** de maneras complejas. **CK** han sido clasificadas como **linfokinas, interleukinas y quimokinas** basado en su presumida función, célula de secreción, o blanco de acción. Ya que **CK** son caracterizadas por considerable redundancia y pleiotropismo, tales distinciones, permitiendo excepciones, son obsoletas. Cada **CK** tiene un **receptor de superficie** que hace juego. Subsecuentes cascadas de señalización intracelular luego alteran las funciones celulares. Esto puede incluir la upregulation y/o downregulation de varios genes y sus factores de transcripción, resultando en la producción de otras **CK**, un aumento en el número de receptores de superficie por otras moléculas, o la supresión de sus propios efectos por feedback negativo. El efecto de una particular **CK** sobre una célula dada depende de la **CK**, su abundancia extracelular, la presencia y abundancia del receptor complementario sobre la superficie celular, y señales downstream activadas por el enlace del receptor; estos últimos dos factores pueden variar por tipo celular. **CK** se caracterizan por considerable "redundancia", en que muchas **CK** parecen compartir funciones similares. Parece ser una paradoja que enlace de **CK** a anticuerpos tenga un efecto inmune más fuerte que el de la **CK** sola. Una clasificación que prueba ser más útil en práctica clínica y experimental fuera de la estructura biológica divide **CK** inmunológicas en las que **aumentan la respuesta celular inmune, tipo 1** (TNF α , IFN- γ , etc.), y **tipo 2** (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-13, etc.), lo cual

favorece las respuestas de anticuerpos. Un punto interesante es que las CK de uno de esos dos subsets tienden a inhibir los efectos del otro. **Disregulación** de esta tendencia está bajo estudio por su **posible rol en patogénesis de alteraciones autoinmunes**. Varias **CK inflamatorias** son inducidas por estrés oxidativo. El hecho que las **CK** mismas disparan la liberación de otras CK y también llevan a estrés oxidativo aumentado las hace importantes en inflamación crónica, así como en otras respuestas inmunes como fiebre y proteínas de la fase aguda del hígado (IL-1,6, 12, IFN-a). **CK** también juegan papel en vías antiinflamatorias y son un posible tratamiento para dolor patológico de inflamación o lesión de nervio periférico. Tanto **CK** inflamatorias como anti-inflamatorias regulan esta vía. **Son importantes en salud y enfermedad** específicamente en respuestas del hospedero a infección, respuestas inmunes, inflamación, trauma, sepsis, cáncer y reproducción. Son cruciales para pelear infecciones y en otras respuestas inmunes. Sin embargo pueden hacerse **disreguladas y patológicas en inflamación, trauma y sepsis**. Efectos adversos de **CK** han sido enlazados a muchos estados de enfermedad y condiciones que van de esquizofrenia, depresión mayor, AD a cáncer. Integridad del tejido normal es preservada por interacciones de retroalimentación entre diversos tipos de células mediada por moléculas de adhesión y **CK** secretadas; disrupción de mecanismos de retroalimentación normal en cáncer amenaza la integridad del tejido. **Exceso de secreción** de **CK** puede disparar un síndrome peligroso conocido como **tormenta de CK**; esto puede haber sido la causa de severos efectos adversos durante ensayo clínico con **TGN1412**. Tormentas de **CK** se sospecha son la principal causa de muerte en la epidemia de Gripe Española en 1918. Las muertes fueron más en gente con sistemas inmunes sanos, debido a su habilidad para producir respuestas inmunes más fuertes probablemente por aumento de niveles de CK. Otro ejemplo de tormenta de CK es la pancreatitis aguda. Las CK son integrales e implicadas en todos los ángulos de la cascada resultando en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla multi-órgano asociada con esta catástrofe intra-abdominal.

CIRUGÍA BARIÁTRICA (cirugía para perder peso) incluye una serie de procedimientos realizados en personas obesas. La pérdida de peso se logra por reducir el tamaño del estómago con una banda gástrica o por remover una porción del estómago (manga gastrectomía o derivación bilio-pancreática con switch duodenal) o por resecar y redirigir el intestino delgado a una pequeña bolsa gástrica (cirugía *bypass* gástrico). Estudios a largo plazo muestran que los procedimientos causan significativa **pérdida de peso, recuperación de diabetes, mejoría en factores de riesgo cardiovascular, y una reducción de la mortalidad** de 40 a 21%. NIH recomienda cirugía bariátrica para obesos con índice de masa corporal (BMI) de por lo menos 40, y para gente con BMI de al menos de 35 y serias condiciones mórbidas coexistentes como diabetes. Otras guías sugieren que cualquier paciente con un índice de masa corporal de más de 30 con comorbilidades es candidato para cirugía bariátrica. Es cirugía que ayuda a perder peso por cambiar cómo manejan el estómago y el intestino delgado la comida ingerida. Después de la cirugía, el estómago será más pequeño. El individuo se sentirá más lleno con menos comida. Esta cirugía cambia el estado del microbiota, se relaciona cambios en microbiota con la pérdida de peso.

CITOTOXICIDAD MEDIADA POR CÉLULA ANTICUERPO-DEPENDIENTE (the antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) (**ADCC**) Es un mecanismo de defensa inmune mediado por célula, donde una **célula efectora** del sistema inmune **lisa** activamente **una célula blanco**, cuyos **antígenos** de superficie de membrana **han sido enlazados por anticuerpos específicos**.

CLUSTER DE DIFERENCIACIÓN (CD) Cluster de designación o clasificación determinante es un protocolo usado para identificación e investigación de moléculas de superficie proveyendo blancos para clasificación de células por inmunofenotipos. Fisiológicamente, **moléculas CD** pueden actuar de muchas formas, con frecuencia **como receptores o ligandos** (molécula que activa un receptor) importantes para la célula. Una cascada de señalización es iniciada generalmente, alterando la conducta de la célula. Algunas proteínas CD no juegan papel en **señalización**, pero tiene otras funciones como **adhesión celular**. La numeración de CD para humanos llega a 371 (abril 2016). La nomenclatura CD fue propuesta y establecida en el 1st International Workshop and Conference on Human Leukocyte Differentiation Antigens (HLDA), Paris 1982. Este sistema fue intentado para la clasificación de muchos anticuerpos monoclonales (mAbs)

contra epitopes en las moléculas de superficie de leucocitos. Poblaciones celulares son usualmente definidas usando un símbolo (+) o un (-) para indicar si una cierta fracción celular expresa o carece una molécula CD. Por ejemplo, una célula "CD34+, CD31-" es una que expresa CD34, pero no CD31. Esta combinación CD típicamente corresponde a una célula madre, como opuesta a una célula endotelial completamente diferenciada. Este sistema CD es comúnmente usado como **marcadores en fenotipo inmune**, permitiendo a las células ser definidas **en base a cuáles moléculas están presentes en su superficie**. Estos marcadores son a menudo usados para asociar células con **ciertas funciones inmunes**. Mientras que usar una molécula CD para definir poblaciones es infrecuente (aunque hay unos pocos ejemplos), combinar marcadores ha servido para tipos celulares con muy específicas definiciones dentro del sistema inmune. Las moléculas CD son utilizadas en selección de células usando varios métodos incluso la citometría de flujo.

Tipo de célula Marcadores CD

Linfocito **T**: CD45+, CD3+

Linfocito **T Helper**: CD45+, CD3+, **CD4+**

Linfocito **T Citotóxico**: CD45+, CD3+, **CD8+**

Linfocito **T Regulador**: CD4, CD25, FOXP3

Linfocito **B**: CD45+, CD19+, CD20+, CD24+, CD38, **CD22**

Linfocito **Natural Killer**: CD16+, CD56+, CD3-, CD31, CD30, CD38

CLUSTER DE DIFERENCIACIÓN 3 (CD3) El **co-receptor CD3 de célula T ayuda a activar** tanto a la **c. T citotóxica** (c. T naive CD8+) y también a **c. T helper** (c. T naive CD4+). Es un complejo proteico compuesto por cuatro cadenas diferentes.

CLUSTER DE DIFERENCIACIÓN 4 (CD4) Es una glicoproteína encontrada en la superficie de células inmunes como c. **T helper, monocitos, macrófagos, c. dendríticas**. En humanos, la proteína CD4 es codificada por el gen CD4. Célula **T helper CD4+** son **linfocitos que son parte esencial del sistema inmune humano**. Se refieren con frecuencia como c. CD4, c. T-helper o c. T4. Se llaman **c. ayudadoras** porque uno de sus roles principales es enviar señales a otros tipos de c. inmunes, incluyendo c. killer CD8, las cuales luego destruyen la partícula infecciosa. **Si c. CD4 disminuyen**, por ejemplo en infección VIH no tratada, o luego de inmunosupresión previa a trasplante, **el cuerpo queda vulnerable a amplio rango de infecciones** que de otra manera habría sido capaz de pelear. Como muchos receptores/marcadores de superficie, **CD4** es un miembro de la **superfamilia de inmunoglobulinas**. Tiene 4 dominios inmunoglobulina (D1 a D4) que están expuestos sobre la superficie extracelular: D1 y D3 se parecen a dominios variables de inmunoglobulina (IgV). D2 y D4 se parecen a dominios constantes de inmunoglobulina (IgC). El dominio variable D1 de inmunoglobulina (IgV) adopta un inmunoglobulin-like β -sandwich fold con 7 β -strands en 2 β -sheets. **CD4 interactúa con el dominio β 2 de moléculas MHC clase II** a través de su dominio D1. Las c. **T exhiben moléculas CD4** (y no CD8) en su superficie, por tanto, son específicas para antígenos presentados por **MHC II** y no por MHC clase I. La proteína **CD4** es un **co-receptor del receptor c. T (TCR)** y ayuda a éste en comunicarse con c. presentadoras de antígenos. El **complejo TCR y CD4 cada uno se enlaza a distintas regiones de la molécula MHC II que presenta antígeno - α 1/ β 1 y β 2**, respectivamente. En CD4 la interacción implica su dominio D1 extracelular. La resultante **proximidad entre complejo TCR y CD4** (extracelular e intracelular) permite la Lck ((lymphocyte-specific protein tyrosine kinase) enlazado a la cola citoplasmática de CD4 a tyrosine-phosphorylate the Immunoreceptor tyrosine activation motifs (ITAM) sobre los dominios citoplásmicos CD3 para amplificar la señal generada por TCR. **Lck es esencial para la activación** de muchos componentes moleculares de **cascada de señalización de una c. T activada**. Dependiendo de la señal, diferentes tipos de c. T helper resultan. ITAM motifs fosforilados en CD3 reclutan y activan SH2 domain-containing protein tyrosine kinases (PTK) como Zap70 to further mediate downstream signalling through tyrosine phosphorylation, llevando a activación de factor de **transcripción incluyendo NF- κ B y consecuente activación de c. T**.

VIH-1 usa **CD4** para **entrar a c. T** del hospedero y realiza esto **a través de su proteína gp120 de su envoltura viral**. El enlace a CD4 crea un shift en la conformación de gp120 permitiendo que el virus se

enlace a un co-receptor expresado en la célula del hospedero. Estos co-receptores son receptores de quimokinas CCR5 o CXCR4. Luego de un cambio estructural en otra proteína viral (gp41), VIH inserta un péptido de fusión dentro de la c. hospedero que permite que la membrana externa del virus se funda con la membrana celular. La **infección VIH lleva a progresiva reducción en el número de c. T que expresan CD4.**

CLUSTER DE DIFERENCIACIÓN 8 (CD8) Es una glicoproteína transmembrana que sirve como un **co-receptor para TCR**. Como TCR, **CD8 se enlaza a la molécula MHC, pero es específica para la proteína clase I**. Hay dos isoformas de la proteína, alfa y beta, cada una codificada por un gen diferente. El co-receptor CD8 es predominantemente expresado sobre la superficie de las **c. T citotóxicas**, pero también puede ser encontrado sobre las **c. NK, timocitos corticales y c. dendríticas**. Para funcionar, CD8 forma un dímero consistente de un par de cadenas CD8. La forma más común de CD8 está compuesta de una cadena CD8- α y una CD8- β , ambas miembros de la superfamilia inmunoglobulina con un dominio extracelular como una inmunoglobulina variable (IgV) conectada a la membrana por un delgado tallo y una cola intracelular. El dominio extracelular como IgV de CD8- α interactúa con la porción $\alpha 3$ de la molécula MHC I. Esta afinidad mantiene el **TCR de la c. T citotóxica y el blanco celular enlazado estrechamente juntos durante la activación antígeno-específica. Las c. T citotóxicas con la proteína de superficie CD8 se llaman c. T CD8+**. Además de ayudar con las interacciones antígeno c. T citotóxica el co-receptor **CD8 también juega rol en la señalización de la c. T. Las colas citoplásmicas del co-receptor CD8 interactúan con Lck** (lymphocyte-specific protein tyrosine kinase). Una vez que el **TCR enlaza su antígeno específico**, Lck fosforila CD3 citoplásmico y cadenas ζ - del complejo TCR lo que inicia una cascada de fosforilación que finalmente lleva a **activación de factores de transcripción** como **NFAT, NF- κ B**, y **AP-1** lo que afecta la expresión de ciertos genes.

CLUSTER DE DIFERENCIACIÓN 22 (CD22) Es una molécula que pertenece a la familia de **lectinas SIGLEC**. Se encuentra sobre la superficie de **c. B maduras** y en menor extensión sobre algunas c. B inmaduras. **CD22** es una molécula reguladora que **evita la sobreactivación del sistema inmune y el desarrollo de enfermedades autoinmunes**. Es un azúcar que enlaza proteína transmembrana, la cual enlaza específicamente enlaza ácido siálico con un dominio inmunoglobulina (Ig) localizado en su terminal N. La **presencia de dominios Ig** hacen al **CD22 un miembro de la superfamilia inmunoglobulina**. **CD22** funciona como un **receptor inhibitor para la señalización del receptor de c. B receptor (BCR)**. También está implicada en el **tráfico de c. B hacia las placas de Peyer** en ratones.

COLONOCITOS Células epiteliales del colon.

COMENSALISMO Es interacción biológica a largo plazo (simbiosis) en la cual miembros de una especie ganan beneficio mientras que los de otras especies ni se benefician ni son dañados.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD *major histocompatibility complex (MHC)*, grupo de genes que codifican para **proteínas encontradas en la superficie de células que ayudan al sistema inmune a reconocer sustancias extrañas**. Las **proteínas MHC** se encuentran en vertebrados altos en la escala filogenética. En humanos el complejo es llamado también el sistema antígeno leucocitario humano (**HLA**). **MHC** es un set de proteínas de superficie celular **esencial para el sistema inmune adquirido para reconocer moléculas extrañas** en vertebrados los cuales a su vez determina **histocompatibilidad**. La **principal función de moléculas MHC es enlazar a antígenos derivados de patógenos y los exhiben en la superficie celular para reconocimiento por apropiadas células T**. **Moléculas MHC median interacciones de leucocitos** que son **células inmunes** con otros leucocitos o con otras células corporales. El MHC determina compatibilidad de donantes para transplantes de órganos, así como la susceptibilidad a una enfermedad autoinmune vía inmunización crossreacting. En una célula, moléculas de proteínas del propio fenotipo del hospedero o de otras entidades biológicas son continuamente sintetizadas y degradadas. Cada **molécula MHC** sobre la superficie de la célula **exhibe una fracción de**

una proteína, que se llama un **epitope**. El **antígeno presentado puede ser propio o extraño**, evitando así que el S. inmune de un organismo haga blanco en sus propias células. En su totalidad, la población MHC es como un medidor que indica el balance de proteínas dentro de la célula. **MHC** permite al **S. inmune** (a las **células T**) **enlazar a, reconocer y tolerar a sí mismo**, (autoreconocimiento). MHC es también la chaperona para **péptidos intracelulares** que están formando complejo con MHCs y son presentados a receptores de células T (TCRs) como **antígenos extraños potenciales**. MHC interactúa con **TCR** y **sus correceptores** para optimizar condiciones de **enlace para las interacciones antígeno-TCR**, en términos de afinidad y especificidad de enlace de antígeno, y efectividad de señal de traducción. Esencialmente, el **complejo MHC-péptido** es un complejo de autoantígeno/alloantígeno. Luego de enlace, **células T debería en principio tolerar el autoantígeno pero activar cuando se exponga al alloantígeno**. Estados de enfermedad ocurre cuando este principio es alterado.

Presentación antígeno: Moléculas **MHC enlazan a TCR y CD4/CD8 co-receptores sobre c. "T"**, y el **epitope antigénico** sostenido en la concavidad de enlace del péptido de la molécula MHC **interactúa** con el dominio variable **Ig-Like del TCR** para **disparar la activación de célula T**. **Reacción autoinmune:** El tener algunas moléculas MHC aumentan el **riesgo de enfermedades autoinmunes** más que tener otras. **HLA-B27** es un ejemplo. No está claro cómo tener HLAB27 aumenta el riesgo de espondilitis anquilosante y otras enfermedades inflamatorias asociadas, pero mecanismos que implican **presentación aberrante de antígenos o activación de células T** se han hipotetizado. **Alloconocimiento de tejido:** Moléculas **MHC en complejo con péptidos epitopes** son esencialmente **ligandos para TCR**. Las **c. "T"** se activan por enlace a concavidad de enlace de péptido de cualquier molécula MHC.

MHC clase I están sobre **todas las células nucleadas** y también en plaquetas- en esencia en todas las células **menos glóbulos rojos**. Presenta epitopes a **c. T killer o c. T citotóxicas**. Una **c. TCT expresa receptores CD8 y TCRs**. Cuando un receptor **CD8 se encalla a una molécula MHC I y calza, la c. TCT dispara la célula a seguir muerte celular programada por apoptosis**. Así, **MHC clase I ayuda a mediar inmunidad celular**, un medio primario para digerir a patógenos intracelulares, como virus y algunas bacterias. In humanos, MHC clase I comprende moléculas HLA-A, HLA-B, y HLA-C.

MHC clase II pueden ser condicionalmente expresadas por todos los tipos de células, pero **normalmente ocurre solamente sobre APC's**: macrófagos, células B, y especialmente **c. dendríticas (DCs)**. Una APC **capta un antígeno, procesa el antígeno, y regresa una fracción de él—una fracción llamada epitope— a la superficie APC's, acoplada dentro de una molécula MHC clase II** mediando la presentación de antígeno por exhibir este epitope. Sobre la superficie celular el **epitope puede contactar su región correspondiente sobre estructuras inmunológicas que reconocen ese epitope**. Esa región la cual enlaza o, en jerga liga el epitope es el **paratope**. Sobre superficies de **c. T helper** hay **CD4, y TCRs**. Cuando la molécula CD4 de **c. T helper naïve** engancha a una molécula MHC clase II de APC's, el TCR puede encontrarse y ser activado por el epitope acoplado dentro MHC clase II. Este evento **prima la célula T helper naïve (c. Th₀)**. De acuerdo al ambiente local, que es el **balance de citokinas secretado por APCs** en el microambiente, la **c. T helper naïve (Th₀) se polariza en una c. Th memoria** o en una **c. Th efectora** de fenotipo tipo 1 (**Th₁**), tipo 2 (**Th₂**), tipo 17 (**Th₁₇**), o **regulador/supresor (T_{reg})**. **MHC II media tolerancia inmune** de un antígeno, **si APCs polariza c. Th₀ principalmente a células T_{reg}**. La **polarización** durante la exposición primaria a un antígeno es clave en determinar una serie de enfermedades crónicas, como **IBD y asma**, por alterar la respuesta inmune que las **c. T memoria** coordinan cuando su llamada a memoria es disparada luego de exposición secundaria a antígenos similares. (**c. B expresan MHC clase II** para presentar antígenos a **c. Th₀**, pero cuando **receptores en c. B enlazan matching epitopes, interacciones que no son mediadas por MHC**, estas **c. B secretan inmunoglobulinas solubles: moléculas de anticuerpos que median inmunidad humoral**)

CONECTOMA CEREBRAL Mapa completo de conexiones neurales en el cerebro y se puede considerar como su "diagrama de cableado". Múltiples redes estructurales interconectadas del SNC.

CONECTOMA INTESTINAL Red de interacciones de células neuronales, gliales, endocrinas e inmunes. La nueva conexión neural reportada entre células sensoriales del epitelio intestinal y el sistema nervioso media señales del intestino al cerebro (L. Ye, RA Liddle. *Gastrointestinal hormones and the gut connectome*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24: 9-14).

CO-RECEPTORES TCR La señal del complejo c. T es aumentada por **simultáneo enlace** de las moléculas **MHC por un específico co-receptor**. En las c. Th y c. Treg, este co-receptor es **CD4** que es específico para **MHC clase II**. En c. T citotóxicas, este co-receptor es **CD8** que es específico para **MHC clase I**. Extracelularmente, el co-receptor TCR define la especificidad del TCR a la molécula MHC clase I o a la molécula MHC II, y **aumenta la afinidad del enlace de TCR a MHC** para prolongar la interacción célula-célula entre el antígeno-célula presentadora y la c. T. **Intracelularmente, el co-receptor TCR recluta moléculas esenciales** (Ej. LCK) implicadas en la **señalización de c. T activada** para facilitar el mecanismo de traducción de señal **CD3**.

CXCR3 Receptor de quimokinas acoplado a proteína G o GPR9.

DEFENSINAS Pequeñas proteínas catiónicas ricas en cisteína encontradas en vertebrados e invertebrados e incluso en plantas. Ellas son y funcionan como péptidos de defensa del hospedero. Son activas contra bacterias, hongos y muchos virus. Células del sistema inmune contienen estos péptidos para ayudar a matar bacterias fagocitadas, en neutrófilos y casi todas las células epiteliales. La mayoría funciona por enlazarse a la membrana celular microbiana, y una vez embebida, forman defectos como poros en la membrana que permiten eflujo de iones esenciales y nutrientes. Las defensinas son péptidos antimicrobianos que actúan principalmente por alterar la estructura de la pared bacteriana y son encontradas en muchos compartimientos del cuerpo. Juegan papel central en la defensa contra patógenos, y son consideradas parte de la respuesta inmune innata. Las alfa defensinas son expresadas primariamente en neutrófilos y en células NK y ciertos subgrupos de células T. DEFA5 and DEFA6 son expresadas en células de Paneth del intestino delgado, donde pueden regular y mantener balance microbiano en la luz intestinal. Las alfa defensinas están aumentadas en enfermedades inflamatorias crónicas y cáncer colonorectal mientras que reducción de alfa defensinas ileales puede predisponer a enfermedad de Crohn.

DISBIOSIS Una alteración o desbalance en un sistema biológico, por ejemplo, cambios en los tipos y números de bacterias en el intestino lo que puede llevar a desarrollar diferentes enfermedades como la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. *Gut*. 2016;65:330-39. Se define como un “desbalance” en la comunidad microbiana intestinal que está asociado con enfermedad. Este desbalance podría deberse a la ganancia o pérdida de miembros de la comunidad o cambios en la relativa abundancia de microbios. No se sabe si, si es consecuencia o causa de desbalance en relaciones bacterias-bacterias en el TGI. Es un término para **desbalance microbiano** o mal adaptación en o dentro del cuerpo, tal como microbiota deteriorado. Por ejemplo, una parte del microbiota humano, como la flora de piel, del intestino, o vaginal, puede volverse desarregladas, con **las especies normalmente dominantes subrepresentadas, y fuera de competencia o conteniendo especies que aumentan para llenar el vacío**. Disbiosis es más comúnmente reportado como una condición en el TGI, particularmente durante el **sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado (SIBO)** o **sobrecrecimiento fungal** en intestino delgado (**SIFO**). Se ha reportado estar asociado con enfermedades como enfermedad periodontal, **enfermedad inflamatoria intestinal (IBD)**, síndrome de fatiga crónica, obesidad, cáncer, vaginosis bacteriana y colitis. **Colonias microbianas típicas** encontradas en o sobre el cuerpo son **normalmente benignas o beneficiosas**. Estas colonias microbianas de apropiado tamaño y beneficiosas **llevan a cabo una serie de funciones necesarias** y útiles como ayudar en la **digestión**. Ellas también ayudan a **proteger el cuerpo de la penetración de microbios patógenos**. Estas colonias microbianas beneficiosas compiten entre ellas por espacio y recursos superan el número de células humanas por factor 10:1 * *esto ha sido demostrado no ser cierto, realmente es estimado aproximadamente de 1.3:1*.

DOMINIOS DEAD-FOLD *Dead-fold domains* Comúnmente encontrados en proteínas que están implicadas en **vías de muerte celular y en inflamasomas**. Los cuatro principales dominios *dead fold* — el dominio pirina activación de caspasa *pyrin domain caspase activation* y dominio de reclutamiento de caspasa (CARD), dominio muerte y dominio efector de muerte— asociados uno con otro por interacciones homotípicas.

DOMINIO NACHT Es un dominio de proteína evolutivamente conservado. Este dominio NTPase se encuentra en proteínas de apoptosis así como esas implicadas en transcripción de MHC. Su nombre refleja algunas de las proteínas que contienen: **NAIP** (NLP family apoptosis inhibitor protein), **CIITA** (activador de transcripción MHC clase II), **HET-E** (incompatibility locus protein from *Podospora anserina*) y **TEP1** (TP1 o proteína asociada a telomerasa). Es encontrada en asociación con otros dominios como dominio CARD, dominio pirina, dominio repetición HEAT, repetición rica en leucina (LRR).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (IBD) Es un complejo de alteraciones que incluye **colitis ulcerativa y Enf. Crohn**. La patogénesis de IBD es **multifactorial** que incluye factores inmunes, infecciosos y genéticos. **MicroRNAs** pertenecen a una clase de pequeños ARNs no codificantes que **regulan expresión genética post transcripcionalmente** y surgen como una **clase de modificadores genéticos de IBD**.

Artículo sobre el uso de singulares patrones de expresión de **microRNA** como **biomarcadores en tejido mucoso y suero de pacientes para clasificar y pronosticar** la severidad de la enfermedad de pacientes con **colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn**. Discusión de microRNAs específico con respecto a sus roles en patogénesis de IBD y fibrosis, y el rol de microRNAs en carcinogenesis asociada a IBD, incluyendo sus roles como biomarcadores, supresores tumorales, y oncogenes. Discusión de **aplicaciones terapéuticas** emergentes de manipulación de **microRNA para reducir el efecto de IBD y sus secuelas**. Recientes descubrimientos de sus diversos roles de microRNAs en patogénesis de IBD tiene el potencial de proveer nuevos blancos terapéuticos para medicina personalizada. K. Fisher, J. Lin . *MicroRNA in Inflammatory Bowel Disease*. *En: New insights into inflammatory bowel disease*. S. Huber Ed. 2016 DOI: 10.5772/64836.

EOSINÓFILO Conocido menos comúnmente como acidófilo, es una variedad de células blancas y uno de los de los componentes del sistema inmune responsable de **combatir parásitos multicelulares y ciertas infecciones** en vertebrados. Junto con mastocitos y basófilos, también controlan mecanismos asociados con **alergia y asma**. Son granulocitos que se desarrollan durante hematopoyesis en la médula ósea antes de migrar a la sangre.

EPITOPE También conocido como **determinante antigénico**, es **la parte de un antígeno** que es **reconocida por el sistema inmune** específicamente por **anticuerpos, c. B o c. T**. Por ejemplo, el epítopo es el pedazo específico del antígeno al cual se enlaza el anticuerpo. La parte del anticuerpo que se enlaza al epítopo se llama **paratope**. Aunque algunos epítopos son generalmente proteínas *non-self*, secuencias derivadas del hospedero que pueden ser reconocidas (como en el caso de enfermedades autoinmunes) son también epítopos.

ESTUDIO DE ASOCIACION DEL GENOMA COMPLETO **genome-wide association study (GWAS), whole genome association study (WGAS)**, es un estudio observacional de un conjunto de genoma amplio de variantes genéticas en diferentes individuos para ver si cualquier variante está asociada con un rasgo. GWAS se enfoca típicamente sobre asociaciones entre polimorfismos de simple nucleótido (SNPs) y rasgos como enfermedades humanas importantes, pero puede ser aplicado a cualquiera otra variante genética y cualquier otro organismo.

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL MICROBIOTA COMPLETO Son análogos a estudios de asociación del genoma completo para tener acceso al microbioma e identificación de sus enlaces con enfermedad, para desarrollar diagnósticos y terapéuticas basadas en microbioma. JA. Gilbert, RA. Quinn, J.

FACTOR ADIPOSO INDUCIDO POR AYUNO (FIAF) *fasting induced adipose factor* o proteína 4 angiopoietin-like 4. **Bloquea la acción de la lipoprotein lipasa**, la enzima que aumenta el peso de grasa en humanos. FIAF se produce en hígado, músculos y en especial en la pared intestinal en tiempos de ayuno. Parece ser una señal para el cuerpo para que deje de guardar grasa, arranque triglicéridos de la sangre y comience a correr procesos metabólicos en la grasa derivada de nuestros adipocitos. Pero **FIAF de pared intestinal está bajo control de las bacterias intestinales. Bacterias activas para la producción de FIAF, las bacterias inactivas (hambrientas) permiten que FIAF se produzca.** Es muy obvio que el ayuno da quiescencia a bacterias intestinales, al punto donde el ayuno realmente mimetiza no tener ninguna bacteria. FIAF también controla unos genes que queman grasa en el hospedero. Así que los **microbios intestinales solo permiten que FIAF se eleve cuando ellos, y por interferencia sus hospederos están hambrientos y necesitan guardar grasa para continuar viviendo.** Por hacer esto, **ellos nos permiten quemar “nuestra” grasa para tener más comida.**

FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN AP-1 *Activator protein 1 (AP-1)* Es un factor de transcripción que regula expresión genética en respuesta a una serie de estímulos, como CKs, factores de crecimiento, estrés e infecciones bacterianas y virales. AP-1 controla una serie de procesos celulares que incluyen diferenciación, proliferación y apoptosis. AP-1 es un heterodímero compuesto de proteínas que pertenecen a familias c-Fos, c-Jun, ATF and JDP.

FACTOR NUCLEAR AUMENTADOR DE LA CADENA LIGERA KAPPA DE CÉLULAS B ACTIVADAS *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB)* Es un **factor mayor de transcripción** que **regula genes responsables de la respuesta inmune innata y adaptativa.** Es complejo proteico que controla la transcripción de ADN, producción de CKs y sobrevivencia celular. **NF-κB** se encuentra en casi todos los tipos de células animales y está implicado en **respuestas celulares** a estímulos tales como **estrés, CKs, radicales libres, metales pesados, irradiación ultravioleta, LDL oxidado, y antígenos bacterianos o virales.** **NF-κB** juega papel clave en **regular la respuesta inmune a infección** (cadenas ligeras κ son componentes críticos de inmunoglobulinas). **Regulación incorrecta de NF-κB** se ha relacionado con **cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, choque séptico, infección viral, y desarrollo inmune inadecuado.** **NF-κB** también ha sido implicado en procesos de plasticidad sináptica y memoria. **NF-κB** es importante en regular respuestas celulares porque pertenece a la categoría de **factores de transcripción primarios "rapid-acting"**, es decir, factores de transcripción que están presentes en células en estado inactivo y no requieren nueva síntesis de proteínas para volverse activados (otros miembros de esta familia incluyen factores de transcripción como **c-Jun, STATs**, y receptores nucleares hormonales). Esto permite a **NF-κB ser el primero en responder a estímulos celulares dañinos.** **Inductores** conocidos de **actividad NF-κB** son altamente variables e incluyen especies oxígeno reactivas (**ROS**), factor de necrosis tumoral alfa (**TNFα**), interleukina 1-beta (**IL-1β**), lipopolisacáridos bacterianos (**LPS**), isoproterenol, cocaína, y radiación ionizante.

Receptor Activador NF-κB (RANK), es un **activador central de NF-κB**, es un tipo de receptor de la superfamilia de factor de necrosis tumoral (**TNFR**). Muchos **productos bacterianos y estimulación** de amplia variedad de **receptores de superficie celular** llevan a **activación de NF-κB y rápidos cambios en expresión genética.** La identificación de **receptores Toll-like (TLRs)** como moléculas de reconocimiento de patrones específicos y el hallazgo que **estimulación de TLRs lleva a activación de NF-κB** mejora nuestra comprensión de **cómo diferentes patógenos activan NF-κB.** Por ejemplo, estudios han identificado el **TLR4**, como el **receptor del componente LPS de bacterias Gram negativas.** **TLRs son reguladores claves de respuestas inmunes innatas y adaptativas.** **NF-κB** es un **factor mayor de transcripción** que **regula genes responsables de la respuesta inmune innata y adaptativa.** Luego de **activación de receptor de c. T (TCR) o de c. B (BCR), NF-κB se vuelve activado** a través de diferentes

componentes de señalización. A través de una **cascada de eventos de fosforilación**, el **complejo kinasa es activado** y **NF-κB es capaz de entrar al núcleo y upregular genes implicados en el desarrollo, maduración y proliferación de c. T.** Además de roles en mediar sobrevivencia, **NF-κB** tiene diversas **funciones en el sistema nervioso** incluyendo roles en **plasticidad, aprendizaje y memoria**. Además de los estímulos que activan NF-κB en otros tejidos, **NF-κB** en el sistema nervioso **puede ser activado** por factores de crecimiento (**BDNF, NGF**) y de transmisión sináptica como glutamato. Estos activadores de NF-κB en el sistema nervioso todos convergen sobre el complejo IKK y la vía canónica.

FAMILIA INTERLEUKINA -1 (IL-1 family) es un grupo de 11 **citokinas** que juegan papel central en la **regulación de respuestas inmunes e inflamatorias** a infecciones o agresiones estériles.

Proinflamatorias: IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-36α, IL-36β, IL-36γ, IL-33 Th2 responses.

Anti inflamatorias: IL-1Ra Antagonist for IL-1α, IL-1β, IL-36Ra Antagonist for IL-36α, IL-36β, IL-36γ IL-37, IL-1F7, IL-38.

FENOMA Una colección de características medibles que definen un individuo (JR Marchesi. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. Gut. 2016;65:330-39).

FLAGELINA Proteína globular que forma un cilindro hueco para formar un filamento en el flagelo bacteriano. Es el principal componente del flagelo y está presente en grandes cantidades en cerca de todas las bacterias flageladas. Los mamíferos tienen respuestas inmunes adquiridas (c. T y respuesta anticuerpo) a antígenos flagelares. Flagelina como ligando de TLR interactúa directamente con **TLR5** sobre c. T humanas e induce secreción de citokinas.

FLAVIN MONOOXIGENASA (FMO) Esta enzima en el hígado oxida trimetilamina (producto de acción de microbios intestinales sobre colina o L-carnitina a trimetilamina-N-óxido que tiene acción aterogénica. Pertenece a familia de proteínas que se especializan en oxidar xenosustratos a fin de facilitar la excreción de esos compuestos de organismos vivos.

FRUCTO-OLIGOSACÁRIDOS (FOS) (*fructosyloligosaccharides*) **FOS** sirve como **sustrato a microbiota** en colon o **probióticos**. Se llaman también oligofruktosa u oligofruktan, oligosacáridos usados como **edulcorante alternativo**. Todos los **prebióticos** tipo inulina, incluyendo FOS, **se cree estimulan el crecimiento** de especies de **Bifidobacteria**, bacterias consideradas **beneficiosas**. FOS están en la naturaleza, pero desde los 80 es comercial en respuesta a la demanda del consumidor por comida más sana y con calorías bajas. **FOS** puede ser considerado una **pequeña fibra dietética con bajo valor calórico** (como todos los tipos de fibra). Microbiota colónico puede fermentar FOS, lo que resulta en pH bajo. La fermentación de FOS produce gases y ácidos. Lo último provee algo de energía al cuerpo. Calcio es más soluble en ácido y así más calcio de la comida es disponible para absorberse. FOS también son fermentados por otras bacterias como Klebsiella, E. coli y muchas especies de Clostridium, las que pueden ser patogénicas en el intestino. Estas especies son responsables por la formación de gas (hidrógeno y dióxido de carbono), lo ocurre después de ingestión de FOS. Ingesta de hasta 20 gramos/día es bien tolerada.

GLOBAL NATURAL PRODUCT SOCIAL MOLECULAR NETWORKING (GNPS): El sitio *The Global Natural Product Social Molecular Networking* (GNPS) crea una comunidad para investigadores de productos naturales trabajando con datos de espectrometría de masas (<https://gnps.ucsd.edu/>). GNPS es una plataforma en línea basada en espectrometría de masas, que permite que metabolitos similares estructuralmente puedan ser categorizados en grupos basados en su similaridad *tandem mass spectral*. De esta forma, miles de moléculas de comida, contenido intestinal, células hospedero e incluso cultivos bacterianos podrían ser sistemáticamente comparados y clasificados basados en sus similitudes estructurales. Más importante, metabolitos bacterianos únicos de una específica especie intestinal microbiana que está escondida muy adentro del tremendo fondo “no microbiano” y el metaboloma

especializado de todas las otras cientos de especies microbianas pudiera ser fácilmente reconocido. Q. Lyu, CC. Hsua. *Can Diet Influence Our Health by Altering Intestinal Microbiota-Derived Fecal Metabolites?* American Society for Microbiology. March/April 2018 Volume 3 Issue 2 e00187-17.

GALACTO-OLIGOSACÁRIDOS (GOS) GOS son clasificados como **prebióticos**, definidos como ingredientes de comida no digerible que afectan beneficiosamente al hospedero por estimular el crecimiento y/o la actividad de bacterias beneficiosas en el colon. . GOS han mostrado ser un excelente sustrato para promocionar bacterias beneficiosas como **Bifidobacteria y Lactobacilli**. Comidas o bebidas enriquecidas con GOS resultan en significativo aumento en Bifidobacteria. Debido a la configuración de sus enlaces glucosídicos, galacto-oligosacáridos **resisten grandemente la hidrólisis por enzimas digestivas** salivales e intestinales. Por tanto, GOS llegan al final del intestino virtualmente intactos. El intestino humano contiene cerca de 300-500 especies diferentes de bacterias que pueden dividirse entre las **beneficiosas** como **Bifidobacteria y Lactobacilli** y las **dañinas** como algunos tipos de Clostridia. La actividad aumentada de las bacterias beneficiosas resulta en una serie de beneficios para la salud directamente por las bacterias mismas o indirectamente por los ácidos orgánicos que ellas producen vía fermentación. Ejemplos de **beneficios** potenciales para promover la salud son **inhibición del crecimiento de bacterias dañinas, estimulación de funciones inmunes, absorción de nutrientes esenciales y síntesis de ciertas vitaminas** En comparación con otros oligosacáridos, un gran efecto bifidogénico fue mostrado con GOS. Por ejemplo un estudio in vitro mostró que en comparación a varios carbohidratos, los GOS soportan las más favorables características de crecimiento, para Bifidobacteria y Lactobacilli. El **microbiota intestinal humano** juega rol **clave en el sistema inmune intestinal**, en mantener un estado libre de enfermedad. El intestino y el sistema inmune forman una estructura compleja que aporta **defensa contra toxinas ingeridas y bacterias patogénicas**. Una bien balanceada flora intestinal se cree juega un rol particularmente importante en la defensa natural del cuerpo humano. **GOS dan defensas naturales al cuerpo vía microbiota**, indirectamente **por aumentar número de buenas bacterias en el intestino e inhibir el enlace o sobrevida de Escherichia coli, Salmonella Typhimurium y Clostridia** en el cuerpo, reduciendo los chances de ser infectado. Además, **GOS puede influir positivamente el sistema inmune —indirectamente por la producción de sustancias antimicrobianas** como resultado de la fermentación de GOS, que puede reducir la proliferación de bacterias patógenas y **directamente por interacción con células inmunes**. En infantes el uso de GOS ha mostrado tener rol potencial en prevención de alergia y reducción de enfermedades infecciosas.

GRANZIMAS Son serina proteasas que son liberadas por gránulos citoplásmicos dentro de **c. T citotóxicas y c. NK**. Ellas **inducen apoptosis** en la célula blanco, **eliminando así células cancerosas o infectadas** con virus o bacterias.

GLIADINA Es una proteína presente en el trigo y otros cereales cebada y centeno. Gliadinas son componentes del gluten. Gliadinas y gluteninas son los dos componentes principales del grano de trigo. Gliadina es el componente del gluten soluble en agua, mientras que glutenina es insoluble. Hay tres tipos de Gliadina que el cuerpo no tolera en la **enfermedad celiaca**. Gliadina puede cruzar el epitelio intestinal.

GLICOCALIZ También conocido como matriz pericelular, es una cubierta de glicoproteína y glicolípido que rodea la membrana celular de algunas bacterias, epitelio y otras células. Puede ser encontrado en la porción apical de las microvellosidades dentro del tracto digestivo, especialmente en intestino delgado. Crea una malla de 0.3 µm de espesor y consiste de mucopolisacáridos y glicoproteínas que proyectan de la membrana plasmática apical de los enterocitos. Da superficie adicional para adsorción e incluye enzimas secretadas por enterocitos que son esenciales para los pasos finales de digestión de proteínas y carbohidratos. La porción de carbohidratos de los glicolípidos ayuda a contribuir a reconocimiento de células, comunicación y adhesión intercelular.

GLUTEN Es el nombre genérico para proteínas en cereales trigo, cebada, centeno.

GNOTOBIOTICOS Es el estudio de animales que viven en un ambiente microbiológicamente definido, o libre de gérmenes o colonizados con una bacteria o bacterias conocidas (V. Tremaroli, F. Backhed. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. Nature 2012;489:242–249).

HIPERMUTACIÓN SOMÁTICA somatic hypermutation (SHM) Es un mecanismo celular por el cual el sistema inmune se adapta a los nuevos elementos extraños que confronta (por ej. microbios), como vistos durante el cambio de clase de inmunoglobulina. Un principal componente de este proceso de maduración de afinidad, **SHM diversifica receptores de c. B usados para reconocer antígenos** y permite que el **sistema inmune adapte su respuesta a las nuevas amenazas durante la vida de un organismo**. SHM implica un **proceso programado de mutación que afecta las regiones variables de los genes de inmunoglobulinas**. A diferencia de germline mutation, SHM **afecta solamente células inmunes individuales** de un organismo, y **las mutaciones no son normalmente transmitidas a la descendencia**. SHM en blancos equivocados es un probable mecanismo en el desarrollo de linfomas de c. B y muchos otros cánceres.

HIGH-THROUGHPUT SEQUENCING Tecnologías que se han vuelto esenciales en estudios sobre genómica, epigenómica y transcriptómica. Aunque la información de secuenciación tradicionalmente ha sido desvelada usando una técnica *low throughput* llamada Sanger sequencing, la tecnología de secuenciación *high throughput* son capaces de secuenciar múltiples moléculas de ADN en paralelo, permitiendo que millones de moléculas de ADN puedan ser secuenciadas a la vez. Esta ventaja permite que la secuenciación *high throughput* sea usada para crear grandes conjuntos de datos, generando conocimientos más completos en las firmas transcriptómica y genómica celular de varias enfermedades y estadios de desarrollo (JM. Churko et al. Overview of high-throughput sequencing technologies to elucidate molecular pathways in cardiovascular diseases. *Circulation Research*. 2013;112:1613–1623).

HLA-DQ2/8 Serotipos de Antígeno leucocitario humano en individuos con riesgo para enfermedades autoinmunes, enfermedad celíaca. Antígeno de superficie celular de MHC clase II.

HOLOBIONTES Son ensamblajes de diferentes especies que forman unidades ecológicas. Lynn Margulis propuso que cualquier asociación física entre individuos de diferentes especies por significantes porciones de su vida es una simbiosis. Todos los participantes en la simbiosis son biontes. Lynn Margulis en 1991, acuñó por primera vez holobionte en el libro *Symbiosis as a Source of Evolutionary Innovation*. Holo es derivado del griego ὅλος (hólos) por “todo”. El entero ensamblaje de genomas en el holobionte es llamado un hologenoma. Los holobiontes son considerados entidades ecológicas de múltiple partes, mientras que hologenomas son entidades multigenómicas que codifican fenotipos holobiontes. Aquí, la palabra hologenoma sigue un continuum conceptual de palabras como cromosoma y genoma. Los términos son definiciones estructurales relativas a ensamblajes hospedero-microbiano y sus genomas. Superorganismos son organismos de muchos individuos y fue aplicado a insectos eusociales (Wheeler 1928). Una colonia de hormigas es un superorganismo. Los holobiontes son ensamblajes de muchas especies diferentes. Cada hormiga es un individual holobionte que consiste de la hormiga, bacterias, hongos etc. Sin embargo se han usado como sinónimos superorganismo y holobionte. Animales y plantas ya no son vistos más como entidades autónomas, sino más bien como holobiontes compuestos del hospedero más todos sus microbios simbióticos. El término holiobionte se refiere a asociaciones simbióticas a través de una parte significativa de la vida del organismo. Con el florecimiento de los estudios del microbioma del hospedero, holobionte ahora es usado para significar cada macrobio y sus numerosos asociados microbianos. Los microbios simbióticos son fundamentales para cada casi todo aspecto de forma, función y estado de bienestar, incluyendo características que una vez parecían no tener que ver con microbiología: conducta, socialización, y el origen de especies. La convicción para un rol central de la microbiología en las ciencias

de la vida ha crecido exponencialmente, y la simbiosis microbiana and microbial symbiosis está avanzando de un subdisciplin a una rama central del conocimiento en las ciencias de la vida. SR. Bordenstein, KR Theis. *Host biology in light of the microbiome: ten principles of holobionts and hologenomes*. PLoS Biol. 2015 Aug 18;13(8):e1002226.

HOSPEDERO En biología y medicina es un organismo que aloja a un simbiote comensal, mutualista o parásito. El simbiote generalmente obtiene alimentación y habitat.

INFECCIÓN OPORTUNISTA Infección causada por patógenos (bacterias, virus, hongos, o protozoos) que aprovechan de una oportunidad que no es normalmente disponible, como cuando el hospedero tiene el sistema inmune debilitado, un microbiota alterado, o brecha en barreras intertegumentarias.

INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Es una **respuesta del sistema inmune**. Cuando el cuerpo **detecta estímulos nocivos**, puede haber una respuesta **endocrina** como fiebre, una respuesta **en sangre**, y una respuesta **metabólica**. **Inicialmente, el sistema inmune innato** (instintivo) **responde**. Leucocitos y CKs trabajan juntos contra el daño. Interleukinas (**IL**) y factor de necrosis tumoral (**TNF**) son sustancias importantes que ayudan en amplia variedad de reacciones inflamatorias. La **liberación de esas sustancias** lleva a la **producción de reactantes de la fase aguda** como **fibrinógeno, ácido siálico y proteína C reactiva**. Si el estímulo nocivo persiste, muchos reactantes de la fase aguda permanecen elevados. El **proceso inflamatorio** en **endotelio vascular** así como **tejido adiposo** y **músculo esquelético** es de particular interés. Clínicamente, la **inflamación de bajo grado** es definida como una **elevación de 2-4 veces en niveles circulantes de CKs proinflamatorias y anti-inflamatorias** así como también otros numerosos marcadores de actividad del sistema inmune. La **inflamación crónica de bajo grado** se conoce como **parainflamación**. Esta inflamación difiere de la inflamación normal en que **no hay signos típicos** de inflamación pero es similar en que **comparte las alteraciones generadas por mediadores típicos de inflamación y vías de señalización**. **Interleukinas** son sustancias en la sangre que actúan como mensajeros y son críticas para el funcionamiento del sistema inmune. **Interleukina-6** está implicada en la respuesta **pro-inflamatoria** y es secretada por leucocitos para **estimular respuesta inmune al trauma**. **Proteína C reactiva trabaja con anticuerpos** en el cuerpo para pelear la infección. Es producida en el hígado y sus niveles pueden ser medidos en sangre. Se cree es **mediado por CKs producidas por adipocitos**. **Proteína C reactiva de alta sensibilidad** se ha convertido en un examen común en clínica como **marcador de inflamación de bajo grado y aumentado riesgo cardiovascular**. **Factor de necrosis tumoral alfa** es otra importante sustancia que actúa para estimular la respuesta del sistema inmune al daño o invasión. Cuando hay estimulación en el hígado esto lleva a aumento de proteína C reactiva y muchos otros mediadores. Actúa en otros tejidos para aumentar la resistencia a la insulina.

Hay estrecha **relación entre vías metabólicas e inflamación**, y **macrófagos y adipocitos** siendo células las cuales están directamente implicadas, comparten la producción de un gran número de moléculas llamadas **adipocitocinas**. Miembros de la **familia de adipocitocinas** incluyen **interleukina-1(IL-1)**, **interleukina-6 (IL6)**, **interleukina-8 (IL8)**, **interleukina-12 (IL-12)**, **interferon- α y β (IFN- α)**, **factor necrosis tumoral alfa (TNF- α)**, transforming growth factor beta (**TGF- β**), leukaemia inhibitory factor (LIF), monocyte chemoattractant protein (**MCP-1**), macrophage inflammatory protein (**MIP-1**), **leptina** y **resistina**. A.M. Castro, L.E. Macedo-de la Concha, C.A. Pantoja-Meléndez. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.06.011>

INFLAMASOMA O PIRAPTOSOMA Complejos multiproteicos recientemente descubiertos implicados en amplio rango de procesos inflamatorios incluyendo muerte celular programada (pyroptosis), en respuesta al reconocimiento de señales microbianas y de peligro (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. Gut. 2016;65:330-39). Son complejos proteicos que contienen un sensor intracelular (como nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor), el precursor procaspasa 1 y la ASC (apoptosis-associated speck-like protein que contiene un dominio de reclutamiento y activación de caspasa) proteína adaptadora. Estos complejos reconocen señales inflamatorias derivadas del hospedero y de microbios, patrones moleculares asociados a microbios y patrones moleculares asociados a daño, y su

activación lleva a la maduración de citocinas inflamatorias (como interleukina-1 β and interleukina-18). Inflamasomas participan en respuestas antimicrobianas inmunes innatas, pero también pueden tener rol en enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes tipo 2 diabetes y aterosclerosis (V. Tremaroli, F. Backhed. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. Nature 2012;489:242–249).

Son **plataformas** claves de **señalización** que **detectan microorganismos patógenos** y estresantes estériles y que **activan CKs** altamente **proinflamatorias: interleukin-1 β (IL-1 β) y IL-18**. Los inflamasomas son un grupo de complejos de proteínas multiméricas que consisten de **una molécula sensora del inflamasoma** que son receptores de reconocimiento de patrones (**PRR**), **la proteína adaptadora ASC y caspasa 1**. La formación del inflamasoma es **disparada por un rango de sustancias** que surgen de **infecciones, daño tisular o desbalances metabólicos**. El inflamasoma activa una cascada inflamatoria. Una vez que los complejos proteicos se han formado, **el inflamasoma active la caspasa 1**, la que **activa proteolíticamente las CKs proinflamatorias IL-1 β and IL-18**. El inflamasoma promueve la **maduración de IL-1 β y IL-18**. Además la activación del inflamasoma causa una forma rápida proinflamatoria de muerte celular llamada **piroptosis**. Este es un **proceso de muerte celular programada diferente de la apoptosis**. El inflamasoma activo, puede entonces llevar a cabo una serie de procesos en respuesta a la señal inflamatoria inicial. Estas incluyen el clivaje proteolítico **pro-IL-1B** en Asp116 en **IL1 β** , clivaje de **pro-IL-18** en **IL-18 para inducir secreción de IFN- γ y activación de c. NK**, clivaje e **inactivación de IL-33**, **fragmentación de ADN y formación de poros celulares**, inhibición de enzimas glicocíticas, **activación de biosíntesis de lípidos y secreción de mediadores de reparación tisular** como pro-IL-1 α . Adicionalmente, AIM2 (AIM2 es parte del inflamasoma y contribuye a la defensa contra ADN bacteriano y viral) contiene un dominio HIN200 que detecta y enlaza dsADN (doble cadena ADN) citoplásmico extraño y **activa NF- κ B**, un rol crucial en la infección bacteriana y viral. Se expresa en **células mieloides** y es un componente de **sistema inmune innato**. La exacta **composición del inflamasoma depende del activador** que inicia el ensamblaje del inflamasoma, por ejemplo, dsARN (doble cadena ARN viral) disparará una composición de inflamasoma mientras asbestos ensamblará una variante diferente. Una vez **activo**, el **inflamasoma se enlaza a pro-caspasa-1** (el precursor de caspasa-1), bien homotípicamente **vía su propia activación caspase activation and recruitment domain (CARD)** o **vía el dominio CARD de proteína adaptadora ASC** el cual enlaza durante la formación del inflamasoma. En su forma completa, las aposiciones del inflamasoma junta muchas moléculas **p45 pro-caspase-1**, inducen su autoclivaje en subunidades p20 y p10. **Caspasa-1** se ensambla en su **forma activa** consistiendo de dos heterodímeros con una subunidad p20 y p10 cada uno.

Componentes del inflamasoma. A primera vista, los inflamasomas están organizados de manera muy simple: **moléculas sensoras del inflamasoma conectan a caspasa 1 vía la molécula adaptadora ASC**, la cual es una proteína codificada por *PYCARD* que es común a todos los inflamasomas. ASC consiste de dos dominios death-fold: un dominio pirina y uno CARD (caspase activation and recruitment domain). **ASC interactúa** aguas arriba **con las moléculas sensoras del inflamasoma vía el dominio pirina**. Esta interacción **dispara el ensamblaje de ASC** en una gran molécula proteica que consiste principalmente de multímeros de dímeros de ASC. **Usando su CARD, ASC trae monómeros de pro-caspase 1** a una cercana proximidad, lo que inicia el **autoclivaje de caspasa 1** y la formación de caspasa 1 heterotetramérica. La **caspasa 1 activa** a su vez activa proteolíticamente una serie de proteínas, incluyendo **pro-IL-1 β y pro-IL-18**, e induce su liberación vía una ruta de secreción no clásica. La **transcripción de pro-IL-1 β es inducida por la activación** del factor nuclear de transcripción κ B (**NF- κ B**), mientras **pro-IL-18 es expresada constitutivamente** y su expresión es aumentada después de activación celular. Por tanto, estas potentes CKs inflamatorias son controladas por dos puntos de chequeo: transcripción así como maduración y liberación. **Activación mediada por caspasa 1** de miembros familia de CK **IL-1 β lleva al reclutamiento y activación de otras células inmunes**, como neutrófilos, en el sitio de infección y/o daño tisular.

Varias moléculas sensoras de inflamasomas pueden disparar la inflamación de inflamasomas. La mayoría de los inflamasomas que han sido descritos hasta la fecha contienen **una molécula sensora un receptor NOD-like (NLR)**, como NLRP1 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing 1), NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 o NLRC4 (NOD-, LRR- and CARD-containing 4; also known as IPAF). Las **proteínas NLR**, con la excepción de NLRP1, tienen una organización de dominio tripartita; contienen un dominio

death fold terminal amino (NLRPs contain a pyrin domain, whereas NLRC4 contains a CARD), un central NACHT nucleotide-binding domain y carboxy-terminal leucine-rich repeats (LRRs). El dominio NACHT tiene actividad ATPase y se cree tiene rol en la oligomerización de las proteínas, mientras el LRRs tiene funciones reguladoras y podría estar implicado interacción con ligando. Los dominios death-fold de proteínas NLR interactúan con esos de ASC y/o caspasa 1. En resumen, moléculas sensoras del inflammasoma pueden detectar un amplio rango de firmas moleculares para sentir microorganismos y estrés tisular. Son mejor conocidas por disparar una respuesta inflamatoria robusta vía la activación de caspasas inflamatorias. Sin embargo no todas las moléculas NLR forman inflamasomas y otras funciones de NLRs podrían contribuir a respuesta inflamatoria. Con el descubrimiento de receptores de patrones de reconocimiento (**PRR**) como las moléculas sensoras del inflammasoma, sus vías de señalización y su habilidad para programa respuestas celulares inmunes se está comenzando a entender cómo el sistema inmune protege al hospedero a nivel molecular. Al mismo tiempo, se ha aprendido que la **disregulación inmune contribuye a enfermedades prevalentes en sociedades occidentales** como **ateroesclerosis, diabetes tipo 2, cáncer y enfermedades neurodegenerativas**. De modo que, un **fino balance** debe ser mantenido entre la activación e inhibición **de inflamación** para permitir al **sistema inmune eliminar cualquier fuente de peligro** sin causar **daño al hospedero**. E. Latz, T. S. Xiao, A. Stutz. *Activation and regulation of the inflammasomes*. Nat Rev Immunol 2013; 13: 397-411.

INFLAMASOMA NLRP3 CANÓNICO (*nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-leucine rich repeat (LRR)- and pyrin domain-containing protein 3*). Los inflamasomas son complejos de señalización multiproteínas que **disparan la activación de caspasas inflamatorias y la maduración de interleukina-1 β** . El complejo **inflammasoma canónico NLRP3** es un complejo proteico intracelular que consiste **del sensor NLRP3, el adaptador ASC, y procaspasa-1**. Es inducible por **estimulación de activación de toll-like receptor (TLR), estimulación de CKs, y otras señales**. Entre diversos complejos inflamasomas, el **NLRP3 es el mejor caracterizado** y ha sido enlazado con diversas **enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias humanas**. Así, el inflammasoma NLRP3 puede ser un **blanco prometedor para terapias anti-inflamatorias**. Cell Mol Immunol. 2016; 13: 148–159. Se revisa el conocimiento actual de los mecanismos por los cuales el inflammasoma NLRP3 es activado en el citosol. Se describe los socios de enlace del complejo inflammasoma NLRP3 activando o inhibiendo el ensamblaje del inflammasoma. Mecanismos que regulan señalización del inflammasoma NLRP3 y como estos influyen las respuestas inflamatorias y conocimiento para potenciales estrategias terapéuticas para tratar enfermedades inflamatorias asociadas con disregulación del inflammasoma NLRP3.

INFLAMASOMA NLRP3 NO CANÓNICO *Non-canonical NLRP3 inflammasome*. El término ‘*non-canonical inflammasome*’ es usado para describir un complejo como inflammasoma que **no conforma los tres componentes ‘canonical’** de un inflammasoma canónico: una molécula sensora del inflammasoma, molécula adaptadora **ASC** y **caspasa 1**. Un complejo como inflammasoma contiene **NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3), la proteína adaptadora ASC, caspasa 1 y caspasa 11**. Los otros dos inflamasomas no canónicos descritos son: uno conteniendo **dectin-1, MALT1** (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1), **ASC** y **caspasa 8** (termed the non-canonical caspase 8 inflammasome), y una plataforma que activa caspasa 11 no completamente descrita todavía.

INHIBIDOR DE FACTOR NUCLEAR KAPPA-B (IKK β o IKK2). Es una enzima que sirve como subunidad proteica de kinasa I κ B, la cual es un componente de la vía de señalización intracelular activada por CK implicada en disparar respuestas inmunes. La actividad **IKK causa activación de un factor de transcripción** conocido como *nuclear transcription factor kappa-B (NF- κ B)*. **IKK- β activada fosforila una proteína** llamada el **inhibidor de NF- κ B, I κ B** que enlaza **NF- κ B para inhibir su función**. I κ B fosforilada es degradada vía ubiquitinación, **liberando NF- κ B, y permitiendo su entrada al núcleo** de la célula donde **activa diversos genes implicados en inflamación y otras respuestas inmunes**. IKK- β juega importante rol en células cerebrales luego de un ACV. Si la activación de NF- κ B por IKK- β es bloqueada,

las células cerebrales dañadas permanecen vivas. Inhibición de IKK y kinasas relacionadas con IKK han sido investigadas como opción terapéutica para tratamiento de enfermedades inflamatorias y cáncer.

INMUNIDAD ADAPTATIVA Se refiere a la **respuesta inmune antígeno específica**. La respuesta inmune adaptativa es más compleja que la innata. El antígeno debe ser primero procesado y reconocido. Una vez que el antígeno ha sido reconocido, el sistema inmune adaptativo crea un **ejército de células inmunes específicamente diseñadas para atacar al antígeno**.

INMUNIDAD INNATA Se refiere a mecanismos de defensa **no específicos** que entran en juego inmediatamente o en pocas horas de que un antígeno aparezca en el cuerpo. Estos mecanismos incluyen barreras físicas como la piel, químicos en la sangre y células del sistema inmune que atacan células extrañas en el cuerpo.

INMUNOFENOTIPO *immunophenotyping* Es una técnica usada para estudiar proteínas expresadas por células. Es comúnmente usada en investigación básica y laboratorio con propósitos diagnósticos. Puede hacerse sobre sección de tejido (fresco o fijado), suspensión celular, etc. Un ejemplo es la detección de un marcado tumoral, como para diagnóstico de leucemia. Implica **el marcaje de células blancas con anticuerpos dirigidos contra proteínas de superficie en su membrana**. Por escoger anticuerpos apropiados, la diferenciación de células leucémicas puede ser exactamente determinada. Las células marcadas son procesadas en un citómetro de flujo, un instrumento basado en láser capaz de analizar miles de células por segundo. El procedimiento completo puede ser ejecutado sobre células de la sangre, médula ósea o fluido espinal en unas pocas horas. Un ejemplo de información dada por Immunophenotyping: "El reporte de inmunofenotipo por citometría de flujo indicó que las células malignas fueron positivas para CD19, CD10, dimCD20, CD45, HLA-DR, y cadena ligera λ de inmunoglobulina. No hubo coexpresión de CD5 o CD23 por la población de c. B monoclonal".

INTEGRINAS Son receptores transmembrana **que facilitan la adhesión célula-matriz extracelular**. Luego del enlace, las integrinas activan vías de señalización de transducción, como regulación del ciclo celular, organización del citoesqueleto intracelular y movimiento de nuevos receptores a la membrana celular. La presencia de integrinas permite respuestas rápidas y flexibles a eventos en la superficie celular. (*Por ej., señala a plaquetas iniciar interacción con factores de coagulación*). Existen varios tipos de integrinas, y una célula puede tener múltiples diferentes tipos en su superficie. Las integrinas trabajan con otros receptores como **cadherinas, las moléculas de adhesión celular de superfamilia de inmunoglobulinas, selectinas y syndecans**, para mediar **interacción célula-célula y célula –matriz**. Los **ligandos** para integrinas son **fibronectina, vitronectina, colágeno y laminina**.

INTEGRINA ANTÍGENO 4 MUY TARDÍO *very late antigen-4 (VLA-4 INTEGRIN) Vascular cell adhesion molecule-1-an integrin receptor (VCAM-1 - an integrin receptor)* ubicado sobre una **célula endotelial**, se enlaza a la **integrina** que son expresadas sobre **las membranas plasmáticas de leucocitos**, pero no se adhieren a sus apropiados blancos hasta que los **leucocitos estén activados por agentes quimiotácticos u otros estímulos** (con frecuencia producidos por el endotelio u otras células en el sitio de la lesión). Solo entonces **las integrinas sufren el cambio de conformación** necesario conferir **enlace de alta afinidad para las moléculas de adhesión endotelial**. En la esclerosis múltiple la integrina, **VLA-4 es esencial** en los procesos por los cuales las c. T ganan acceso al cerebro **por permitir a las células penetrar la BHE que normalmente restringe el acceso a las células inmunes**. Un enfoque para prevenir una reacción autoinmune ha sido **bloquear la acción de VLA-4** de modo que las **c. T autoreactivas sean incapaces de entrar al cerebro y así no capaces de atacar a la proteína de la mielina**.

INTERFERONES HUMANOS TIPO I (IFNs) Son un gran grupo de CKs proteínas interferón que ayudan a **regular la actividad del sistema inmune innato**. Son **INF- α e INF- β** . Interferones se enlazan

a receptores de interferon. Todos los **IFNs tipo I** se enlazan a complejo receptor de superficie celular específicos conocidos como **receptor IFN- α** (IFNAR).

INTERFERON ALFA (IFN- α) son proteínas producidas por **leucocitos**. Están principalmente implicadas en la **respuesta inmune innata** contra **infección viral**.

INTERFERON BETA (IFN- β) son proteínas producidas en grandes cantidades por **fibroblastos**. Tienen **actividad antiviral** que está involucrada principalmente **en respuesta innata inmune**.

INTERFERON TIPO II (IFN tipo II). Un solo miembro que es llamado **IFN- γ** (gamma). Se enlaza al complejo receptor IFN- γ receptor (IFNGR) para producir una señal dentro de la célula blanco. **IFN- γ** está implicado en la regulación de la respuesta inmune. Se produce en **c. T activadas** y en **c. NK**. **IFN- γ** tiene algunos efectos antitumorales y antivirales. Sin embargo esta CK **potencia los efectos de IFNs tipo I**. **IFN- γ liberado** por **c.Th1 recluta leucocitos al sitio de infección** resultando en aumento de inflamación y también es importante en regular la respuesta **Th2**. También **estimula macrófagos** para matar bacterias que han sido engullidas. Como IFN- γ está vitalmente implicado en la respuesta inmune, su producción puede llevar a enfermedades autoinmunes.

INTERLEUKINA 6 (IL-6) Es una IL que actúa como **CK pro-inflamatoria** y una miokina anti-inflamatoria. IL-6 es secretada por **c. T y macrófagos para estimular la respuesta inmune**, por ejemplo, **durante infección y después de trauma**, especialmente quemaduras y otras lesiones que llevan a inflamación.

INTERLEUKINA 8 (IL-8) o chemokine (C-X-C motif) ligand 8 (CXCL8) Es una **quimokina** producida por **macrófagos** y otros tipos de células como **epiteliales**, músculo liso, vía aérea y **células endoteliales**. Células endoteliales guardan IL-8 en sus vesículas de almacenamiento.

INSULINA En individuos sanos, la insulina dispara captación de glucosa en órganos periféricos y la secreción de esta hormona es activada por la elevación en la concentración plasmática de glucosa postprandial. **Insulina capacita el uso de glucosa extracelular por el cuerpo**, lo que resulta en glicolisis y respiración aumentada, pero también capacita **el almacenamiento de glucosa y lípidos** por estimulación de **glucogénesis y lipogénesis** y capacita para la síntesis de proteínas. Insulina también reduce degradación y recirculación de carbohidratos y lípidos por **inhibir gluconeogénesis y lipólisis**.

ISOANTÍGENO Un material inmunológicamente activo (especialmente una proteína o un polisacárido) que está presente **solo en algunos individuos** de una especie; **responsable de la formación de anticuerpos**.

LEPTINA (del griego *λεπτός leptos*, "delgado"), "hormona de saciedad". Adipokina. Hormona producida por adipocitos y que ayuda a regular el balance de energía por **inhibir el hambre**. Las acciones de Leptina son **opuestas por las acciones** de la hormona **Ghrelin**, la "hormona del hambre". Ambas hormonas actúan sobre receptores en el núcleo arcuato del **hipotálamo** para regular el apetito para llevar a cabo homeostasis de energía. **En obesidad**, ocurre una **disminución de sensibilidad a la leptina** que resulta en incapacidad para detectar saciedad a pesar de almacenamiento alto de energía. Aunque la regulación de depósitos de grasa es considerada ser la función primaria de la leptina, también juega rol en otros procesos fisiológicos, como se evidencia por los múltiples sitios de síntesis en otras células aparte de los adipocitos, y los múltiples tipos de células además de las hipotalámicas que tienen receptores de leptina.

LEUCOCITOS o células blancas. Son las células del sistema inmune que están implicadas en **proteger** al cuerpo contra **enfermedad infecciosa e invasores extraños**. Todas las células blancas son producidas y

derivadas de células multipotenciales de la **médula ósea** conocidas como células madres hematopoyéticas. Los leucocitos se encuentran en todo el cuerpo incluyendo sangre y sistema linfático.

LEUCOTRIENOS Son importantes **agentes en la respuesta inflamatoria**. Son una familia de **mediadores inflamatorios eicosanoides** producidos en leucocitos **por oxidación del ácido araquidónico (AA)** y el ácido graso esencial ácido eicosapentaenoico (EPA) por la enzima araquidonato 5-lipoxigenasa. Los leucotrienos actúan principalmente en una subfamilia de **receptores acoplados a la proteína G**. Leucotrienos usan **señalización lipídica** para converger información a la célula que los produce (**señalización autocrina**) o a las células vecinas (**señalización paracrina** a fin de **regular respuestas inmunes**). La producción de leucotrienos es generalmente acompañada por la producción de **histamina y prostaglandinas**, las cuales también actúan como **mediadores inflamatorios**. Algunos como LTB₄ tienen efecto quimotáctico sobre neutrófilos migrantes, y como tal ayudan a traer las células necesarias a los tejidos. También tienen poderoso efecto en **broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular**. Están implicados en reacciones **asmáticas y alérgicas** y actúan para sostener reacciones inflamatorias. Uno de sus roles (leucotrieno D₄) es disparar **contracciones en músculo liso de bronquiolos**; su superproducción es causa mayor en **asma y rinitis alérgica**. **Antagonistas de leucotrienos** son usados para **tratar estas alteraciones** por inhibir la producción o actividad de leucotrienos. Varios antagonistas de receptor de leucotrienos como montelukast y zafirlukast se usan para **tratar asma**.

LINFOCITO Es un subtipo de célula blanca en un sistema inmune de vertebrado. Son el principal tipo de células encontradas en la linfa, de ahí el nombre "linfocito". Los tres principales tipos de linfocitos son **c. T, c. B y c. natural killer (c. NK)**. **C. T** para **inmunidad adaptativa citotóxica** mediada por **células** y **c. B** para **inmunidad adaptativa humoral** dirigida por **anticuerpos**. **C. NK** funciona en **inmunidad innata citotóxica** mediada por **células**.

LIPOPOLISACÁRIDO (LPS) Un componente principal de la membrana externa de las bacterias Gram negativo; una endotoxina. Ahora implicado como motivador de inflamación y asociado con el comienzo de ciertas enfermedades. JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. Gut. 2016;65:330-39.

LIPOPROTEÍNA DE MUY BAJA DENSIDAD *very low density lipoprotein (VLDL* densidad relativa al agua extracelular). **VLDL** es uno de los 5 grupos principales de lipoproteínas (quilomicrones, VLDL, LDL, lipoproteína de densidad intermedia IDL y HDL) que permiten que las grasas colesterol se muevan dentro de la solución acuosa de la sangre. Ellas mueven colesterol, triglicéridos y otros lípidos alrededor del cuerpo. **VLDL** contiene la **más alta cantidad de triglicéridos (TG)**. Son **lipoproteínas sintetizadas en hígado**. **VLDL** se ensambla en el hígado a partir de TG, colesterol y apolipoproteínas. **VLDL** se convierte en sangre en LDL e IDL). **VLDL transporta productos endógenos** (TGs, fosfolípidos, colesterol, y ésteres de colesterol) mientras que **los quilomicrones transportan productos exógenos de la dieta**. Funciona como el mecanismo de transporte interno del cuerpo para lípidos.

LIPOPROTEIN LIPASA (LPL) Es una enzima soluble en agua que hidroliza triglicéridos en lipoproteínas, como los encontrados en quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en dos ácidos graso libres y una molécula de monoacilglicerol. LPL funciona como homodímero, y tiene la función dual de hidrolasa de triglicérido y factor ligando/puente para captación de lipoproteína mediada por receptor. Deficiencia de LPL lleva a hipertrigliceridemia. En ratones la sobreexpresión de LPL ha mostrado causar resistencia a insulina y promover obesidad.

MACRÓFAGO Es una célula blanca grande que es **parte integral del sistema inmune**. Su trabajo es **localizar cuerpos extraños** microscópicos y **"comérselos"**. Usan el proceso de **fagocitosis** para engullir partículas y digerirlas. Greek: big eaters, from Greek μακρός (makrós) = large, φαγεῖν (phageín) = to eat[1] are a type of white blood cell, of the immune system, that engulfs and digests cellular debris, foreign substances, microbes, cancer cells, and anything else that does not have the type of proteins specific to

healthy body cells on its surface[2] in a process called phagocytosis. These large phagocytes are found in essentially all tissues,[3] where they patrol for potential pathogens by amoeboid movement. They take various forms (with various names) throughout the body (e.g., histiocytes, Kupffer cells, alveolar macrophages, microglia, and others), but all are part of the mononuclear phagocyte system. Besides phagocytosis, they play a critical role in nonspecific defense (innate immunity) and also help initiate specific defense mechanisms (adaptive immunity) by recruiting other immune cells such as lymphocytes. For example, they are important as antigen presenters to T cells. In humans, dysfunctional macrophages cause severe diseases such as chronic granulomatous disease that result in frequent infections. Beyond increasing inflammation and stimulating the immune system, macrophages also play an important anti-inflammatory role and can decrease immune reactions through the release of cytokines.

MASTOCITO FOAM CELL Son macrófagos M2 cargados de grasa que sirven como marca del estadio temprano de la lesión aterosclerótica. Cuando las placas maduran se hace más inestables e inflamadas; los coágulos de sangre se disparan cuando las placas inestables se rompen y son el principal motor de un ataque cardíaco o ACV. La formación de células *foam* se dispara por una serie de factores: la incontrolada captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) modificadas, el aumento de la esterificación del colesterol y el deterioro de mecanismos asociados con liberación del colesterol. Estos macrófagos *foam* se forman cuando células derivadas de monocitos circulantes son reclutadas en la lesión aterosclerótica o depósitos de grasa en las paredes de vasos sanguíneos. El reclutamiento es facilitado por las moléculas de P-selectina y E-selectina, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) molécula de adhesión de célula vascular 1 (VCAM-1). Los monocitos son entonces capaces de penetrar la pared arterial como resultado de deterioro de la integridad endotelial, lo que aumenta la permeabilidad. En hiperlipidemia crónica lipoproteínas se agregan dentro de la íntima de los vasos sanguíneos y se oxidan por acción de radicales libres ROS generados por macrófagos o c. endoteliales. Los macrófagos engullen por endocitosis las LDLs oxidadas vía receptores scavenger, los que son diferentes de los receptores de LDL. Las LDL oxidadas se acumulan en macrófagos *foam cells* y otros fagocitos. *Foam cells* forman las bandas de grasa de las placas de ateroma en la túnica íntima de las arterias.

MASTOCITO Es un tipo de célula blanca sanguínea. Específicamente es un tipo de granulocito derivado de la célula madre **mieloide** que es parte de sistemas inmune y neuroinmune y contiene muchos gránulos ricos en **histamina y heparina**. Aunque mejor conocidos por su rol en **alergia y anafilaxia**, los mastocitos juegan un importante **papel protector** también, estando íntimamente involucrados en curar heridas, angiogénesis, tolerancia inmune, defensa contra patógenos, y función de barrera hematoencefálica. La región Fc de inmunoglobulina E (**IgE**) se enlaza a mastocitos y basófilos y cuando los **paratopes de IgE se enlazan a un antígeno**, hace que las células **liberen histamina y otros mediadores inflamatorios**. La **histamina** dilata vénulas capilares, activa el endotelio y **aumenta la permeabilidad** de los vasos sanguíneos. Esto lleva a **edema local, calor, rubor y la atracción** de otras células inflamatorias al sitio de liberación. También **despolariza las terminaciones nerviosas** (llevando a prurito o dolor). Los signos cutáneos de liberación de histamina son la reacción "flare and wheal" La pápula y enrojecimiento inmediatamente luego de picadura de mosquito es un buen ejemplo de esta reacción, la que ocurre segundos después del reto a los mastocitos por el alérgeno. Un set singular de mediadores estímulo específicos es liberado por degranulación que sigue a la activación de receptores de superficie sobre los mastocitos. Los gránulos de mastocitos llevan una variedad de químicos bioactivos. Esos gránulos se ha encontrado que son transferidos a c. adyacentes del sistema inmune y a neuronas en un proceso de transgranulación vía pseudópodos de mastocitos.

Ejemplos de mediadores liberados al medio extracelular durante la degranulación incluyen:

1. **Mediadores preformados** (de los gránulos): serina proteasas, como tripsina y quimasa, histamina (2-5 pg/cell), serotonina, proteoglicanos, principalmente heparina y algunos condroitin sulfato proteoglicanos, ATP.
2. **Enzimas lisosomales**: β -hexosaminidasa, β -glucuronidasa, arilsulfatasas

3. **Mediadores lipídicos** nuevamente formados (**eicosanoides**): tromboxano, prostaglandina D2, leucotrieno C4, factor activador de plaquetas.
4. **Citokinas**: TNF- α , basic fibroblast growth factor, interleukin-4, stem cell factor, quimokinas, como factor quimotáctico de eosinófilos.

5. Especies oxígeno reactivas

Los mastocitos pueden tener un papel fundamental en **inmunidad innata**: son capaces de elaborar un vasto juego de importantes **CKs** y otros mediadores inflamatorios como TNF α ; expresan **múltiples receptores de reconocimiento de patrones (PRR)** implicados en reconocimiento de amplia clases de patógenos. Ratones sin mastocitos parecen ser mucho más susceptibles a una serie de infecciones.

METABOLOMA Un perfil de químicos en un tejido o muestra, por ejemplo, el metaboloma de orina. Este perfil representa una instantánea en tiempo de que químicos están presentes en la muestra (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. Gut. 2016;65:330-39).

METAGENOMA Es el ADN total que puede ser extraído de un ambiente. El metagenoma humano es el agregado de ADN del hospedero y el microbiota. Metagenoma y microbioma son con frecuencia usados intercambiamente (V. Tremaroli, F. Backhed. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. Nature 2012;489:242-249).

METAGENÓMICA Un método que permite crear catálogos de lo que las bacterias pueden hacer basado en los genes que ellas tienen (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. Gut. 2016;65:330-39). Es el estudio del metagenoma (microbioma). Metagenómica puede ser dirigida (generalmente 16S ARN ribosomal) o no dirigida (secuenciación shotgun) (V. Tremaroli, F. Backhed. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. Nature 2012;489:242-249).

METATRANSCRIPTÓMICA Es la ciencia que estudia transcripción genética de microbios dentro de ambientes naturales. También permite obtener la expresión genética completa de complejas comunidades microbianas,

MÉTODOS ‘OMICOS’ Un término que describe un conjunto de métodos, como genómicos, metabolómicos, metagenómicos etc, que se usan para explorar las interacciones entre bacterias intestinales y el hospedero (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. Gut. 2016;65:330-39).

MICRO ARN Moléculas pequeñas de ARN endógeno que puede reclutar el complejo silente inducido por ARN (*RNA-induced silencing complex*) a un mRNA, llevando a **inhibición de traducción o degradación del mRNA**.

MICROARN-223 (miR-223) Es una molécula de ARN pequeño. MicroRNAs funcionan para **regular los niveles de expresión de otros genes** por varios mecanismos. La **miR-223** es microARN hematopoyético específico con funciones cruciales en el desarrollo de la línea mieloide. Juega rol esencial en promover **diferenciación granulocítica**. Análisis cuantitativo de expresión miRNA reveló miR-223 fue consistentemente **upregulada** en corazones resistentes a insulina de pacientes con **diabetes tipo 2**. Este efecto fue **asociado** con el rol de miR-223 role **en regulación de Glut 4 y metabolismo de glucosa**. MicroARNs son evolutivamente conservados, moléculas no codificadoras de una sola cadena de ARN de 19-24 nucleótidos, los cuales representan una clase reguladora de ARNs que suprimen la expresión genética a nivel posttranscripcional. *MicroRNA in Inflammatory Bowel Disease*. En: *New Insights in Inflammatory Bowel Disease*. S. Huber Ed. 2016. El **miR-223 sérico** puede ser un prometedor **biomarcador** para monitorear **actividad** en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino **IBD**. **La vía IL23/Th17 es esencial para el inicio de IBD, pero no se conoce el mecanismo**. En estudio, se identificó mecanismos que median la comunicación cruzada entre la vía **IL23 y la barrera intestinal en IBD**. Este estudio caracteriza un nuevo mecanismo en que **miR-223 interactúa con la vía IL23** por hacer **blanco** en integrina **Claudina**

(**CLDN8**) (proteína en uniones estrechas). Estrategias diseñadas para alterar esta comunicación puede ofrecer nuevos agentes terapéuticos para el manejo de IBD. *Genome Biology* 2016 17:58 <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0901-8>

IBD Es un complejo de alteraciones que incluye **colitis ulcerativa y Enf. Crohn**. La patogénesis de IBD es **multifactorial** que incluye factores inmunes, infecciosos y genéticos. **MicroRNAs** pertenecen a una clase de pequeños ARNs no codificantes que **regulan expresión genética post transcripcionalmente** y surgen como una **clase de modificadores genéticos de IBD**.

Artículo sobre el uso de singulares patrones de expresión de **microRNA** como **biomarcadores en tejido mucoso y suero de pacientes** para **clasificar y pronosticar** la severidad de la enfermedad de pacientes con **colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn**. Discusión de microRNAs específico con respecto a sus roles en patogénesis de IBD y fibrosis, y el rol de microRNAs en carcinogenesis asociada a IBD, incluyendo sus roles como biomarcadores, supresores tumorales, y oncogenes. Discusión de **aplicaciones terapéuticas** emergentes de manipulación de **microRNA para reducir el efecto de IBD y sus secuelas**. Recientes descubrimientos de sus diversos roles de microRNAs en patogénesis de IBD tiene el potencial de proveer nuevos blancos terapéuticos para medicina personalizada. K.Fisher, J.Lin *MicroRNA in Inflammatory Bowel Disease DOI: 10.5772/64836*.

MICROBIOMA Una colección de diferentes microbios y sus funciones o genes encontrados en un habitat ambiental. Diferentes partes del cuerpo tiene diferentes microbiomas, por ejemplo, microbioma de la piel, es diferentes del microbioma intestinal, pero todos ellos son parte del microbioma humano (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. *Gut*. 2016;65:330-39). La colección de genomas de los microorganismos en un ambiente particular. Es el contenido colectivo genómico de un microbiota. También indica la capacidad genética total de la comunidad (V. Tremaroli, F. Backhed. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. *Nature* 2012;489:242–249).

MICROBIOMA INTESTINAL La colección de genomas de microorganismos intestinales.

MICROBIOTA La comunidad de los microorganismos en un ambiente particular.

Los tipos de organismos que están presentes en un habitat ambiental, sean ellos bacterias, virus o eucariotes. (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. *Gut*. 2016;65:330-39). Es la comunidad microbiana colectiva que habita en un ambiente específico. La densidad celular aumenta a lo largo del intestino, y el microbiota colónico es la comunidad más densa y diversa en el intestino, y en todo el cuerpo humano (V. Tremaroli, F. Backhed. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. *Nature* 2012;489:242–249).

MICROBIOTA INTESTINAL La comunidad de microorganismos en el tracto intestinal.

MICROBIOTA DIVERSIDAD Una medida de cuantos especies diferentes, y dependientes de los índices de diversidad, cómo están igualmente distribuidos en la comunidad. Baja diversidad es considerada un marcador de disbiosis (desbalance microbiano) en el intestino y ha sido encontrado en enfermedades autoinmunes y obesidad y condiciones cardiometabólicas, así como en ancianos. AM Valdes, J Walter, E Segal, TD Spector. *Role of the gut microbiota in nutrition and health*. *BMJ* 2018;361: k2179.

MICROBIOTA REDUNDANCIA FUNCIONAL Recuperación de la función inicial a pesar de cambios de composición. A. Prados. *Is our gut microbiome stable or ever-changing?* 15 Apr 2016 <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/en/gut-microbiome-stable-ever-changing>.

MICROBIOTA RESILIENCIA Restauración de la composición inicial luego de la perturbación. A. Prados. *Is our gut microbiome stable or ever-changing?* 15 Apr 2016 <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/en/gut-microbiome-stable-ever-changing>.

MICROBIOTA RESISTENCIA No cambios en composición de microbiota después de ser sujetos a perturbación. Además de composición y función, es importante tomar en cuenta en el tiempo la contribución

de resistencia. A. Prados. Is our gut microbiome stable or ever-changing? 15 Apr 2016
<https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/en/gut-microbiome-stable-ever-changing>.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR (CAMs) Son proteínas localizadas en la superficie celular, involucradas en enlazarse con otras células o con la matriz extracelular (ECM) en el proceso de adhesión celular. En esencia, las moléculas de adhesión celular **ayudan a las células a pegarse con otras y a sus alrededores**. Estas **proteínas** son típicamente **receptores transmembrana** y están compuestas de tres dominios: uno intracelular que interactúa **con citoesqueleto**, uno **transmembrana**, y uno **extracelular que interactúa con otras CAMs** de la misma clase (enlace homofílico) o con otras CAMs o **con la matriz extracelular** (enlace heterofílico). La mayoría de las CAMs pertenecen a cuatro familias de proteínas: **superfamilia Ig** (inmunoglobulina) (IgSF CAMs), las **integrinas**, las **cadherinas**, y las **selectinas**.

MOLÉCULA DE ADHESIÓN INTERCELULAR 1 *intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)* Es una glicoproteína de superficie celular típicamente expresada en **células endoteliales y células del sistema immune**. **Se enlaza a integrinas** de tipo CD11a / CD18, o CD11b / CD18. ICAM-1 es **miembro de la superfamilia Ig**, la superfamilia de proteínas que incluyen **anticuerpos y receptores de células T**. ICAM-1 es un tipo de molécula de adhesión intercelular continuamente presente en concentraciones bajas en membranas de leucocitos y células endoteliales. Luego de estimulación por CK, las concentraciones aumentan grandemente. **ICAM-1 puede ser inducida IL-1 y TNF** y es **expresada por el endotelio vascular, macrófagos y linfocitos**. **ICAM-1 es ligando para LFA-1 (integrina)**, un receptor encontrado en leucocitos. **Cuando están activados los leucocitos se enlazan a células endoteliales vía ICAM-1/LFA-1 y luego transmigran dentro de tejidos**. **ICAM-1 es proteína transmembrana endotelial** y asociada a leucocito conocida por su importancia en **estabilizar interacciones célula-célula y facilitar trans migración endotelial de leucocitos**. Por estas asociaciones con respuestas inmunes se ha hipotetizado que ICAM-1 podría funcionar como señal de traducción. **Ligación de ICAM-1 produce efectos pro inflamatorios como reclutamiento de leucocitos inflamatorios** por señalización a través de cascadas que implican una serie de CKs.

MONOCITO Es un tipo de leucocito. Son los leucocitos más grandes, se diferencian **en macrófagos y en células dendríticas de la línea mieloide**. Como parte del **sistema immune innato** de los vertebrados, los monocitos también **influyen el proceso de inmunidad adaptativa**.

MUTUALISMO Es una interacción biológica en la que miembros de especies relacionadas se benefician unos de otros.

MYD88 Respuesta primaria diferenciación mieloide 88. Proteína señal de traducción inmunidad innata. Es proteína adaptadora universal que es usada por casi todos los TLR (excepto TLR3) para activar el factor de transcripción NF-κB. La proteína MyD88 actúa como adaptador conectando proteínas que reciben señales del exterior de la célula a las proteínas que pasan señal al interior celular.

NEUTRÓFILOS Son el tipo de granulocitos más abundante y el más abundante tipo de leucocitos en la mayoría de mamíferos (40% a 75%). Ellos forman una parte **esencial del sistema immune innato**.

NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) Es una serie de técnicas recientes que permiten secuenciar ADN y ARN mucho más rápido y más barato que con previas técnicas que ha revolucionado el estudio de genómica y biología molecular. Se conoce como secuenciación masiva en paralelo o profunda secuenciación que permite secuenciar el genoma humano completo en un día. Se conoce también como *high-throughput sequencing*.

NLPR3 gen que codifica la proteína NALP3

NF-κB (FACTOR NUCLEAR AUMENTADOR DE LA CADENA LIGERA KAPPA DE C. B ACTIVADAS) es complejo de proteína que controla transcripción de AND, producción de CK y sobrevida celular (ver FACTOR NUCLEAR...).

NODOS LINFÁTICOS Es una colección organizada de tejido linfóide, a través de la cual pasa la linfa en su retorno a la sangre. Los nodos están ubicados a intervalos a lo largo del s. linfático. **Varios vasos aferentes traen la linfa**, la cual filtra a través de la sustancia del nodo linfático, y es luego drenada por **un vaso linfático eferente**. Hay entre 500 y 600 nodos linfáticos en el cuerpo humano, muchos agrupados en clusters en diferentes regiones en la base de los miembros (ingle, axila) y en el cuello, donde la linfa es recogida de regiones del cuerpo que probablemente tienen contaminación de patógenos a partir de lesiones. La sustancia del nodo consiste de **folículos linfáticos** en una porción externa llamada **corteza**. La porción interna se llama **médula**, la que está rodeada de corteza en todas partes, **excepto por** la porción conocida como **hileo**. Este se presenta como una depresión en la superficie del nodo, dando la forma de un frijol. El vaso eferente directamente emerge del hileo. Arterias y venas entran y salen del hileo. La región que rodea la médula es el **paracortex**. A diferencia de la **corteza**, la que **tiene** principalmente **c. T inmaduras o timocitos**, la **paracorteza tiene mezcla de c. T maduras e inmaduras**. Los linfocitos entran al nodo por vénulas especializadas high endothelial encontradas en el paracortex. Un **folículo linfático** es una densa **colección de linfocitos**, el número, tamaño y configuración **cambian de acuerdo al estado funcional** del nodo. Por ejemplo, los **folículos se expanden** significativamente cuando **encuentran un antígeno extraño**. La **selección de c. B o linfocitos B**, ocurre en el **centro germinal** de los nodos linfáticos.

NUCLEOTIDE-BINDING DOMAIN LEUCINE RICH REPEAT PROTEIN CONTAINING (NLR). Es otra **molécula efectora** como **NF-κB** y **AP-1**.

OBESIDAD Se caracteriza por exceso de tejido adiposo y ocurre cuando hay desbalance entre ingesta de energía y gasto de energía. is a medical condition in which excess body fat has accumulated to an extent that it may have a negative effect on health. People are generally considered obese when their body mass index (BMI), a measurement obtained by dividing a person's weight by the square of the person's height, is over 30 kg/m²; the range 25–30 kg/m² is defined as overweight. Obesity increases the likelihood of various diseases and conditions, particularly cardiovascular diseases, type 2 diabetes, obstructive sleep apnea, certain types of cancer, osteoarthritis, and depression. Factores causales: dieta, sedentarismo, genética, estilo vida, microbiota intestinal entre otros.

PARASITISMO Interacción biológica simbiótica entre especies en la que una se beneficia a expensas de otra.

PATOBIONTES Organismos comensales que pueden causar enfermedad cuando condiciones genéticas o ambientales específicas están alteradas en el hospedero (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. Gut. 2016;65:330-39). Miembros del microbiota que ejercen efectos específicos sobre el **sistema inmune mucosal** del hospedero **asociado con el desarrollo de enfermedad clínica**. ILLAR J. 2015; 56:159-62. doi: 10.1093/ilar/ilv007. Organismos que están asociados con **condiciones inflamatorias crónicas**, a diferencia de **patógenos oportunistas** que con frecuencia causan **infecciones agudas** y son típicamente adquiridos del ambiente u otras partes del cuerpo. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426444/>.

PATÓGENO En biología un patógeno es en el más antiguo y amplio sentido algo que puede producir enfermedad. El término se usa para describir un agente infeccioso como virus, bacteria, protozoo, hongo u otro microorganismo. Patogenicidad es la capacidad potencial del patógeno de causar enfermedad. Un patógeno puede ser descrito en términos de su habilidad para producir toxinas, entrar al tejido, colonizar, secuestrar nutrientes y su habilidad para inmunosuprimir al hospedero.

PATÓGENO OPORTUNISTA Microorganismo infeccioso que normalmente es comensal o no hace daño al hospedero pero puede causar enfermedad cuando la resistencia del hospedero es baja.

PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A DAÑO *damage-associated molecular patterns (DAMP)* También conocidos como señales de peligro y alarma, son **biomoléculas del hospedero** que pueden **iniciar y perpetuar una respuesta inflamatoria no infecciosa**. Son **moléculas liberadas por células estresadas** que van a necrosis que actúa como señales endógenas de peligro para promover y exacerbar la respuesta inflamatoria. Niveles aumentados de DAMP han sido asociados con muchas enfermedades inflamatorias, incluyendo **sepsis, artritis, aterosclerosis, lupus, enfermedad de Crohn, cáncer**. **Estrategias terapéuticas** están siendo desarrolladas para **modular la expresión de estas DAMPs** para el tratamiento de estas enfermedades.

PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A PATÓGENOS *pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)*, son moléculas asociadas con grupos de **patógenos** que son **reconocidos por el sistema inmune innato**. Estas moléculas pueden ser referidas a pequeños motifs moleculares conservados dentro de una clase de microbios. Son **reconocidos por toll-like receptors (TLRs)** y **otros receptores de reconocimiento de patrones (PRRs)** en plantas y animales. Un vasto conjunto de diferentes tipos de moléculas pueden servir como PAMPs, incluyendo glicanos and glicoconjugados.

PERMEABILIDAD INTESTINAL Es un término que describe el control del paso de material de la luz del tracto GI a través del epitelio al resto del cuerpo. El intestino normalmente exhibe **algo de permeabilidad**, que **permite que los nutrientes se absorban mientras también mantiene función de barrera**, para evitar que sustancias potencialmente dañinas (como antígenos) migren al cuerpo. En un intestino sano, **pequeñas partículas** $< 4 \text{ \AA}$ en radio, pueden migrar a través de vías de **poros de claudina de uniones estrechas**, y partículas de hasta 10-15 \AA pueden transitar la **ruta de captación del espacio paracelular**. La barrera formada por el **epitelio intestinal** separa el medio externo (el contenido de la luz intestinal) del cuerpo y es **la más extensa e importante superficie mucosa** del cuerpo. El **epitelio intestinal** está compuesto de una sola capa de células que sirve para dos funciones cruciales. **Primero**, actúa como una **barrera previniendo la entrada** de sustancias dañinas como **antígenos extraños, toxinas y microorganismos**. **Segundo**, actúa como **filtro selectivo** lo que **facilita la captación de nutrientes** de la dieta, **electrolitos, agua y otras diversas sustancias beneficiosas** del lumen intestinal. La **permeabilidad selectiva** es mediada por dos rutas principales: **1. Permeabilidad Transepitelial o Transcelular**. Consiste de transporte específico de solutos a través de las células epiteliales. Es regulado predominantemente por la actividad de **transportadores especializados que translocan electrolitos** específicos, **aminoácidos, azúcares, ácidos grasos de cadena corta** y otras moléculas **hacia adentro o hacia afuera de la célula**. **2. Permeabilidad Paracelular**. Depende del transporte a través de los espacios que existen entre células epiteliales. Es **regulado por las uniones intercelulares** que están localizadas en las membranas laterales de las células. Esta es la **principal ruta pasiva del flujo de agua y solutos** a través del epitelio intestinal. La regulación **depende de las uniones estrechas intercelulares** las que tiene la mayor influencia sobre el transporte paracelular. Una forma en que la permeabilidad es regulada es vía **receptores CXCR3 o r. acoplados a Proteína G (GPR9)** en células epiteliales que responden a **zonulina**. **Gliadina** (glicoproteína presente en trigo) **activa la señalización de zonulina** independiente de la expresión genética de autoinmunidad, llevando a aumento de permeabilidad intestinal a macromoléculas. Patógenos bacterianos **como cólera**, selectos virus entéricos, y parásitos modulan la estructura y función de las uniones estrechas, y estos efectos pueden contribuir al desarrollo de alteraciones intestinales crónicas. **Estrés e infecciones** también parecen causar perturbaciones en permeabilidad intestinal. **La apertura de uniones estrechas** (permeabilidad aumentada) puede permitir paso de microbios, productos microbianos, y antígenos extraños dentro de la mucosa y el cuerpo. Esto puede resultar en activación del sistema inmune y secreción de mediadores inflamatorios. **La permeabilidad intestinal aumentada** es un factor en varias enfermedades, como la **Enfermedad de Crohn, la Enfermedad Celíaca, diabetes tipo I y tipo II, artritis reumatoidea, espondiloartropatías, enfermedad inflamatoria del colon, síndrome de colon irritable,**

esquizofrenia, ciertos tipos de cáncer, obesidad, hígado graso, atopias y enfermedades alérgicas entre otras. En la mayoría de casos, aumento de permeabilidad se desarrolla previo a la enfermedad, pero la relación causa.-efecto, entre aumento de permeabilidad en la mayoría de estas enfermedades no está claro. Un modelo bien estudiado es la **enfermedad celíaca**, en la cual el **aumento de permeabilidad aparece secundario a la reacción inmune anormal inducida por el gluten y permite que fragmentos de proteína gliadina pasen a través del epitelio intestinal, disparando una respuesta inmune en la submucosa intestinal que lleva a diversos síntomas gastrointestinales o extraintestinales**. Otros disparadores ambientales contribuyen a alterar la permeabilidad en enfermedad celíaca, como las infecciones intestinales o deficiencia de hierro. Una vez establecido, el aumento de permeabilidad podría mantener las respuestas inmunes inflamatorias y perpetuar un círculo vicioso. **Eliminación del gluten de la dieta lleva a la normalización de la permeabilidad intestinal y el cese del proceso autoinmune.**

PERMEABILIDAD INTESTINAL AUMENTADA “*leaky gut*”. Es una condición en la cual la mucosa del intestino delgado se daña, causando que partículas de comida no digerida, productos tóxicos de desecho y bacterias se escurran “*leak*” a través del epitelio intestinal y entren a la corriente sanguínea.

PERFORINA Es una proteína citolítica que forma poros, encontrada en los gránulos de **c. T citotóxicas**. (CTLs) y c. NK. Luego de degranulación, **perforina se enlaza a la membrana celular de la célula blanco** y oligomeriza de manera calcio dependiente para formar **poros en el blanco**.

PIROPTOSIS Una rápida forma de **muerte celular siguiente a la activación de caspasa-1** la cual comparte características con apoptosis (tal como fragmentación de ADN) y necrosis (tal como edema celular y ruptura). Es una forma **altamente inflamatoria de muerte programada** que ocurre más frecuentemente siguiente a **infección con patógenos intracelulares** y probablemente forma parte de la respuesta antimicrobiana. En este proceso, **células inmunes reconocen señales de peligro extrañas dentro de ellas mismas, liberan CKs proinflamatorias, se edematizan, revientan y mueren**. Las CKs liberadas atraen otras células inmunes para pelear la infección y contribuyen a la inflamación del tejido. Piroptosis promueve la rápida limpieza de diversas infecciones bacterianas y virales por **remover la replicación de nichos intracelulares y aumentar las respuestas de defensa** del hospedero. Sin embargo, en **enfermedades crónicas** patogénicas, la **respuesta inflamatoria no erradica el estímulo primario**, como ocurriría normalmente en la mayoría de casos de infección o lesión, y **así una forma crónica de inflamación** resulta lo que contribuye finalmente a daño tisular. Algunos ejemplos de piroptosis incluyen **macrófagos infectados por salmonella y c. T helper abortivamente infectadas por VIH**. La iniciación de **piroptosis en macrófagos infectados** es causada por el **reconocimiento de componentes de flagelina** de especies de Salmonella and Shigella y similares **patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)** en otros patógenos microbianos por **receptores NOD-like (NLRs)**. Estos receptores funcionan como receptores de membrana plasmática toll-like (**TLRs**), pero reconocen **antígenos localizados dentro de la célula** más que fuera de ella. En **contraste a apoptosis, piroptosis** requiere la función de la **enzima caspasa-1**. **Caspasa-1 es activada durante piroptosis** por un gran complejo supramolecular llamado el **piraptosoma** (o **inflamiasoma**). Solamente **un** gran piraptosoma es formado en **cada macrófago, en minutos después de la infección**. Análisis bioquímico y de espectroscopía de masas reveló que **el piraptosoma está principalmente compuesto de dímeros de la proteína adaptadora ASC** [*apoptosis-associated speck protein containing a CARD (Caspase activation and recruitment domain)*]. A diferencia de apoptosis, muerte celular por **piroptosis resulta en ruptura de la membrana plasmática**, y la **liberación de moléculas de patrones moleculares asociados a daño (DAMP)** como ATP, ADN y **oligómeros ASC (specks)** dentro del medio extracelular, incluyendo **CKs que reclutan más células inmunes** y además **perpetúan la cascada inflamatoria** en el tejido. Estos procesos están **en marcado contraste** al empaquetamiento de contenidos celulares y captación fagocítica no inflamatoria de cuerpos apoptóticos enlazados a la membrana que caracterizan **la apoptosis**.

Factores involucrados en la vía de señalización:

1. TLRs. (*toll like receptors*). Reconocen **PAMPs** que están ubicados en la superficie celular o dentro de endosomas. El reconocimiento resultante iniciará la vía de señalización, incluyendo la activación de factores de transcripción **NF- κ B** y **MAPKs**. Esto a su vez será responsable de la **producción de CKs inflamatorias** como **IFN α/β** , **TNF** e **IL-12**. Además, **pro-IL-1 β** y **pro-IL-18** serán liberadas para ser procesadas por caspasa-1 mediada por cisteína.

2. NLRs. (*NOD like receptors*) Son más de 20 subsets, incluyendo NOD1 y NOD2, NLRP3 (también conocido como NALP3), NLRC4. Todos **reconocen productos extraños** bacterianos, virales y tóxicos que son introducidos **dentro de citosol** de la célula del hospedero. Luego de reconocimiento, NOD1 y NOD2 funcionan igual a TLRs, produciendo y procesando CKs inflamatorias. **Algunos de estos subsets tales como NLRP3 podrían también activar muerte celular dependiente de caspasa-1**, acompañada por formación de **poros** y además estimulado por **eflujo de potasio** celular. **NLRC4 puede reconocer específicamente a flagelina y luego disparar piroptosis caspasa-1 dependiente**. NOD's reconoce patrones moleculares de señales de peligro y construyen el inflammasoma.

3. Inflammasoma. La formación del inflammasoma complejo multiproteico se logra por el enlace de señales de peligro bacterianas, virales o del hospedero al receptor **NLRs**, cuyo ensamblaje lleva a la **activación de caspasa -1** que es requerido en **procesamiento y secreción** de las **CKs proinflamatorias**. El complejo inflammasoma mejor caracterizado es **NLRP3**, tiene tres diferentes dominios: varios dominios de repetición ricos en leucina (**LRR**) *leucine-rich repeat domains*, un dominio de oligomerización central nucleotide-binding (**NBD**) y un dominio pirina N-terminal (**PYD**). La interacción entre **NLRP3 y caspasa-1** es a través de la **proteína adaptadora ASC**. ASC contiene un dominio de activación y reclutamiento de caspasa-1 (**CARD**) que **enlaza y facilita la activación de procaspasa-1** a través de interacciones CARD-CARD. En algunos casos, NLRC4 puede reclutar directamente caspasa-1 porque tiene un dominio CARD.

4. Activación de caspasa-1. La **enzima crucial** requerida en la estimulación aguas debajo de la vía es **caspasa-1**, la que está ubicada dentro de las células. **Caspasa-1** conocida como enzima convertidora de **IL-1 β** , porque fue descubierta primero en asociación con el clivaje de pro-IL-1 β . La **procaspasa-1** con un dominio **CARD** será reclutada por diversos inflammasomas. Similar a otras caspasas, caspasa-1 comienza como un precursor inactivo llamado zimógeno. Las **enzimas caspasa-1 se hacen activas** cuando ellas se **oligomerizan** y forman tetrámeros. Este proceso es espontáneo debido al hecho que cada cosa en el inflammasoma está en estrecha proximidad una con otra. La **enzima que cliva cisteína** no solo **causa muerte celular** sino que es **responsable del clivaje de las CKs proinflamatorias IL-1 β and IL-18**. Las CKs una vez procesadas, estarán en su **forma biológica activa listas para ser liberadas** de las células del hospedero. El desarrollo de **respuestas inmunes adaptativas eficientes** depende del **reclutamiento y activación de células inmunes por CKs inflamatorias**.

5. Relevancia clínica. Piroptosis actúa como un mecanismo de defensa contra la infección por inducir inflamación patológica. La formación de inflammasomas y la actividad de caspasa-1 determina el balance entre resolución de patógenos y enfermedad. En una **célula sana**, la **activación de caspasa-1** ayuda a **pelear la infección** causada por **Salmonella** y **Shigella** **vía inducción de muerte celular para restringir el crecimiento del patógeno**. Cuando la señal de '**peligro**' es sentida, las células quiescentes se activarán para ir a **piroptosis y producir CKs inflamatorias IL-1 β e IL-18**. IL-18 estimulará producción de **IFN γ** e iniciará el desarrollo de **respuestas TH1** (Respuestas TH1 tienden a **liberar CKs** que dirigen **inmediata remoción del patógeno**). La activación de la célula resulta en un aumento de niveles de CK, lo que aumentará las consecuencias de inflamación y esto a su vez, contribuye al desarrollo de respuestas adaptativas cuando la infección progresa. La última resolución eliminará patógenos. En contraste, **inflamación persistente** producirá células inmunes excesivas lo que **será en detrimento**. Si persisten los ciclos de amplificación, tendrán lugar **alteración metabólica, enfermedades autoinflamatorias y lesión hepática asociada con inflamación crónica**.

6. Alteración metabólica. El nivel de expresión de inflammasoma **NLRP3 y caspasa-1** tiene **relación directa con la severidad de diversos síndromes metabólicos**, como obesidad y diabetes mellitus II. Esto se debe a la subsecuente producción de **IL-1 β** y **IL-18**, CKs que **deterioran la secreción de insulina**, que es afectada por la **actividad de caspasa-1**. El nivel de captación de glucosa es entonces disminuido y la

condición se conoce como **resistencia a la insulina**. La condición es adicionalmente acelerada por la **destrucción de células pancreáticas** inducida por **IL-1 β** .

POSTBIÓTICOS Productos bacterianos non-viable o productos intermedios del metabolismo de microorganismos probióticos que tiene actividad biológica en el hospedero. RM Patel, PW Denning. *Therapeutic Use of Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis: What is the Current Evidence?* Clin Perinatol. 2013; 40: 11–25. Factores solubles (productos o intermediarios del metabolismo), secretados por bacterias vivas o liberados después de lisis bacteriana, tales como enzimas, péptidos, ácidos teicoicos, muropéptidos derivados de peptidoglicano, polisacáridos, proteínas de la superficie celular y ácidos orgánicos. Estos postbióticos son diversas moléculas de señalización con acciones antiinflamatorias, inmunomodulatorias, antiobesogénicas, antihipertensivas, hipocolesterolémicas, antiproliferativas y antioxidantes. Esto sugiere que los postbióticos pueden contribuir mejorar la salud del hospedero. J.E. Aguilar-Toalá et al. *Postbiotics: An evolving term within the functional foods field*. Trends in Food Science & Technology March 2018 75 DOI: 10.1016/j.tifs.2018.03.009. Webinar Science: *The new era of postbiotics: Gut microbiome-derived lipid metabolites for health and wellness*. August 8, 2018. Las bacterias probióticos producen: ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) parte importante del sistema inmune, promueven crecimiento de las bacterias buenas y suprimen el crecimiento de patógenos entre otras cosas; péptidos antimicrobianos (AMPs) que son antibióticos naturales que suprimen el crecimiento de bacterias malas del microbiota; vitaminas B, vitamina K y muchos aminoácidos; peróxido de hidrógeno que suprime crecimiento de hongos; enzimas que permiten a las bacterias probióticos digerir carbohidratos; y muchos más compuestos. <https://essentialformulas.com/postbiotic-metabolites/>

PREBIÓTICOS Suplementos o comidas que contienen un ingrediente no digerible que selectivamente estimula el crecimiento y/o actividad de bacterias nativas. Un ingrediente selectivamente fermentado que resulta en cambios específicos en la composición y/o actividad del microbiota GI y así confiere beneficios a la salud del hospedero. Prebióticos son generalmente carbohidratos no digeribles, oligosacáridos o polisacáridos cortos, con inulina, oligofructosa, galactofructosa, galacto-oligosacáridos y xylo-oligosacáridos siendo de los más estudiados (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. Gut. 2016;65:330-39). Prebióticos son ingredientes de la comida que no son digeribles que, cuando se consumen en suficiente cantidad, selectivamente estimulan el crecimiento, actividad o ambos de un limitado número de géneros o especies microbianos en el microbiota intestinal que confiere beneficios a la salud del hospedero. Inulina and trans-galacto-oligosacáridos se definen como prebióticos porque son resistentes a la digestión gástrica e hidrólisis por enzimas humanas; son fermentados por miembros específicos del microbiota; e inducen crecimiento y/o actividad selectivos de bacterias intestinales beneficiosas. Inulina y trans-galacto-oligosacáridos estimulan crecimiento de *Bifidobacterium*, un efecto definido como bifidogénico (V. Tremaroli, F. Backhed. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. Nature 2012;489:242–249).

PROBIÓTICOS Suplementos o comidas que contienen microorganismos viables que alteran la microbiota del hospedero. Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedero, ejemplos incluyen cepas del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Los probióticos pueden tener múltiples interacciones con el hospedero, incluyendo inhibición competitiva de otros microorganismos, efectos sobre la función de barrera mucosa e interacción con células dendríticas presentadoras de antígenos (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. Gut. 2016;65:330-39). Probióticos son definidos como microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios de salud al hospedero. Muchas cepas bacterianas en géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son considerados probióticos (V. Tremaroli, F. Backhed. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. Nature 2012;489:242–249).

PROTEÍNA 1 ACTIVATORA (AP-1) Es un **factor de transcripción** que regula la expresión genética en **respuesta** a una variedad de estímulos, incluyendo **citokinas, factores de crecimiento, estrés, e**

infecciones bacterianas y virales. AP-1 controla una serie de procesos celulares incluyendo diferenciación, proliferación y apoptosis.

PROTEÍNA 1 DE ADHESIÓN CELULAR VASCULAR *vascular cell adhesion protein 1 (VCAM)* o molécula de adhesión celular vascular *vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)*. VCAM-1 funciona como una molécula de adhesión celular. La proteína VCAM-1 media la **adhesión de linfocitos, monocitos, eosinófilos, y basófilos al endotelio vascular**. También funciona traducción de señales **leucocito-célula endotelial**, y puede jugar un rol importante en el desarrollo de **ateroesclerosis y artritis reumatoidea**.

PROTEÍNA 3 CON DOMINIOS NACHT, LRR Y PYD *domains-containing protein 3 (NALP3)* Se conoce también como **criopirin**. Es una proteína que en humanos es codificada por el gen **NLRP3** ubicado en el brazo largo del cromosoma 1. **NALP3** se expresa predominantemente en **macrófagos** y como **componente de inflammasoma**. NALP3 activada a su vez dispara una respuesta inmune. **Mutaciones en el gen NLRP3** están **asociadas** con una serie de **enfermedades autoinmunes órgano específicas**. **NALP3** es un componente del sistema inmune que funciona como un **receptor de reconocimiento de patrones (PRR)** que reconoce patrones moleculares asociados a patógenos (**PAMPs**). **NALP3** pertenece a subfamilia receptor NOD-like (**NLR**) de PRRs. **NALP3** junto con la proteína adaptadora **ASC PYCARD** forma un **complejo activador caspasa 1** conocido como **inflammasoma NALP3**. El **inflammasoma NALP3** detecta señales de peligro como ácido úrico cristalino y ATP extracelular liberado por células dañadas. Estas señales liberadas de HSP90 y SGT1 y reclutan proteína ASC y caspasa-1 para el complejo inflammasoma. **Caspasa-1** dentro del complejo inflammasoma activado NALP3 a su vez **activa** la CK inflamatoria, **IL-1 β** . El **inflammasoma NALP3** parece ser **activado por cambios en el potasio intracelular** causados por el **eflujo de potasio** por canales iónicos mecanosensitivos localizados en la membrana celular. Parece que NALP3 es también regulada por especies oxígeno reactivas (**ROS**), aunque el mecanismo preciso no se ha determinado completamente.

PROTEÍNA ADAPTADORA *apoptosis-associated speck-like protein (ASC)* Componente de inflammasoma NLRP3. *Adaptor protein ASC. Associated speck-like protein containing CARD Apoptosis-associated speck protein containing a CARD (Caspase activation and recruitment domain)*. Una proteína adaptadora que fue encontrada originalmente para formar precipitados de proteína en células apoptóticas que son llamadas *protein specks*. Esta proteína media un paso crítico en la **señalización de inmunidad innata** por hacer **punte** entre la interacción entre receptores de reconocimiento de patógenos (**PRR**) y la **caspasa-1** en complejos de **inflamasomas**.

PROTEÍNA C REACTIVA (CRP) Es proteína encontrada en plasma sanguíneo, cuyos niveles se elevan en respuesta a inflamación. Es una **proteína de la fase aguda** de origen hepático que **aumenta luego de secreción de IL-6** por macrófagos y c. T. Su rol fisiológico es enlazar a **lisofosfatidilcolina** expresada en la superficie de **células muertas o muriendo** (y algunos tipos de bacterias) a fin de **activar el sistema complemento** vía el complejo C1q. CRP es sintetizada por el **hígado en respuesta a factores** liberados por **macrófagos y adipocitos**. No está relacionada a péptido-C (insulina) o proteína C (coagulación de la sangre). **CRP fue el primer receptor de reconocimiento de patrones (PRR) en ser identificado**.

PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD Un alto nivel de CRP en sangre es un marcador de inflamación. Puede ser causado por una amplia variedad de condiciones, desde infección a cáncer. Altos niveles de CRP pueden también indicar que hay inflamación en arterias coronarias lo que significa alto riesgo de infarto. Los niveles de CRP deben ser normales si no hay infección, o enfermedad crónica inflamatoria como artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn o lupus. Niveles normales **están por debajo** 3.0 mg/dL. Un test de CPR alta sensibilidad puede detectar niveles debajo de 10.0 mg/Dl. Mide **CRP in the range from 10 to 1000 mg/L**.

PROTEIN KINASA ACTIVADA POR 5'AMP *5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)* Es una enzima que juega un rol en la **homeostasis celular de energía**. Expresada en una serie de tejidos, incluyendo hígado, cerebro y músculo esquelético. El efecto neto de la activación de AMPK es la **estimulación de la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo esquelético, cetogénesis**, y captación de glucosa, inhibición de la síntesis de colesterol, lipogénesis y síntesis de triglicéridos, inhibición de lipólisis de adipocitos y lipogénesis, y modulación de la secreción de insulina por las células beta del páncreas.

PROTEIN KINASA ACTIVADA POR MITÓGENO *Mitogen-activated protein kinases (MAPKs)* Son una familia altamente conservada de PK serina/treonina implicadas en una serie de procesos celulares fundamentales tales como proliferación, diferenciación, motilidad, **respuesta de estrés, apoptosis**, y supervivencia.

PROSTAGLANDINAS (PG) Son un grupo de **compuestos lipídicos** fisiológicamente **activos** que tiene diversos efectos como hormonas en animales. PG se han encontrado en casi todo tejido en humanos y otros animales. Son **derivados enzimáticamente de ácidos grasos**. Las diferencias estructurales entre PGs explican sus diferentes actividades biológicas. Una PG dada puede tener diferente y aun opuestos efectos en diferentes tejidos en algunos casos. La habilidad de la misma PG de estimular una reacción en un tejido e inhibir la misma reacción en otro es determinada por el tipo de receptor al cual la PG se enlaza. Ellas actúan como **factores autocrinos o paracrinos con sus células blanco** presentes en la vecindad inmediata al sitio de secreción. Las PG difieren de hormonas endocrinas en que ellas no son **producidas** en un sitio específico sino en **muchos lugares en el cuerpo**. Actúan localmente como poderosos **vasodilatadores e inhiben la agregación plaquetaria**. Las PGs por su rol de **vasodilatadores, también están implicadas en inflamación**. Son **sintetizadas en las paredes vasculares y tienen la función de prevenir la formación innecesaria de coágulos**, así como la regulación de la contracción de músculo liso. Por el contrario los **tromboxanos** (producidos por plaquetas) son **vasoconstrictores y facilitan la agregación plaquetaria**. Su nombre viene de su rol en la formación de coágulos (trombosis).

PROSTACICLINA (prostaglandin I₂ or PGI₂) Es una PG miembro de la familia eicosanoide de moléculas lipídicas, **inhibe la activación de plaquetas y también tiene un efectivo efecto vasodilatador**. La PGI₂ es producida en **células endoteliales**, que recubren las paredes de arterias y venas, a partir de prostaglandina H₂ (PGH₂) por acción de la enzima prostaciclina sintasa. PGI₂ previene la formación del tapón plaquetario involucrado en hemostasia primaria. Esto es por inhibir la acción de plaquetas. Es también un **efectivo vasodilatador**. Las interacciones de prostaciclina en contraste al tromboxano (**TXA₂**), otro eicosanoide, fuertemente sugiere un mecanismo de homeostasis cardiovascular entre las dos hormonas en relación al daño vascular.

PSICOBÍOTICOS Se refiere a bacterias vivas que cuando son ingeridas en cantidades apropiadas podía conferir beneficio a la salud mental por afectar microbiota del organismo hospedero. Esta actualmente en investigación si las bacterias podían jugar un rol en el eje intestino cerebro. Para 2018, no hay ninguna evidencia clínica para ningún efecto de bacterias intestinales en la función del cerebro humano. En psicobióticos probióticos experimentales, las bacterias más comúnmente usados son bacterias gram positivas, como familias Bifidobacterium y Lactobacillus, como no contienen cadenas liposacáridos, reducen la probabilidad de respuesta inmune.

QUIMOKINAS (Greek –kinos movimiento) son una familia de pequeñas CKs o proteínas señalizadoras secretadas por células. Su nombre se deriva de su habilidad para **inducir quimiotaxis en células cercanas** que responden; son CKs quimiotácticas.

QUORUM SENSING (percepción de *quorum* o autoinducción) Es un mecanismo de regulación de la expresión genética en respuesta a la densidad de población celular. Las células involucradas producen y

excretan sustancias, llamadas autoinductores, que sirven de señal química para inducir la expresión genética colectiva. Es una forma de comunicación celular. Las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas usan los circuitos de comunicación de la percepción de cuórum para regular una gran variedad de actividades fisiológicas. Estos procesos incluyen simbiosis, virulencia, competencia, conjugación, producción de antibióticos, motilidad, esporulación y formación de biopelículas. Este fenómeno es el responsable de que un conjunto de células independientes, bajo la generación de señales extracelulares, desarrolle comportamientos sociales coordinados. Entra dentro de los fenómenos de la multicelularidad, al igual que el patrón de la formación de colonias.

RATONES GNOTOBIÓTICOS o RATONES LIBRES DE GÉRMENES *germen free mouse*. Del griego “*gnōtos*” (conocido) y “*biotic*” (vida). Roedores libres de gérmenes (**GF**) no tienen microorganismos vivos en o dentro de ellos, lo que permite a los investigadores controlar específicamente el microbiota del animal a través de inoculación directa de las bacterias de interés. Esta estrategia ha sido ampliamente usada **para descifrar interacciones hospedero-microbio** así como el rol de microorganismos tanto en **(1)** el desarrollo y función de la barrera intestinal (principalmente el epitelio) como en **(2)** homeostasis y sus efectos en salud y enfermedad humanas.

- a. **Modelos gnotobióticos.** Los ratones GF pueden ser colonizados por una bacteria (microorganismo A) a fin de obtener ratones monoasociados A. Igualmente, ratones GF pueden ser colonizados por microorganismos A y B, para obtener ratones diasociados A+B. Cuando los ratones son colonizados por un microbiota básico como la **flora alterada de Schaedler (ASF)**, se obtiene ratones con un microbiota simplificado.
- b. **Modelos no gnotobióticos.** Cuando los ratones son colonizados por microbiota humano de individuos sanos o enfermos (con disbiosis), se obtiene ratones con **microbiota asociado a humanos (HMA)**. R. Martín, LG. Bermúdez-Humarán, P. Langella. *Gnotobiotic Rodents: An In Vivo Model for the Study of Microbe–Microbe Interactions*. Front Microbiol. 2016;7:409.

La flora alterada de **Schaedler (ASF)** es una comunidad de **8 especies bacterianas**: dos Lactobacilli, un Bacteroides, una bacteria espiral del género Flexistipes, y cuatro especies Fusobacterium extremadamente sensitivas a oxígeno (EOS). Las bacterias son seleccionadas por su dominancia y persistencia en la microflora normal de ratones, y por su habilidad de ser aisladas y cultivadas en el laboratorio. Animales GF, principalmente ratones, se infectan con **ASF** con el propósito de estudiar el tracto GI. Bacterias **comensales intestinales** pueden jugar un importante papel en afectar la **expresión genética del TGI, respuestas inmunes, absorción de nutrientes, y resistencia a patógenos**. El coctel microbiano estándar permite el estudio controlado de interacciones microbio-hospedero, rol de microbios, efectos patógenos, e inmunidad intestinal y asociación de enfermedad tales como, cáncer, IBD, diabetes, y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. También, comparados a animales GF, los **ratones ASF** tienen un sistema inmune completamente desarrollado, resistencia a patógenos oportunistas, y función GI y salud normales, y son una **gran representación de ratones normales**. https://en.wikipedia.org/wiki/Altered_Schaedler_flora

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEINA G (GPCRs) Constituyen una gran familia de proteínas de receptores, que **detectan moléculas fuera de la célula y activan vías de señalización internas**, y finalmente **respuestas celulares**. Acoplados con proteínas G, se llaman receptores transmembrana siete porque ellos pasan a través de la membrana celular siete veces. Entre muchas funciones están: **Regulación de la actividad del sistema inmune y de la inflamación: Receptores de quimoquinas** enlazan ligandos que median comunicación intercelular entre células del sistema inmune; **receptores como los de histamina** que enlazan mediadores inflamatorios y se engarzan tipos de células blanco en la respuesta inflamatoria. GPCRs están también implicados en **modulación inmune y directamente implicados en supresión de respuestas inmunes de c. T inducidas por TLR**. **Transmisión del SNA:** El simpático y parasimpático son regulados por vías **GPCR**, responsables de control de muchas funciones automáticas del cuerpo como presión arterial, frecuencia cardíaca y procesos digestivos.

RECEPTORES ACTIVADOS POR PEROXISOMA PROLIFERATOR (PPAR) En el campo de la biología celular, los receptores activados por peroxisome proliferador son un grupo de proteínas receptoras nucleares que funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes. PPARs juegan

rol esencial en regulación de diferenciación celular, desarrollo y metabolismo (carbohidratos, lípidos, proteínas) y tumorigénesis de organismos superiores. Ligandos endógenos para PPAR son ácidos grasos libres y eicosanoides. PPAR son blancos de drogas hipolipémicas y antidiabéticas.

RECEPTORES CXCR3 o *G protein-coupled receptor 9 (GPR9)* Es un receptor acoplado a proteína G para **quimoquinas**, expresado principalmente **en linfocitos T activados y c. NK** y algunas células epiteliales. CXCR3 es capaz de regular tráfico de leucocitos. **Enlace de quimoquinas a CXCR3** induce diversas respuestas, más notablemente **activación de integrinas, cambios citoesqueléticos, y migración quimiotáctica**. Estudios in vitro sugieren **CXCR3 y sus quimoquinas participan en el reclutamiento de células inflamatorias**. CXCR3 ha sido implicado en las siguientes enfermedades, **aterosclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pulmonar, diabetes tipo I, miastenia gravis autoinmune, nefritis nefrotóxica, rechazo agudo trasplante cardíaco y posiblemente Enfermedad Celíaca**. Desarrollo de agentes para **bloquear interacciones ligando-CXCR3** puede dar nuevas estrategias para tratar estas enfermedades.

RECEPTOR DE CÉLULAS B (BCRs) Es una **proteína receptora transmembrana** localizada en la superficie de c. B. **La parte de enlace** está compuesta de **un anticuerpo enlazado a la membrana**, que como todos los anticuerpos, **tiene un sitio de enlace con el antígeno, singular y determinado al azar** (ver recombinación V(D)J). El **BCR** es una molécula de **immunoglobulina** que forma una proteína transmembrana tipo I sobre la superficie de c. B. **BCR** está compuesto de dos partes: **1.** Una molécula de **immunoglobulina** de un isotipo (IgD, IgM, IgA, IgG, o IgE) **enlazada a la membrana**. Con la excepción de la presencia de un dominio integral de membrana, estos son idénticos a sus formas secretadas. **2. Parte de traducción de señal:** un **heterodímero** llamado **Ig- α /Ig- β (CD79)**, enlazados por puentes disulfuro. Cada **miembro de los dímeros se expanden en la membrana plasmática y tiene cola citoplásmica** que lleva un motif de activación inmunoreceptor tirosina-basado (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) (ITAM). **BCRs transmiten señales activadoras dentro de la c. B siguiente al reconocimiento de un antígeno específico**. Cuando una **c. B** es activada por su primer encuentro con un antígeno que enlaza a su receptor (su "*cognate antigen*"), la **célula prolifera y se diferencia para generar una población de c. plasmáticas que secretan anticuerpos y c. B memoria**. **BCR tiene dos funciones** cruciales luego de la interacción con el antígeno. Una es **traducción de señales** que implica **cambios en oligomerización del receptor**. La segunda función es **mediar internalización para subsecuente procesamiento del antígeno y presentación de péptidos a c. Th**. Las funciones de **BCR** se requieren para **producción normal de anticuerpos**. Defectos en traducción señales del **BCR** puede llevar a **inmunodeficiencia y malignidad en c. B**.

RECEPTOR DE CÉLULAS T (TCR) Es una molécula encontrada en la **superficie de c. T**, responsable de **reconocimiento de fragmentos de antígeno como péptido enlazados a moléculas MHC**. El enlace entre **TCR y péptidos antigénicos es de relativamente baja afinidad** y es degenerado: que es , muchos TCRs reconocen el mismo péptido antigénico y muchos péptidos antigénicos son reconocidos por el mismo TCR Cuando el **TCR se engancha con el péptido antigénico y MHC (péptido/MHC)**, la **c. T se activa** a través de traducción de señales, que es una serie de eventos químicos mediados por **enzimas asociadas, co-receptores, moléculas adaptadoras especializadas, y factores de transcripción activados o liberados**.

RECEPTORES DE CITOKINA Son receptores que enlazan **CK**. En años recientes, los receptores de **CK** han comenzado a llamar la atención más que las CK mismas, parcialmente a causa de sus notables características, y parcialmente a causa de que una **deficiencia de receptores de CK** se ha relacionado directamente a ciertos **estados debilitantes de inmunodeficiencia**. En este respecto y también a causa de la redundancia y pleiotropia de CK son una consecuencia de sus receptores homólogos, muchas autoridades son ahora de la opinión que una clasificación de receptores de **CK** sería más útil clínicamente y experimentalmente.

RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATRONES *pattern recognition receptors* (PRR) juega rol crucial en la adecuada función del **sistema inmune innato**. PRRs son **sensores del hospedero** germline-encoded, los cuales **detectan moléculas típicas para patógenos**. Son proteínas **expresadas por células del s. inmune innato**, como **c. dendríticas, macrófagos, monocitos, neutrófilos y células epiteliales**, para identificar dos clases de moléculas: **PAMPs**, asociadas con **patógenos microbianos**, y **DAMPs**, las cuales son asociadas con **componentes de células del hospedero** que son liberadas durante **el daño o muerte celular**. Se llaman también *primitive pattern recognition receptors* porque evolucionaron antes que otras partes de s. inmune particularmente antes de inmunidad adaptativa. PRRs también median la iniciación de **respuesta inmune adaptativa antígeno específica y liberación de CK inflamatorias**.

RECEPTOR FARNESOIDE X (FXR) o receptor de ácidos biliares que se trasloca al núcleo y se enlaza a elementos de respuesta a hormona sobre ADN lo que sube o baja la regulación de la expresión de ciertos genes. Una de las funciones primarias de **activación de FXR es la supresión de 7 alfa hidroxilasa del colesterol (CYP7A1), que es la enzima de tasa limitante en la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol**. De esta manera se establece una **retroalimentación negativa** en la cual la **síntesis de ácidos biliares es inhibida cuando los niveles celulares son ya altos**. FXR también es importante en la regulación de niveles de triglicéridos hepáticos. **FXR regula expresión y actividad de transporte epitelial de proteínas** implicado en **homeostasis de fluidos** en intestino, como el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (canal de cloro) **CFTR**.

RECEPTOR NOD-LIKE (NLR) Una proteína que contiene **dominios de reclutamiento-caspasa pirina** en terminal amino *amino-terminal pyrin caspase-recruitment domains* u otros dominios de señalización, seguido por un **dominio NACHT y repeticiones ricas en leucina (LRR)** en terminal carboxílico. Algunas proteínas NLR están involucradas en formar **inflamomas**.

RECEPTORES TOLL-LIKE (TLR) Receptores de superficie, parte de PRR. Son una clase de proteínas que juega rol clave en el **sistema inmune innato**. TLRs son un tipo de **receptor de reconocimiento de patrones (PRR) y reconoce moléculas** que son ampliamente **compartidas por patógenos pero distinguibles de moléculas del hospedero**, colectivamente referidas **como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)**. Son receptores no acompañados, no catalíticos, que atraviesan la membrana, usualmente expresados en **c. centinelas como macrófagos y c. dendríticas**, que **reconocen moléculas estructuralmente conservadas derivadas de microbios**. Una vez que estos microbios han atravesado barreras físicas como piel o mucosa intestinal, ellos **son reconocidos por TLRs**, lo cual **activa respuestas celulares inmunes**. TLRs son más de 10 tipos de receptores. La **habilidad del sistema inmune para reconocer moléculas que son ampliamente compartidas por patógenos** es, en parte, debida a la presencia de **receptores inmunes TLRs** que están expresados sobre la superficie de **c. dendríticas, macrófagos, c. natural killer, c. de la inmunidad adaptativa** (linfocitos T and B) y **c. no inmunes** (c. epiteliales, endoteliales y fibroblastos). El enlace de ligandos-TLRs en la forma de adyuvantes usados en vacunas o en la forma de partes invasivas durante tiempos de infección natural al TLR marca los **eventos moleculares** claves que finalmente llevan a **respuestas de inmunidad innata y al desarrollo de inmunidad adquirida antígeno específica**. TLRs activos **recluta proteínas adaptadoras** (proteínas que median otras interacciones proteínas-proteína) **dentro del citosol de c. inmunes** a fin de **propagar la vía de señal de transducción antígeno inducida**. Estas **proteínas reclutadas** son luego **responsables** por la **subsecuente activación de otras proteínas aguas abajo**, incluyendo **proteín kinasas (IKKi, IRAK1, IRAK4, y TBK1)** que adicionalmente **amplifican la señal y finalmente llevan al aumento o supresión de genes que orquestan respuestas inflamatorias** y otros eventos de transcripción. Algunos de estos eventos llevan a la **producción de CKs, proliferación, y sobrevida**, mientras otros llevan a **mayor inmunidad adaptativa**. Si el ligando es un **factor bacteriano**, el **patógeno podría ser fagocitado y digerido**, y sus **antígenos presentados a c. T CD4+**. En el caso de un **factor viral**, la **célula infectada puede apagar su síntesis de proteínas y puede ir a apoptosis**. Células inmunes que han detectado un

virus pueden también **liberar factores antivirales** como interferones. **TLR** han mostrado ser un enlace **importante entre inmunidad adaptativa e innata** a través de su presencia en **c. dendríticas**. **Flagelina**, un **ligando TLR5** induce **secreción de CK** al interactuar con el **TLR5** sobre **c. T**. **TLRs junto con receptores IL-1** forman una superfamilia de receptores conocida como “**superfamilia receptor toll-like/receptor interleukina-1**”; todos los miembros de esta familia tienen **en común un dominio** llamado **TIR** (toll-IL-1 receptor). Existen **tres sub-grupos** de dominios TIR. Proteínas con **subgrupo 1** de dominios TIR son **receptores para interleukinas** que son producidas por **macrófagos, monocitos, y c. dendríticas** y todos tiene **dominios Inmunoglobulina (Ig) extracelulares**. Proteínas con **subgrupo 2** de dominios TIR son los **clásicos TLR** y enlazan **directamente o indirectamente a moléculas de origen microbiano**. Un **subgrupo 3** de proteínas que tiene dominios TIR consisten de **proteínas adaptadoras que son exclusivamente citosólicas** y median señales de proteínas de subgrupos 1 y 2. **TLR 1**: lipoproteína bacteriana y peptidoglicanos. **TLR 2**: peptidoglicanos bacterianos. **TLR 3**: doble cadena ARN. **TLR 4**: lipopolisacáridos. **TLR 5**: flagella bacteriana.

RESISTINA Se conoce también como *adipose tissue-specific secretory factor* (ADSF) o *C/EBP-epsilon-regulated myeloid-specific secreted cysteine-rich protein* (XCP1) es una **hormona peptídica** derivada de **tejido adiposo** rico en cisteína (*cysteine-rich adipose-derived peptide hormone*). En **primates**, resistina es **secretada por c. inmunes y epiteliales**, mientras que en **roedores** es secretada **por tejido adiposo**. Resistina es una hormona similar a CK, cuyo rol ha sido sujeto a controversia en relación con su implicación con **obesidad y diabetes tipo II**. Resistina **causa altos niveles de LDL** aumentando riesgo cardiovascular. Resistina **aumenta la producción de LDL en hígado y también degrada receptores LDL en hígado**. Lo que resulta que el **hígado es menos capaz de eliminar el colesterol malo del cuerpo**. **Resistina acelera acumulación de LDL en arterias**. Resistina se opone a los efectos de estatinas que es droga que reduce colesterol y previene enfermedad CV.

RESISTENCIA A LA INSULINA Acción deteriorada de la insulina en **órganos periféricos** resulta en **pérdida de sensibilidad a la insulina** lo que se llama también resistencia a la insulina. La pérdida de sensibilidad a la insulina dispara **hiperglicemia de ayuno, aumento de síntesis hepática de lípidos, dislipidemia, hipertensión, y acumulación de grasa en tejidos adiposos**. La resistencia a la insulina es un factor importante que inicia algunas de las características del **síndrome metabólico**. Además, **la resistencia a largo plazo** que lleva a **elevación constante de la concentración de glucosa sistémica**, es el principal motor de la **diabetes tipo 2**. Las alteraciones metabólicas **características del síndrome metabólico** (hiperglicemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hipertensión) están también **asociadas con activación del sistema inmune**. **Excesiva ingesta calórica, aumento de depósito de grasa y lipotoxicidad activa la producción de moléculas efectoras (CKs) y células que están implicadas primariamente en inmunidad innata**.

RIPOPTOSOMA Un complejo **multi-proteico citosólico** que **induce muerte celular siguiente a estrés genotóxico o depleción del inhibidor de la proteína de apoptosis (IAP)**. El centro del ripoptosoma contiene protein 1 que interactúa con receptor (**RIP1**) proteína death domain asociado a FAS (**FADD**) y **caspasa 8**, pero puede reclutar otras proteínas como **RIP3**.

SELECTINA P funciona como **molécula de adhesión celular** sobre superficie de células **endoteliales activadas** que recubren la superficie interna de vasos sanguíneos, y **plaquetas activadas**.

SELECTINA E también conocida como **CD62** antigen-like family member E (CD62E), endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 (**ELAM-1**), or leukocyte-endothelial cell adhesion molecule 2 (**LECAM2**), es una **molécula de adhesión celular** expresada **solamente sobre células endoteliales activadas por CKs**. Como otras selectinas juega parte importante en **inflamación**.

SHOTGUN SEQUENCING En genética, *shotgun sequencing* es un método usado para secuenciación de tiras largas de ADN. Es llamado por analogía con el patrón de disparo casi al azar, rápidamente expansivo de un tiro. En secuenciación *shotgun*, el ADN es roto al azar en numerosos pequeños segmentos, los cuales son secuenciados usando el método de terminación de cadena para obtener lecturas. Múltiples sobrepuestas lecturas para el ADN blanco son obtenidas por realizar varios rounds de esta fragmentación y secuenciación. Programas de computación luego solapan las terminaciones de diferentes lecturas para ensamblarlas en una secuencia continua. Secuenciación *shotgun* fue una de las tecnologías precursoras que fue responsable de permitir la secuenciación del genoma completo.

SIMBIONTE Es un organismo muy estrechamente relacionado con otro (en simbiosis) generalmente un organismo generalmente más grande llamado hospedero. Un simbiote puede vivir sobre (por Ej. bacterias en la piel) o dentro (Por Ej. microorganismo en intestino) del hospedero. Los simbioses pueden ser: ectosimbioses que viven fuera de las células del hospedero y endosimbioses los que viven dentro de las células del hospedero.

SIMBIÓTICOS Alimentos que contienen una mezcla de productos alimenticios prebióticos (fructanos) y probióticos (*L. casei* y *L. acidophilus*) cuyo objetivo es restaurar o mantener el microbiota intestinal sano. Se asocian para beneficiarse de las propiedades de pre y probióticos.

SÍNDROME METABÓLICO El inicio de **obesidad** es un proceso complejo que implica factores **ambientales y genéticos** que está **con frecuencia asociado** con el desarrollo de varias complicaciones crónicas como altos niveles de glucosa en ayuno (**hiperglicemia**), triglicéridos elevados (**hipertrigliceridemia**), bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (**dislipidemia**), y alta presión sanguínea (**hipertensión**). Individuos que cumplen con **al menos tres de esos criterios** se diagnostican clínicamente como **síndrome metabólico** lo que aumenta **el riesgo de desarrollar** enfermedades metabólicas como **diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares**. El síndrome metabólico debería ser considerado un diagnóstico clínico que es llevado por una combinación compleja de factores que incluyen alteraciones en el **depósito de grasas, en la acción de insulina y en la inmunidad**.

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO A CRIPIRIDIN (CAPS) Caracterizado por **hiperactividad del inflammasoma NLRP3** (NOD-, LRR- y pyrin domain-containing 3) y la **excesiva liberación de interleukina-1 β** , lo que lleva a fenotipo de **enfermedad auto-inflamatoria** con episodios periódicos de fiebre, urticaria y con frecuencia artritis severa.

SISTEMA COMPLEMENTO Es una **parte del sistema inmune que aumenta** (complementa) la **habilidad de anticuerpos y fagocitos** para **eliminar microbios y células dañadas de un organismo**, promueve inflamación y **ataca la membrana plasmática del patógeno**.

SISTEMA LINFÁTICO Es parte del sistema circulatorio y vital parte del sistema inmune, comprende una **red de vasos linfáticos** que llevan un líquido claro llamado **linfa** (del Latin, *lymph* que significa "agua") en dirección **al corazón**. A diferencia del sistema circulatorio, los linfáticos no son un sistema cerrado. El **sistema circulatorio** humano procesa un promedio de **20 litros de sangre/día** a través de **filtración capilar**, lo que remueve el plasma dejando las células rojas. Aproximadamente **17 litros del plasma filtrado son reabsorbidos directamente dentro de los vasos sanguíneos**, mientras los remanentes **3 litros permanecen en el fluido intersticial**. Una de las principales **funciones del s. linfático es proveer una ruta de retorno accesorio a la sangre para ese exceso de 3 litros**. La otra función principal es la de **defensa en el sistema inmune**. La **linfa** es muy similar al plasma: **contiene linfocitos**. También **productos de desecho y restos celulares junto con bacterias y proteínas**. Órganos asociados compuestos de tejido linfático son los sitios de producción de **linfocitos**. Los linfocitos están **concentrados en los nodos linfáticos**. El **bazo y el timo** son también **órganos linfáticos del sistema inmune**. Los tejidos linfoides contienen linfocitos, y otros tipos de células para apoyo. El sistema también incluye todas las estructuras

dedicadas a la circulación y producción de linfocitos (el componente celular primario de la linfa), lo que también incluye **médula ósea** y el **tejido linfoide asociado con el sistema digestivo**. El sistema linfático consiste de **órganos linfáticos, una red de vasos linfáticos, y la linfa circulante**. Los órganos primarios o centrales generan linfocitos de células progenitoras inmaduras. El **timo y la médula ósea constituyen órganos linfáticos primarios** involucrados en la **producción y selección clonal temprana de linfocitos** tisulares. La **médula ósea** es responsable de la **creación de c. T y producción y maduración de c. B**. De la **médula ósea**, las **c. B inmediatamente se unen al sistema circulatorio** y viajan a **órganos linfáticos secundarios (SLO)** en **busca de patógenos**. Las **c. T** por otro lado, **viajan de la médula ósea al timo**, donde continúan su desarrollo. Las **c. T maduras se unen a las c. B en busca de patógenos**. El otro **95% de c. T comienza proceso de apoptosis**. Los **SLO** que incluyen los **nodos linfáticos y el bazo**, mantienen **linfocitos maduros naïve e inician una respuesta inmune adaptativa**. Los órganos linfáticos periféricos son los **sitios de activación de linfocitos por antígenos**. La activación lleva a **expansión clonal y maduración de afinidad**. Los **linfocitos maduros recirculan entre la sangre y SLO hasta que encuentren sus antígenos específicos**. Tejido **linfático secundario provee el ambiente** para las moléculas extrañas o nativas alteradas (**antígenos**) para **interactuar con los linfocitos**. Esto es ejemplarizado en nodos y folículos linfáticos en amígdalas, placas de Peyer, bazo, adenoides, piel etc. que están asociados con el **tejido linfoide asociado a mucosa (MALT)**. En la pared GI del apéndice tiene mucosa que se parece a la del colon pero pesadamente infiltrada con linfocitos.

SIMBIOSIS Cualquier tipo de interacción biológica estrecha y a largo plazo entre dos diferentes organismos biológicos. Puede ser relación de comensalismo, mutualismo o parasitismo. Los organismos se llaman simbiosis y pueden ser de la misma o diferente especie.

SISTEMA DE SECRECIÓN TIPO III (T3SS) También llamado inyectisoma es un complejo proteico en varias bacterias Gram neg. En bacterias patógenas, la estructura como aguja se usa como dispositivo sensorial para detectar la presencia de organismos eucarióticos y secretar proteínas que ayudan a la bacteria a infectarlos. Las proteínas efectoras son secretadas directamente de la célula bacteriana dentro de la célula del hospedero eucariótico, donde ejercen una serie de efectos que ayudan al patógeno a sobrevivir y a escapar de la respuesta inmune.

TAXA (taxones) Una unidad taxonómica, con nombre o no, población o grupo de poblaciones de organismos los cuales son generalmente inferidos estar filogenéticamente relacionados y los cuales tiene caracteres comunes que diferencian la unidad (ej. área geográfica, un género, una familia, un orden) de otras unidades. Rangos taxonómicos o jerarquía taxonómica son ocho: especie, género, familia, orden, clase, phylum, reino, dominio, vida.

TAXONOMIA El sistema de Linnaeo comprende jerarquías en las cuales un organismo es colocado. Por ejemplo, los **humanos** son clasificados en el nivel de **especies** como *Homo sapiens*, los cuales son miembros del **genus** *Homo*, **familia** *Hominidae*, **orden** *Primates*, **clase** *Mammalia*, **phylum** *Chordata* y finalmente **reino** *Eukaryota*. Cuando uno se mueve hacia arriba a través de diferentes niveles taxonómicos, de especies a reinos gran número de organismos se vuelven asociados unos con otros. En la vida hay tres reinos *Bacteria*, *Archaea* y *Eukaryota*, con la mayoría como bacterias (o prokaryotes) siendo clasificados dentro de *Bacteria* y *Archaea*. Por ejemplo, la especie ***Escherichia coli*** un comensal intestinal y a veces patogénica se encuentra en el **reino** *Bacteria*; **phylum** *Proteobacteria*; **clase** *Gammaproteobacteria*; **orden** *Enterobacteriales*; **familia** *Enterobacteriaceae* y finalmente **genus** *Escherichia*. Así cuando se refiere a phyla o un phylum, se está usualmente describiendo a organismos relacionados. En el **colon de adultos sanos** los **dos phyla dominantes** **Firmicutes** (principalmente *Clostridia* Gram positivo) y **Bacteroidetes** (principalmente bacterias Gram negativo como la especie *Bacteroides fragilis*) (JR. Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. Gut 2016;65:330-39).

TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO AL SISTEMA INMUNE Tiene que ver con **funciones inmunes** para defender al cuerpo **contra infecciones y extensión de tumores**. Consiste de **tejido conectivo formado de fibras reticulares, con diversos tipos de leucocitos, principalmente linfocitos** mezclados en la red de tejido, a través de la cual pasa la linfa. El tejido linfoide puede ser estructuralmente **bien organizado como nodos linfáticos** o puede consistir de **folículos linfoides organizados laxamente** conocido como **tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)**. **Regiones del tejido linfoide que están densamente empaquetadas con linfocitos** se conocen como **folículos linfoides**. El SNC también tiene **vasos linfáticos**. En la búsqueda para puertas de c. T para salida y entrada de las meninges se descubrió **vasos linfáticos funcionales** en el recubrimiento de senos de duramadre, anatómicamente integrados en la membrana que rodea el cerebro (J. Kipnis. The Seventh sense. Sci Am August 2018;319:28-35).

TOLL LIKE RECEPTORES (TLRS) Proteínas que juegan papel clave en el sistema inmune innato. Expresadas en células como macrófagos y células dendríticas que reconocen moléculas conservadas estructuralmente derivadas de microbios. Una vez que los microbios han alcanzado las barreras físicas como la mucosa del tracto intestinal, son reconocidos por TLRs, los que activan las respuestas celulares inmunes. La habilidad del sistema inmune de reconocer moléculas que son ampliamente compartidas por patógenos es en parte debida a la presencia de TLRs, expresados sobre las membranas de leucocitos incluyendo células dendríticas, macrófagos, c. NK, c. de la inmunidad adaptativa (linfocitos T y B) y c. no inmunes. Lugo de la activación, TLRs reclutan proteínas adaptadoras (proteínas que median otras interacciones proteína-proteína) dentro del citosol de c. inmunes a fin de propagar vía de transducción de la señal inducida por antígeno. Estas proteínas reclutadas son responsables por la subsecuente activación de otras proteínas aguas abajo, incluyendo protein kinasas (IKKi, IRAK1, IRAK4, and TBK1) que amplifican más la señal y finalmente llevan a upregulación o supresión de genes que orquestan respuestas inflamatorias y otros eventos transcripcionales. Algunos de estos eventos llevan a producción de CK, proliferación y supervivencia mientras otros llevan a una mayor inmunidad adaptativa. Si el ligando es un factor bacteriano, el patógeno podría ser fagocitado y digerido, y sus antígenos ser presentados a células T CD4+. En el caso de un factor viral, la c. infectada puede apagar su síntesis de proteínas y seguir muerte celular programada (apoptosis). C. Inmunes que han detectado un virus pueden liberar factores antivirales como interferones. TLRs han mostrado ser enlace importante entre inmunidad innata y adaptativa por su presencia en c. dendríticas. Tipos de algunos TLR y los antígenos que reconoce: TLR 1 y lipoproteína bacteriana y peptidoglicanos; TLR 2 y péptidoglicanos bacterianos; TLR 3 y ARN doble cadena; TLR 4 y lipopolisacáridos; TLR 5 y flagelina bacteriana. La señalización TLR se divide en dos diferentes vías de señalización, la vía MyD88-dependent y la vía TRIF-dependent.

TOLL LIKE RECEPTOR 4 Proteína que en humanos está codificada por el gen *TLR4*. Es una proteína transmembrana, miembro de la familia TLR que pertenece a la familia de receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Su activación lleva a una vía de señalización intracelular NF- κ B y producción de CK inflamatorias responsable de activar el sistema inmune innato. Es bien conocido por **reconocer el lipopolisacárido (LPS)**, componente presente en muchas bacterias Gram-negativas (Ej. Neisseria spp.) y seleccionadas bacterias Gram-positivas. Sus ligandos también incluyen varias proteínas virales, polisacárido, y una variedad de proteínas endógenas como lipoproteína de baja densidad, beta defensinas y proteínas heat shock.

TOLL LIKE RECEPTOR 5 (TLR5) Proteína en humanos codificada por el gen *TLR5*. Miembro de la familia de toll like receptor (TLR). TLR5 **reconoce la flagelina bacteriana** de las bacterias invasoras móviles. Está involucrada en el comienzo de muchas enfermedades como la Enf. Inflamatoria Intestinal (IBD).

TOLERANCIA ORAL Es definida clásicamente como la **supresión de respuesta inmune a antígenos que se han administrado previamente por ruta oral**. Múltiples mecanismos de tolerancia son inducidos por antígenos orales. **Bajas dosis favorecen supresión activa**, mientras **altas dosis favorecen**

anergia/delección clonal. La piel, el TGI son colonizados con ecosistema de microorganismos que se refieren como **microbiota**. Aunque en mamíferos una serie de mecanismos de defensa existen para mantener el microbiota a distancia segura, incluyendo constante muestreo y presentación de antígenos microbianos por c. dendríticas locales, la **mayoría de organismos no reaccionan contra microorganismos comensales y toleran su presencia. Sin embargo, se montan reacciones a microorganismos patógenos y microbios que rompen las barreras fisiológicas. Tolerancia inmune mucosal periférica**, en particular mediada por c. **T reg** y **APCs tolerogénicas** se cree es responsable de este fenómeno. En particular, c. **dendríticas** especializadas CD103+ en intestino que producen **TGF-β** y **ácido retinoico** eficientemente **promueven la diferenciación de c. T reg** en el **tejido linfoide intestinal. Células Foxp3- TR1 que producen IL-10 son abundantes en la mucosa.** La ruptura de esta tolerancia se cree subyace a la **patogénesis de enfermedades inflamatorias como IBD.**

TRANSPLANTE FECAL La introducción de bacterias intestinales de un donante sano a un paciente , a través de transferencia de una infusión de muestra fecal vía sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal, enema rectal o por el canal de biopsia de un colonoscopia (JR Marchesi. *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier.* Gut. 2016;65:330-39).

TRIGLICÉRIDO (TG) (*triacylglycerol o triacylglyceride*) Es un éster derivado del glicerol y tres ácidos grasos. TGs son los principales constituyentes de la grasa corporal en humanos y otros animales. Están también presentes en sangre para permitir la transferencia bidireccional de grasa adiposa y glucosa sanguínea del hígado, y son el principal componente de aceites en piel humana. Hay muchos tipos de TGs la principal división es de saturados e insaturados. Las grasas **saturadas** son saturadas con hidrógeno – todos los lugares disponibles donde átomos de hidrógeno pueden ser enlazados a átomos de carbono son ocupados. Estos tienen alto punto de fusión y son más probablemente sólidos a temperatura ambiente. Las grasas insaturadas tienen dobles enlaces entre algunos de los átomos de carbono, reduciendo el número de lugares donde los átomos de hidrógeno pueden enlazar a átomos de carbono. Estos tienen punto de fusión más bajo y están más probablemente líquidos a temperatura ambiente. En el intestino, luego de la secreción de lipasas y bilis, los TGs se separan en monoacilglicerol y ácidos grasos libres en un proceso llamado lipólisis. Luego se mueven al epitelio intestinal para su absorción. Los TGs son resintetizados en los enterocitos a partir de sus fragmentos y empacados juntos con colesterol y proteínas para formar quilomicrones. Estos son excretados de las células y recogidos por el sistema linfático y transportados a grandes vasos cerca del corazón antes de ser mezclados en la sangre. Diversos tejidos pueden capturar los quilomicrones, liberar los TGs para ser usados como fuente de energía. Las células hepáticas pueden sintetizar y guardar TGs. Cuando el cuerpo requiere ácidos grasos como fuente de energía, el glucagón señala la degradación de TGs por lipasa sensible a la hormona para liberar ácidos grasos. TGs no pueden pasar a través de las membranas celulares libremente. Enzimas especiales de las paredes de los vasos sanguíneos las lipoproteína lipasas deben degradar los TGs en ácidos grasos libres y glicerol. Los ácidos grasos pueden ser captados por las células vía el transportador de ácidos grasos. Los TGs como componentes mayores, de VLDL y quilomicrones, juegan importante rol en el metabolismo como fuente de energía y transportadores de la grasa de la dieta. TGs contienen más del doble de energía que los carbohidratos (aprox. 9 kcal/g vs. 4 kcal/g). En el cuerpo humano altos niveles de TGs en sangre han sido enlazados a aterosclerosis y por extensión al riesgo cardíaco y ACV. El riesgo puede ser parcialmente explicado por fuerte relación inversa entre nivel de TGs y nivel de colesterol de HDL.

TRIMETILAMINA (TMA) In humans, it is synthesized exclusively by gut microbiota from dietary nutrients such as choline and carnitine.

TRIMETILAMINA-N-OXIDE (TMAO) Es un producto de oxidación de trietilamina, un metabolito común en animales. The concentration of TMAO in the blood increases after consuming foods containing carnitine or lecithin (fosfatidilcolina) if the bacteria that convert those substances to TMAO are present in the gut. High concentrations of carnitine are found in red meat, some energy drinks, and some dietary

supplements; lecithin is found in soy, eggs, as an ingredient in processed food and is sold as a dietary supplement. Some types of normal gut bacteria (e.g. species of Acinetobacter) in the human microbiome convert dietary carnitine to TMAO. TMAO alters cholesterol metabolism in the intestines, in the liver, and in artery walls. In the presence of TMAO, there is increased deposition of cholesterol in, and decreased removal of cholesterol from peripheral cells such as those in artery walls.[9]

TROMBOXANO Es un miembro de la familia de lípidos eicosanoides. Los dos principales son tromboxano A₂ y tromboxano B₂. Tromboxano lleva su nombre por su rol en formación del coágulo (trombosis). La sintasa del tromboxano A, una enzima encontrada en plaquetas convierte la prostaglandina H₂ derivada del ácido araquidónico, a tromboxano. Tromboxano actúa por enlazar a cualquier receptor para tromboxano, receptores acoplados a proteína G. Tromboxano es un vasoconstrictor y potente agente hipertensivo y facilita la agregación plaquetaria. . Es un balance homeostático en la circulación con prostaciclina **un compuesto relacionado**. El mecanismo de secreción de tromboxano de las plaquetas no está claro. Actúan en la formación de coágulos en la sangre y reducen el flujo sanguíneo en el sitio del coágulo. **Si la cubierta de una placa vulnerable se horada o rompe**, como cuando en el IM, las plaquetas se pegan al endotelio dañado del vaso y a cada uno en segundo y se forma un tapón. Estas plaquetas pegajosas "*Sticky platelets*" secretan diversos químicos, incluyendo tromboxano A₂ estimula vasoconstricción, reduciendo flujo sanguíneo al sitio.

TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF). Factor de necrosis tumoral alfa, TNF α , caquexina, o caquectina es una proteína de señalización celular (CK) implicada en **inflamación sistémica** y una de las CK que hacen la **reacción de la fase aguda**. Es producida principalmente por **macrófagos activados** aunque puede ser producida por otros tipos de células como **linfocitos CD4+**, **natural killer**, **neutrófilos**, **mastocitos**, **eosinófilos** y **neuronas**. El rol primario de TNF es la **regulación de células inmunes**. TNF siendo un pirógeno endógeno, es capaz de **inducir fiebre**, **muerte celular apoptótica**, **caquexia**, **inflamación**, **inhibir tumorigénesis**, y **replicación viral** y **responder a sepsis vía células que producen IL1 y IL6**. **Disregulación de TNF** ha sido implicada en una **serie de enfermedades AD, cáncer, depresión mayor, psoriasis e IBD**.

UNIDAD TAXONÓMICA OPERATIVA Una definición usada para clasificar grupos de organismos estrechamente relacionados. Las secuencias de ADN pueden ser agrupadas de acuerdo a su similitud de una a otra, y unidades taxonómicas operativas se definen en base al umbral de similitud (97%) establecido por el investigador. AM Valdés, J Walter, E Segal, TD Spector. *Role of the gut microbiota in nutrition and health*. BMJ 2018;361: k2179.

UNIONES ESTRECHAS (TIGHT JUNCTIONS) Conocidas también como *zonula occludens* son complejos de unión de multiproteínas cuya función general es evitar la pérdida de solutos transportados y agua y sellar la vía paracelular. Sellan células epiteliales adyacentes en una banda estrecha justo debajo de su superficie apical. Limitan el paso de moléculas e iones a través del espacio entre células. Consisten de una red de claudinas y otras proteínas. Uniones estrechas pueden servir también como vías de salida por formar canales selectivos para cationes, aniones o agua.

XENOBIÓTICO Es a chemical substance found within an organism that is not naturally produced or expected to be present within the organism.

ZONULINA Es una proteína que **modula la permeabilidad de uniones estrechas** entre células epiteliales del TGI. Su **up-regulation en individuos genéticamente susceptibles** conduce a **enfermedades autoinmunes**. Las funciones primarias del TGI han sido tradicionalmente percibidas estar limitadas a la digestión y absorción de nutrientes y a la homeostasis de electrolitos y agua. Un más atento análisis del arreglo anatómico y funcional del TGI, sin embargo, sugiere que **la otra función extremadamente importante de este órgano es su habilidad para regular el tráfico de macromoléculas entre el**

ambiente y el hospedero a través de un mecanismo de barrera. Junto con el **tejido linfoide asociado al intestino** y la red neuroendocrina, la barrera del epitelio intestinal, con sus uniones estrechas, controla el equilibrio entre tolerancia e inmunidad a antígenos extraños. La zonulina es el único modulador fisiológico de las uniones estrechas descrito hasta ahora que está implicado en el tráfico de macromoléculas y por tanto, en el balance de la respuesta tolerancia/inmunidad. Cuando la vía finamente ajustada de zonulina se **desarregla en individuos genéticamente susceptibles, pueden ocurrir alteraciones intestinales y extraintestinales autoinmunes, inflamatorias, y neoplásicas**. Este nuevo paradigma subvierte teorías tradicionales que subyacen a las hipótesis de estas enfermedades y sugiere que **estos procesos puedan pararse si el inter-juego entre genes y disparadores ambientales se previene por reestablecer la función de la barrera intestinal dependiente de la zonulina**. Esta revisión se ofrece a tiempo dado el interés en aumento en el rol de un "leaky gut" en la patogénesis de varias condiciones patológicas que atacan intestino y órganos extraintestinales. A. Fasano. *Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer*. *Physiol Rev.* 2011;91:151-75.

El paradigma clásico de patogénesis inflamatoria involucra un **makeup genético** específico y exposición a **disparadores ambientales** que han sido retados recientemente por la adición de un tercer elemento, la **pérdida de la función de barrera intestinal**. **Predisposición genética, mala comunicación entre inmunidad adaptativa e innata, exposición a disparadores ambientales, y pérdida de la función de barrera intestinal secundaria a la activación de vía de zonulina por disparadores ambientales derivados de la dieta o cambios en el microbiota intestinal**, todos parecen ser **ingredientes claves** involucrados en la **patogenia de la inflamación, autoinmunidad y cáncer**. Esta nueva teoría implica que una vez que el proceso patológico es activado, no es auto-mantenido. Más bien **puede ser modulado o aún revertido** por prevenir el continuo inter juego entre genes y el ambiente. Ya que la **disfunción de las uniones estrechas dependientes de zonulina permite tales interacciones, nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a reestablecer la función de barrera intestinal por down regular la vía de zonulina** ofrece enfoques innovadores y no completamente explorados para el manejo de estas enfermedades crónicas debilitantes (A. Fasano. *Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases*. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1258: 25–33).

Ximena Páez
Profesora Titular
Lab. Fisiología de la Conducta
Facultad de Medicina
Universidad de los Andes
pacap@ula.ve
20//04/2019.