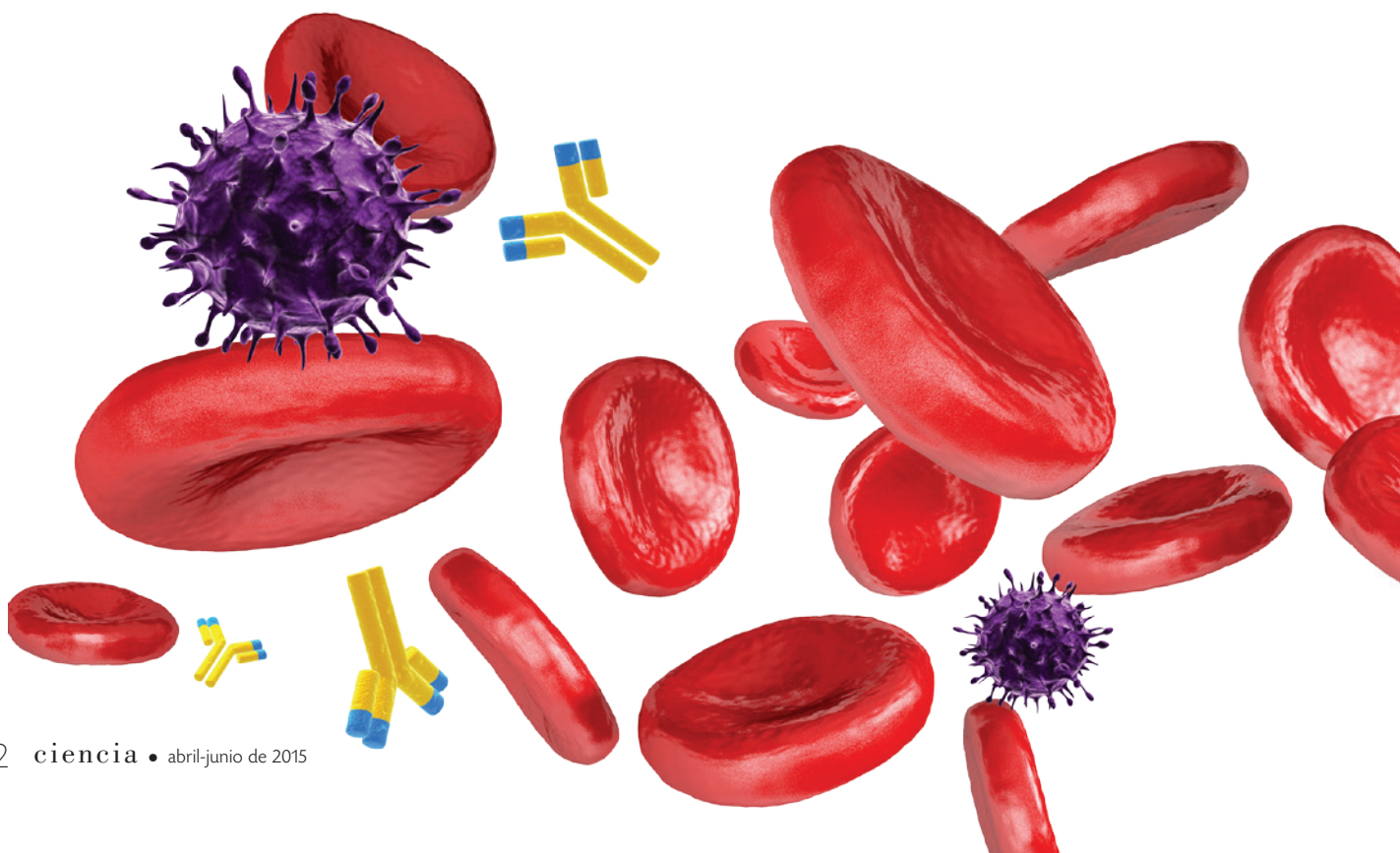




¿Qué ocurre cuando el sistema inmune no funciona adecuadamente?

La alergia es la respuesta, usualmente exagerada o diferente, contra sustancias que normalmente son inocuas. La autoinmunidad se refiere al daño que el sistema inmunitario causa a las células y a los tejidos propios. En ambos grupos de padecimientos la respuesta inmunitaria tiene un papel central. Los mecanismos que desencadenan dichas enfermedades se comprenden poco, por lo que no se cuenta todavía con terapias específicas y eficaces para combatirlos. Del producto de los trabajos de investigación han surgido nuevas propuestas terapéuticas que seguramente mejorarán el panorama, a veces un tanto desalentador, para hacer frente a estos padecimientos crónicos. Quizá en algunos años podamos contar con medicamentos que realmente curen la enfermedad, en lugar de tratamientos orientados a combatir los síntomas.



Desde que se empezó a estudiar el sistema inmune, siempre se ha visto como un sistema encargado de defendernos de los gérmenes. Sin embargo, ya en el inicio del estudio de los mecanismos de respuesta surgieron evidencias de que los mismos elementos que nos protegen, bajo ciertas circunstancias también pueden causar daño. Así, la inmunidad también tiene “su lado oscuro”, que está representado por las enfermedades alérgicas y la autoinmunidad.

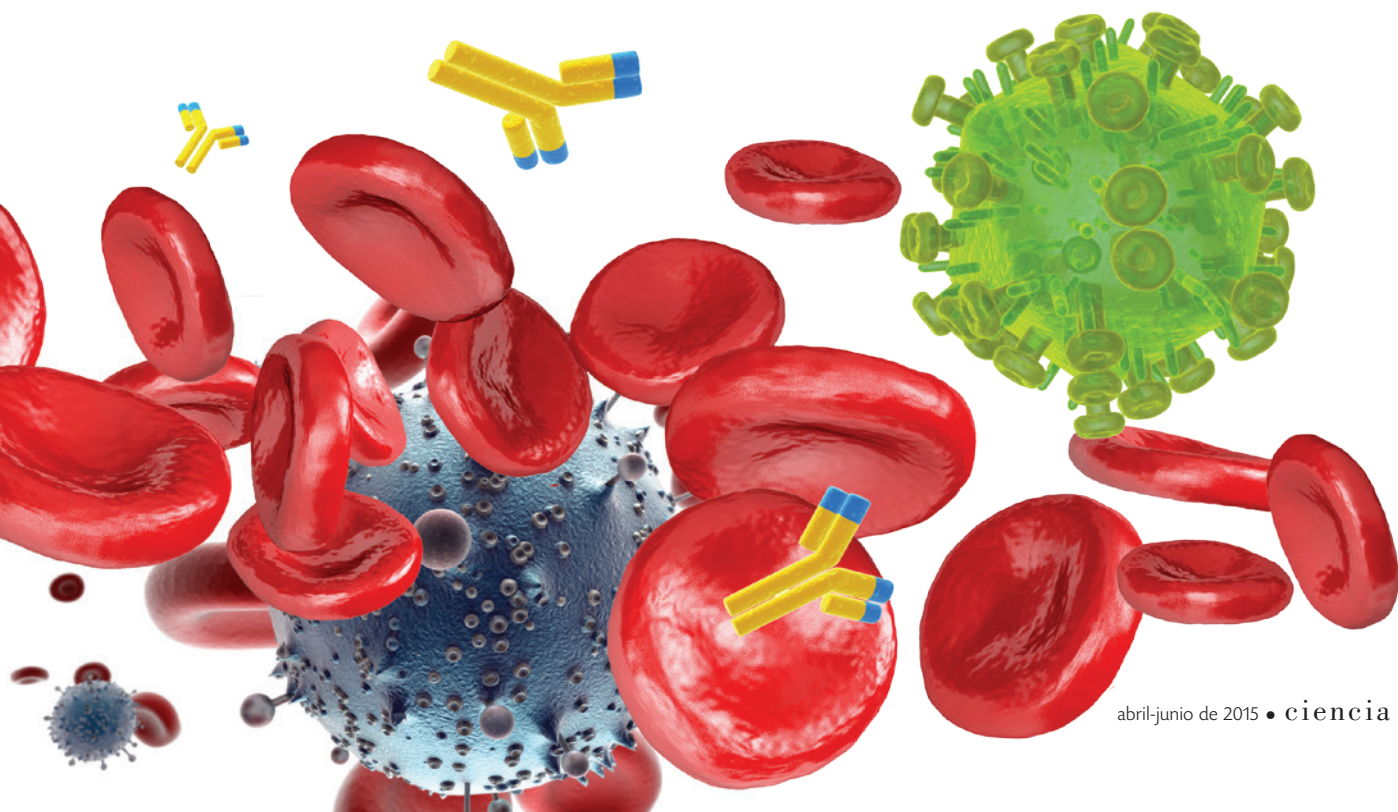
Enfermedades alérgicas

El término “alergia” proviene del griego *állos*, otro, y *érgon*, obra, reacción; su etimología nos indica que se refiere a una sobre-reacción del sistema inmunitario ante un agente extraño. Al tratarse de una reacción exacerbada, también se le ha llamado hipersensibilidad. Pero como no siempre se trata de respuestas excesivas, podemos decir que la alergia es más bien una manera distinta de responder a un estímulo determinado. Aunque existen diversas formas de hipersensibilidad, aquí nos vamos a referir a una en particular que es más acorde con el uso que el común de las personas dan al término “alergia”.

El fenómeno de la inmunidad se basa en la extraordinaria capacidad que tiene el sistema inmunitario para distinguir lo que es propio de lo que es no propio;

es decir, lo extraño o ajeno. Por ejemplo, mis tejidos, mis células y las moléculas que los conforman son propios; todo lo que no esté incluido en ese universo es no propio. Los gérmenes, patógenos o no, son extraños, al igual que las moléculas de otros organismos, e incluso las de organismos de mi misma especie. Las moléculas de las cuales me alimento, ya sean de origen vegetal o animal, son extrañas. Por lo tanto, es natural que todas las moléculas que me son extrañas, o no propias, puedan generar una respuesta inmunitaria. Los individuos que tengan un sistema inmunitario competente pueden responder produciendo anticuerpos contra las sustancias extrañas enumeradas; sin embargo, como respuesta a los mismos estímulos, una fracción de esas personas también producirán anticuerpos de una clase diferente. Quienes no padecen alergia responderán con anticuerpos de las clases IgM, IgG e IgA (este último muy abundante en las secreciones). En contraste, las personas alérgicas van a responder con la producción de anticuerpos de la clase IgE.

Los IgE constituyen un grupo de proteínas que en circunstancias normales son muy escasas en la sangre, pero su concentración puede elevarse en todos los individuos sanos cuando son infestados por parásitos, particularmente gusanos planos o redondos como *Taenia solium* (solitaria) o *Ascaris lumbricoides* (lombrices). En esos casos, los IgE desempeñan un papel protector pues ayudan a inducir inflamación en los sitios en los



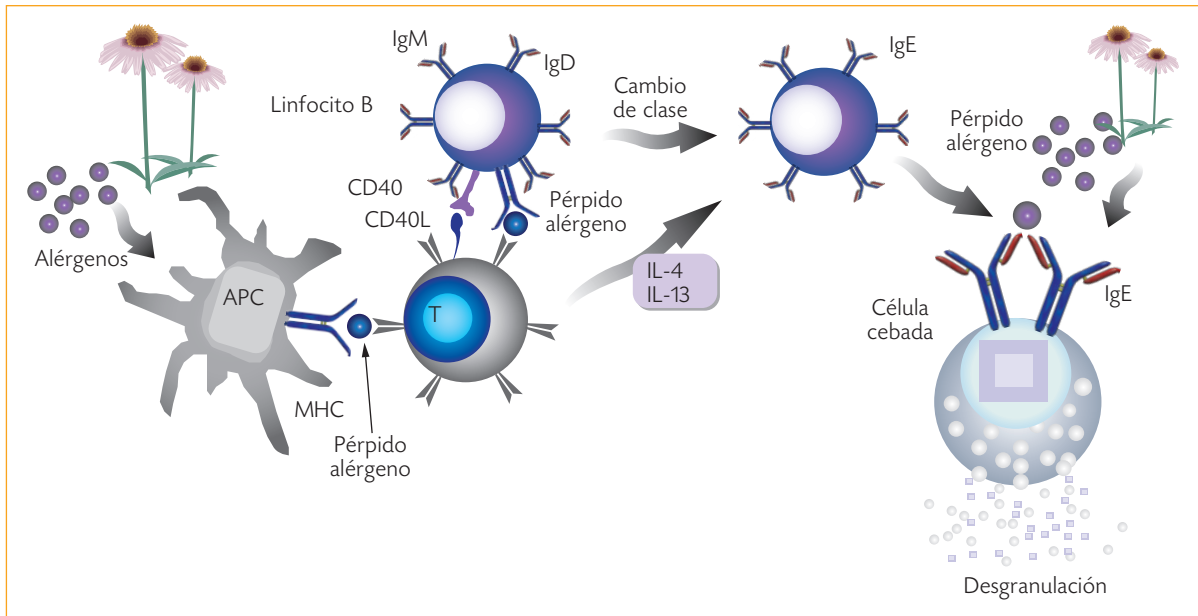


Figura 1.

que se alojan dichos parásitos y contribuyen a su expulsión. Otros estímulos extraños pueden inducir en las personas alérgicas la producción de anticuerpos de la clase IgE. Ejemplos de esos estímulos son: la materia fecal de un tipo particular de ácaros que habita en nuestros colchones; las esporas de algunos hongos que se desarrollan en las áreas húmedas, poco iluminadas y poco ventiladas de nuestras casas; algunos alimentos, como los cacahuates y el huevo; ciertos productos de origen marino; y las esporas de muchos tipos de plantas, entre muchos otros. Es importante hacer notar que en muchos casos tales antígenos, a los que en adelante llamaremos *alérgenos*, son inocuos y no representan un riesgo para las personas que no son alérgicas.

La proteína IgE tiene la propiedad de unirse fuertemente a la membrana plasmática de un tipo muy particular de células, las células cebadas. También llamadas mastocitos (anglicismo que proviene del término *mast cells*), las cebadas son células que se originan en la médula ósea de los individuos y se distribuyen a los tejidos a través de la sangre. Estas células son particularmente abundantes en las mucosas respiratoria y digestiva. Otro tipo de células a las que también puede unirse la IgE con gran eficiencia son los basófilos. Tanto las células cebadas como los basófilos contienen una gran cantidad de gránulos ricos en histamina y otras

sustancias que inducen inflamación. De esta forma, la respuesta inmunitaria de las personas alérgicas contra esos alérgenos es producir anticuerpos de clase IgE. Estos anticuerpos se unen y “decoran” la superficie tanto de las células cebadas, como de los basófilos. Cuando los alérgenos entran nuevamente al organismo se acoplan a la proteína IgE que ya está unida a la superficie de las células cebadas y de los basófilos; esto dispara en unos cuantos minutos la descarga del contenido de los gránulos de dichas células, un proceso conocido como desgranulación. La histamina y otras sustancias van a ejercer su acción iniciando un proceso de inflamación local (cuando el estímulo ocurre en las mucosas) o sistémico (si el alérgeno alcanza el torrente circulatorio, por la desgranulación de los basófilos).

La histamina es una sustancia que se produce por descarboxilación (eliminación de un grupo carboxilo) del aminoácido histidina. Actúa sobre las células del músculo liso de los bronquios y del intestino; en las primeras provoca que disminuya su diámetro y con ello el flujo de aire (broncoconstricción), y en las segundas hace que aumenten los movimientos peristálticos (lo que contribuye a la expulsión de los gusanos). También ejerce su acción sobre las células del endotelio de los vasos sanguíneos provocando su dilatación y por lo tanto el aumento de la permeabilidad, lo que a su

vez permite la llegada de un mayor flujo sanguíneo a la zona afectada y la salida de líquido y glóbulos blancos del torrente circulatorio hacia los tejidos afectados, produciendo hinchazón o edema. En conjunto, esto conduce a una típica respuesta inflamatoria con las características de enrojecimiento, calor, hinchazón, comezón, etcétera, en las zonas afectadas.

De forma muy esquemática podemos decir entonces que las personas que producen anticuerpos de la clase IgE en respuesta a los alérgenos, al ser nuevamente expuestas a los mismos tendrán una reacción alérgica. Esto, que es una verdad de Perogrullo (tan evidente que resulta trivial), puede originar problemas con alérgenos que son distribuidos vía aérea como los pólenes, las esporas o la materia fecal de los ácaros (*Dermatophagoides sp.*), que van desde reacciones relativamente leves (aunque muy molestas) como la rinitis alérgica, hasta fenómenos mucho más graves como el asma, que llegan a poner en riesgo la vida. Cuando los alérgenos tienen contacto con la piel pueden inducir dermatitis alérgica (caracterizada por inflamación, piel seca, formación de ampollas, comezón, etc.); si alcanzan el torrente circulatorio pueden causar un choque anafiláctico, como a veces sucede con algunos medicamentos (por ejemplo, la penicilina). El choque anafiláctico es una reacción alérgica muy grave cuyas manifestaciones se dan en todo el organismo, pero el tracto respiratorio es el más afectado: hay dificultad para respirar, lo que puede llevar a la muerte si la persona no es atendida de inmediato. Entre los alérgenos comunes que afectan a la población susceptible están los venenos de insectos, particularmente el de abeja, por lo que este tipo de emergencias se presentan con mayor frecuencia en los meses cálidos, durante la polinización que realizan estos insectos. Es por ello que se recomienda extremar precauciones con esa población.

Cabe preguntarse por qué algunas personas desarrollan alergia y otras no. La respuesta no es nada sencilla y quizá lo más honesto sería decir que no lo sabemos. Existen evidencias claras del origen genético de algunas alergias; esto es, los padres alérgicos tienen hijos alérgicos. Sin embargo, no se ha encontrado ningún gen que por sí solo condicione la alergia. La penetrancia de los genes que se han relacionado con alergias (proporción de individuos alérgicos con respecto al

número de portadores de dichos genes) es reducida o incompleta. Es decir, hay individuos que tienen un gen de susceptibilidad pero no presentan la enfermedad. Asimismo, los datos epidemiológicos de las últimas décadas han mostrado que el número de pacientes que sufren de alergias se ha incrementado de manera muy significativa. Las explicaciones para dicho incremento también son muy variadas y ninguna de ellas, por sí sola, explica completamente el fenómeno. Entre las más mencionadas están una mayor exposición a la contaminación; la mejoría en las condiciones de higiene (que si bien ha disminuido la frecuencia de muchas enfermedades infecciosas no letales, podría incrementar la susceptibilidad al desarrollo de alergias); cambios en la dieta, etcétera. Para complicar más el panorama, no todos los individuos alérgicos presentan niveles más altos de la proteína IgE, ni el mero incremento de ésta predispone necesariamente a la alergia, como ocurre con las personas infestadas por gusanos parásitos.

Del entendimiento de esta patología se podrían derivar algunas recomendaciones muy generales para los pacientes alérgicos, que obviamente deben ser supervisadas por profesionales de la salud para que su implementación sea certera. La primera sería evitar, siempre que sea posible, la exposición de la persona susceptible a los alérgenos. Una vez establecida la alergia, es necesario usar medicamentos para prevenir que la IgE se una a las células cebadas y a los basófilos, también medicamentos que interfieran con la desgranulación de estas células y medicamentos que bloqueen los efectos de las sustancias activas de los gránulos de las mismas células (los antihistamínicos son los que más se utilizan). Es importante enfatizar que ninguna de estas estrategias terapéuticas cura la enfermedad, sólo previenen la aparición de los síntomas o disminuyen su intensidad; por ello el control ambiental para reducir o eliminar la exposición a los alérgenos seguirá siendo prioritario.

Tabla 1. Algunos ejemplos de reacciones alérgicas medidas por la IgE

Generalizadas	Anafilaxia
Respiratorias	Rinitis, conjuntivitis, asma
Cutáneas	Dermatitis tóxica, urticaria, angio edema
Gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal



Enfermedades autoinmunes

Hablamos de una enfermedad autoinmune cuando el sistema inmunitario ataca a sus propias células o a sus propias moléculas. Como ya se mencionó, en circunstancias normales el sistema inmunitario se encarga de atacar a todas las moléculas que son extrañas al organismo, sin tocar las propias. Para entender cómo se origina el proceso de un padecimiento autoinmune primero necesitamos saber cómo el sistema inmunitario logra discriminar entre lo propio y lo extraño, para luego analizar por qué, bajo ciertas circunstancias, puede atacar lo propio.

Las células del sistema inmunitario se originan en los órganos linfoides primarios (médula ósea y timo). En la médula ósea se generan los linfocitos B, que son los precursores de las células productoras de anticuerpos, mientras que en el timo se originan los linfocitos T, que producen citocinas y pueden eliminar células infectadas con patógenos intracelulares. Tanto los linfocitos B como los T tienen una gran diversidad de receptores que les permiten reconocer y reaccionar contra millones de antígenos (un linfocito para cada antígeno). La gran diversidad de receptores se origina por recombinación genética, un proceso de “edición” del material genético para generar un receptor específico. Este proceso es aleatorio, lo que significa que algu-

nas de las células que se están originando en la médula ósea y el timo pueden reconocer y reaccionar contra moléculas propias. La maduración lleva implícita una selección muy rigurosa para permitir que las células que reconocen antígenos extraños puedan completar esa etapa, mientras que las células que reconocen antígenos propios se descartan; éstas últimas se denominan autorreactivas. De esta forma, en general, todas las células autorreactivas se suprimen, lo que implica su eliminación física o funcional; en este último caso las células no se eliminan, pero no se permite su activación, quedan en un estado que se denomina anergia, término que significa “incapacidad de responder”. Al proceso de selección negativa de las células inmaduras se le conoce como tolerancia central, es decir, que al no haber células que reconozcan nuestros propios antígenos, nos volvemos tolerantes a nuestras propias moléculas.

No obstante lo riguroso del proceso de selección, no es perfecto y algunas células autorreactivas logran escapar de este control y completar su maduración; por lo tanto, se requiere de mecanismos que supriman su actividad. Los mecanismos para controlar a estas células maduras son muy diversos; al proceso se le conoce como “tolerancia periférica”, ya que ocurre fuera de los órganos linfoides primarios y para distinguirlo de la tolerancia central. Los mecanismos de tolerancia periférica pueden actuar en diversas etapas del proceso de activación y varios de ellos participan de forma conjunta con el fin de conseguir un control más eficiente de las células autorreactivas, que son potencialmente peligrosas. Cuando se activa alguna de estas células que reconocen antígenos propios decimos que hubo ruptura de la tolerancia y, en consecuencia, autoinmunidad.

Para completar exitosamente su activación los linfocitos maduros requieren de una serie de señales, ya que el reconocimiento del antígeno es insuficiente. Por ejemplo, para activar a los linfocitos B se requiere que el antígeno forme puentes con varios receptores para él mismo, entrecruzándolos; entre más receptores hayan sido entrecruzados, más eficiente será la activación de las células B y menos dependiente de la ayuda de los linfocitos T cooperadores. No obstante, en la naturaleza son pocos los antígenos que tienen esta propiedad, por lo tanto para la mayoría de los antígenos se necesita

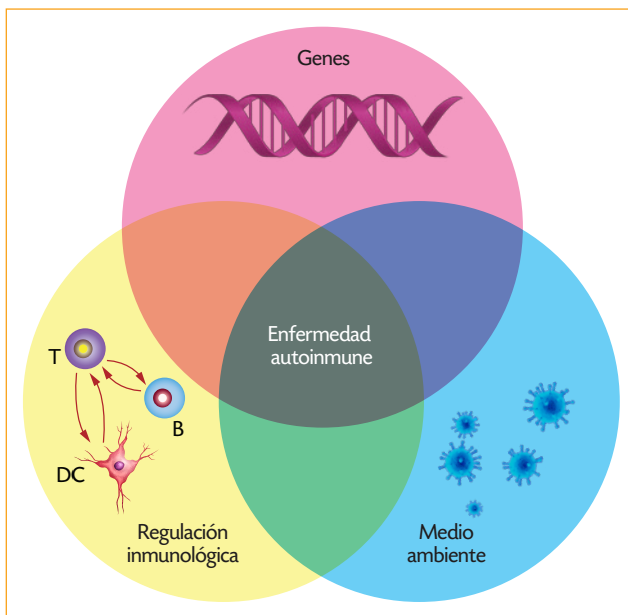


Figura 2.

de la ayuda de las células T cooperadoras. Si un linfocito B es estimulado por alguno de estos antígenos con baja eficiencia para formar puentes con varios receptores y no recibe la ayuda de un linfocito T cooperador, no completará su ciclo de activación. No sólo eso, esta célula puede quedar anérgica y más adelante no podrá ser estimulada. Así, un mecanismo de control periférico es la falta de cooperación para completar el ciclo de activación. Aun cuando existan células B autorreactivas, si no hay células T cooperadoras que reconozcan al mismo antígeno no se completará la activación.

A diferencia de los linfocitos B, las células T no pueden reconocer a los antígenos en su forma nativa, éstos tienen que ser parcialmente degradados para originar los fragmentos que serán colocados sobre la superficie de las moléculas de histocompatibilidad. A la degradación parcial y la colocación de los pedazos de antígeno sobre las moléculas de histocompatibilidad se les conoce como procesamiento y presentación del antígeno, respectivamente. Ambos procesos los llevan a cabo un tipo particular de células, las llamadas células presentadoras de antígeno. Prácticamente cualquier célula que exprese moléculas de histocompatibilidad sobre su membrana podría presentar antígeno. Empero, sólo las células presentadoras de antígeno “profesionales” pueden iniciar el proceso de activación de un linfocito T *naive* (células que nunca han tenido contacto con el antígeno). La diferencia radica en que las células presentadoras “profesionales” proporcionan una serie de señales de coestimulación para la adecuada activación del linfocito T. En concordancia con lo que ocurre con los linfocitos B, las células T que reconocen moléculas propias en ausencia de señales de coestimu-



Tabla 2. Ejemplos de algunas enfermedades autoinmunes humanas

Enfermedad	Tejido u órgano afectado
Anemia hemolítica	Eritrocitos
Artritis reumatoide	Tejido conjuntivo
Diabetes tipo I	Células beta del páncreas
Enfermedad de Addison	Glándulas adrenales
Enfermedad de Graves	Tiroides
Esclerosis múltiple	Cerebro y médula espinal
Escleroderma	Corazón, pulmón, riñón, intestino
Lupus eritematoso sistémico	Plaquetas y varios tejidos
Miastenia gravis	Sinapsis nervio-muscular
Psoriasis	Piel
Tiroiditis de Hashimoto	Tiroides

lación no completan su ciclo de activación y pueden quedar anérgicas e incluso ser eliminadas. Aquí conviene mencionar que las células presentadoras de antígeno “profesionales” están constituidas predominantemente por macrófagos, células dendríticas y linfocitos B activados. Aun cuando se han descrito otros tipos celulares con capacidad de contener el antígeno, la presentación más eficiente, y quizá la más significativa biológicamente hablando, es la ejercida por esos tres tipos celulares.

No todo está perdido cuando las células autorreactivas logran activarse. Existe un grupo particular de células conocidas como células reguladoras, cuya función, como su nombre lo indica, es regular o suprimir la actividad de las células activadas. Esta supresión puede ser “persuasiva”, mediante la secreción de proteínas solubles (citocinas) que disminuyen la actividad autorreactiva de las células, pero si la situación lo amerita puede llegar hasta la eliminación física. Las células supresoras mejor caracterizadas son las del linaje T y se denominan células T reguladoras. Estas células pueden originarse en el timo durante el desarrollo o bien en la periferia, a partir de células maduras estimuladas. Sea cual fuere su origen, estas células tienen la capacidad de secretar citocinas reguladoras como el factor de crecimiento transformante y la interleucina 10. Además, pueden expresar sobre su membrana moléculas que interactúan directamente con las células autorreactivas, “convenciéndolas” de que cesen su función. También pueden hacer que las células pre-



sentadoras de antígeno dejen de presentarlo. En una acción desesperada, pueden reprimir la acción de las células autorreactivas, eliminándolas; esto lo logran a través de moléculas que, por medio del factor de necrosis tumoral o del ligando de Fas, inducen el suicidio de esas células en un proceso conocido como apoptosis (la célula autorreactiva muere sin causar un daño significativo a las células de su entorno). Existen otros tipos celulares con funciones parecidas a las de las células T reguladoras, entre ellos los linfocitos B reguladores, las células dendríticas, las células NK y los macrófagos reguladores. Aunque su existencia y funciones están bien establecidas, su papel en el control de las enfermedades autoinmunes todavía es controversial. De la importancia de las células T reguladoras han dado cuenta algunos defectos genéticos, donde la disminución de la actividad de estas células tiene como consecuencia el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes.

Con todos estos controles, ¿cómo es posible que exista la autoinmunidad y por lo tanto las enfermedades autoinmunes? Como se mencionó anteriormente, el proceso de selección, a pesar de ser muy riguroso, no es infalible. Todas las personas sanas tienen células maduras autorreactivas en circulación. Estas células no se activan por las razones descritas en los párrafos previos; sin embargo, pueden ser activadas en circunstancias excepcionales. Al igual que en la alergia, los mecanismos precisos que disparan la autoinmunidad no se conocen, pero hay evidencias muy bien sustentadas de que la autoinmunidad puede dispararse por defectos genéticos. Existen grupos de genes que han sido vinculados con ciertas enfermedades autoinmunes; afortunadamente, también en este caso, la penetrancia es incompleta y el ser portador de cierto gen no implica que necesariamente se desarrollará una enfermedad autoinmune. Aquí los factores ambientales desempeñan un papel importante y muy particularmente algunas enfermedades infecciosas (sobre todo las de tipo crónico) están claramente asociadas con el desarrollo de ciertos padecimientos autoinmunes. Esta asociación se puede explicar por el hecho de que durante el proceso inflamatorio las células presentadoras de antígeno manifiestan una mayor capacidad para presentar antígenos (tanto extraños como propios) y, gracias al incremento de sus moléculas de coestimulación, pueden

activar linfocitos autorreactivos. Así, la inflamación proporciona un mayor número de células presentadoras que manifiestan el antígeno con mayor eficiencia. Pero si la inflamación es crónica, se incrementan las posibilidades de activar “por accidente” células autorreactivas. Además, algunos microorganismos van más allá y presentan antígenos muy parecidos a moléculas propias; de esta manera, al iniciarse la respuesta en contra de estos agentes infecciosos, parte de la respuesta atacará de forma cruzada células y moléculas propias (fenómeno conocido como mimetismo molecular).

Las hormonas parecen desempeñar un papel central en el desarrollo de ciertas enfermedades autoinmunes, ya que algunas de ellas se presentan predominantemente en la población femenina. Además del papel de las hormonas, el género va implícito en esta mayor susceptibilidad, ya que varias moléculas implicadas en el desarrollo de enfermedades autoinmunes están codificadas en el cromosoma X.

Existe un gran número de enfermedades autoinmunes y éstas pueden desarrollarse en cualquier parte del organismo. Algunas están restringidas a ciertos órganos y tejidos, mientras que otras se pueden presentar de forma generalizada. En la autoinmunidad restringida a un órgano o tejido podemos mencionar, por ejemplo, las enfermedades de la tiroides, como la de Graves y la de Hashimoto. En el primer caso se presenta una estimulación con producción excesiva de la hormona tiroidea, mientras que en el segundo lo que hay es una disminución. Ambas enfermedades son de naturaleza autoinmune pero, como se puede intuir, sus mecanismos son muy diferentes a pesar de estar implicado el mismo órgano. Otra enfermedad autoinmune muy común es la artritis reumatoide, en donde las células y las moléculas de la inmunidad atacan las articulaciones, induciendo en ellas una inflamación crónica y daño irreparable. Un ejemplo más es la esclerosis múltiple, donde el blanco de la respuesta son las células del cerebro y la médula espinal. Esta afección impide una adecuada comunicación con el sistema músculo-esquelético, provocando una inmovilización progresiva que puede llevar a la invalidez. En ninguno de estos ejemplos hay una etiología claramente implícita, aunque en algunos existen evidencias de un componente infeccioso. El ejemplo más común de la autoinmuni-

dad sistémica, en la cual diversos órganos y tejidos se ven afectados, es el lupus eritematoso sistémico: daña la piel, los vasos sanguíneos, los riñones, las articulaciones, etcétera. Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en las mujeres, en una proporción aproximada de nueve mujeres por cada hombre.

El tratamiento de las enfermedades autoinmunes es muy complejo, entre otras razones porque hay una gran variedad de ellas y por nuestra ignorancia de los mecanismos que disparan y mantienen la actividad de las células autorreactivas. Los tratamientos no atacan la causa del padecimiento, son usualmente sintomáticos e incluyen fármacos para disminuir la inflamación, mitigar el dolor y retrasar el daño. Puesto que el origen de la patología es la autorrespuesta de las células del sistema inmunitario, los tratamientos específicos se orientan a suprimir este sistema mediante fármacos inmunosupresores. El problema es que en general dichos tratamientos abaten toda la respuesta inmunitaria, haciendo que en los pacientes inmunosuprimidos aumente de manera muy significativa la susceptibilidad a las infecciones, aun aquellas que en personas sanas podrían ser controladas fácilmente (como las causadas por los gérmenes oportunistas). En la última década han aparecido tratamientos que disminuyen de forma más selectiva algunos componentes de la inmunidad, atacando sólo a un tipo de células (ya sea linfocitos B o T), neutralizando ciertas citocinas (por ejemplo, el factor de necrosis tumoral) o interfiriendo con la acción de ciertas moléculas (como CD28 y CTLA-4); sin embargo, todavía falta mucho camino por recorrer antes de contar con tratamientos que supriman la autorrespuesta, dejando intacta la inmunidad contra antígenos extraños.

Conclusiones

Alguien ha dicho que la alergia y la autoinmunidad son el precio que debemos pagar por tener un sistema inmunitario tan eficiente. Personalmente creo que nos falta información para poder entender, en un contexto evolutivo, el porqué de estas enfermedades. En el caso de la alergia se ha especulado que en realidad este tipo de respuesta podría estar implicada en la protección contra venenos de muchos organismos, llámense insectos, plantas, reptiles, etcétera. Existen evidencias

de que la IgE y las células que expresan receptores de alta afinidad para esos anticuerpos son esenciales en el desarrollo de respuestas protectoras contra algunos de estos venenos. El papel de la IgE y de las células cebadas es indiscutible en el caso de la protección contra la infestación por gusanos parásitos. Seguramente surgirán más datos en relación con el papel benéfico que pueden tener dichas respuestas. En el caso de la autoinmunidad, los autoanticuerpos parecen ser importantes en el reconocimiento y eliminación de células senescentes (envejecidas). De esta manera, el tener células autorreactivas no sólo no sería perjudicial, sino quizá hasta necesario para muchos eventos biológicos. Para recapitular, podríamos parafrasear el aforismo griego del oráculo de Delfos, “conócete a ti mismo”, en un contexto inmunitario: “conoce tus propios antígenos”.

Leopoldo Santos Argumedo es químico bacteriólogo parasitólogo por la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional. Tiene maestría y doctorado en inmunología por la ENCB. Realizó estancias posdoctorales en el Departamento de Inmunología del National Institute for Medical Research, Londres, Reino Unido, y en el Departamento de Inmunología del DNAX Research Institute, Palo Alto, California, Estados Unidos. Su área de interés es la biología de los linfocitos B y las inmunodeficiencias primarias. Es investigador del Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados, miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y del Sistema Nacional de Investigadores (nivel III).
lesantos@cinvestav.mx

Lecturas recomendadas

- LeBien, Sara (2007), *Nuestro sistema inmunitario. Una historia para niños con inmunodeficiencias primarias*, Immune Deficiency Foundation. Disponible en: <<http://www.aefat.es/docs/NuestroSistemaInmunitario.pdf>>. Consultado el 18 de febrero de 2015.
- Méndez de Inocencio, Julia I., José G. Huerta López, Joseph A. Bellanti, et al. (2008), *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos*, México, Médica Panamericana.
- Moreno Rodríguez, José (1996), *Respuesta inmune y mecanismos de autoinmunidad*, México, Limusa.
- Rojas Espinosa, Óscar (2006), *Inmunología (de memoria)*, 3a. ed., México, Médica Panamericana.