

DOI: <https://doi.org/10.52428/20756208.v18i45.1001>

Importancia de las implicaciones clínicas de los subgrupos de células T auxiliares en diversas patologías

Importance of the clinical implications of helper T cell subsets in various pathologies

 José Ángel Castro Duran¹

Filiación y grado académico

1Estudiante de la Universidad Privada del Valle. Santa Cruz, Bolivia. cdj6000318@est.univalle.edu.

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 27/08/2023

Revisado: 17/12/2023

Aceptado: 20/12/2023

Citar como

Castro Duran, J. Ángel. Importancia de las implicaciones clínicas de los subgrupos de células T Auxiliares en diversas patologías. Revista De Investigación E Información En Salud, 18(45). <https://doi.org/10.52428/20756208.v18i45.1001>

Correspondencia

José Ángel Castro Duran
cdj6000318@est.univalle.edu
+591 73606080

RESUMEN

Los linfocitos T auxiliares foliculares (TFH en la abreviatura en inglés) son un subgrupo predominante de linfocitos T CD4+ especializados en proporcionar ayuda a los linfocitos B en los centros germinales, siendo esenciales para generar respuestas de anticuerpos dependientes de linfocitos T. Los TFH periféricos (pTFH) son la contraparte de los TFH que se encuentran en la circulación sanguínea y comparten muchos aspectos fenotípicos y funcionales con los TFH.

Nuestra revisión se enfoca en los avances actuales de los pTFH, dentro el contexto de enfermedades virales agudas, además de los hallazgos recientes relacionados con la frecuencia y la función de los pTFH en la respuesta inmunológica contra estas infecciones; además de los posibles roles de los pTFH en la generación de respuestas de anticuerpos y la memoria inmunológica a largo plazo en el contexto de enfermedades virales y como estas puedan estar relacionadas con las vacunas y el impacto para ayudar contra la prevención y tratamiento de muchas enfermedades virales o autoinmunitarias que dañan al bienestar de la salud humana.

Palabras claves: Anticuerpos, antígenos, biomarcadores, linfocitos T, memoria inmunológica.

ABSTRACT

Follicular helper T cells (TFH) are a predominant subset of CD4+ T cells specialized in providing help to B cells in the germinal centers, being essential for generating T cell-dependent antibody responses. Peripheral TFH (pTFH) are the counterpart of TFH found in the blood circulation and share many phenotypic and functional aspects with TFH.

Our review focuses on the current advances of pTFHs, within the context of acute viral diseases, in addition to recent findings related to the frequency and function of pTFHs in the immune response against these infections; in addition to the possible roles of pTFH in the generation of antibody responses and long-term immunological memory in the context of viral diseases and how these may be related to vaccines and the impact to help against the prevention and treatment of many diseases. viral or autoimmune diseases that harm the well-being of human health.

Keywords: Antibodies, antigens, biomarkers, immune memory, T lymphocytes.

INTRODUCCION

Descubrir y comprender la inmunidad que reside en cada ser humano es una puerta hacia un poderoso escudo protector contra enfermedades; siendo que la inmunidad es la capacidad del organismo para defenderse contra agentes infecciosos y otros elementos extraños que puedan poner en peligro la salud, su importancia radica en salvaguardar la integridad y funcionamiento adecuado del cuerpo, manteniendo la homeostasis y protegiéndolo de amenazas externas; para lograr esta defensa efectiva, el sistema inmunitario se apoya en 2 tipos de inmunidad, entre los cuales se destacan la inmunidad innata y la adquirida (1).

Existen varios tipos de las células blancas implicadas en el proceso de inmunidad, como los neutrófilos, monocitos, basófilos, eosinófilos y linfocitos; sin embargo, son los linfocitos los protagonistas fundamentales del sistema inmunológico, estos en su gran mayoría, se generan y maduran en el tejido linfático, especialmente en los ganglios linfáticos y la médula ósea (1). Su función es brindar apoyo en la producción de anticuerpos por parte de las células B y también actúan como efectores en la inmunidad específica mediada por células de antígeno (CMI, cell mediated immunity) (2), esta es la inmunidad mediada por células T, que elimina infecciones intracelulares como virus y células anormales como neoplasias, además dependen de los complejos mayores de histocompatibilidad que presentan antígenos a las células T (2).

Las células T se encargan de eliminar células extrañas (rechazo del injerto) y participan en las respuestas autoinmunitarias celulares, así como en las reacciones alérgicas tipo IV a medicamentos y dermatitis de contacto (3). Otra función importante de las células T es activar las células inmunitarias innatas, como las células fagocíticas, para aumentar su eficacia en la eliminación de diversos tipos de patógenos, como los hongos (2). Estos linfocitos T se clasifican en función a su expresión del fenotipo, de los cuales se dividen en: T reguladores, T de memoria, T CD8 y T CD4; entonces las células T foliculares auxiliares (TFH) son un subtipo de los linfocitos T CD4 y estos son fundamentales en los centros germinales de los tejidos linfoides secundarios, desempeñando un papel crucial al ayudar a las células B en la producción de anticuerpos de alta afinidad (4).

Las células T CD4 naïve (virgen o inmadura), al activarse por el antígeno, pueden diferenciarse en distintos subtipos efectores; uno de ellos son las células T foliculares auxiliares (TFH); la diferenciación a TFH ocurre cuando las células T CD4 naïve comienzan a expresar el factor de transcripción BCL6 junto con niveles elevados del receptor tipo 5 de quimiocinas C-X-C o por su abreviatura “CXCR5” (4) (5). Esto les permite migrar y establecerse en los centros germinales de los ganglios linfáticos. Los linfocitos TFH residentes en los centros germinales (GC, germinal centers, en la abreviatura en inglés) de los ganglios linfáticos donde pueden identificarse mediante los marcadores para identificar a los linfocitos TFH siendo este una combinación de varias tipos etiquetas de superficie celular, como el receptor CCR7(CCR7), ligando de glicoproteína P-selectina-1(PSGL1) y el receptor tipo 5 de quimiocinas (CXCR5) o abreviado la combinación de estos 3 tipos de marcadores superficiales en “CCR7lo PSGL1lo CXCR5hi” siendo este el marcador para los linfocitos TFH en los GC, también aclarar que la etiqueta de hi y lo se la emplea como una abreviación para indicar los niveles relativos de expresión de las proteínas en la superficie celulares (4) (5) los TFH son necesarios para el mantenimiento de los GC; que son estructuras especializadas en los ganglios linfáticos donde se produce la diferenciación y la selección de las células B que producen anticuerpos específicos para el antígeno. Los linfocitos TFH proporcionan señales para la supervivencia y la proliferación de las células B, apoyan la diferenciación de las células B de memoria, el cambio de clase de isotipo de inmunoglobulinas (Ig) y la diferenciación de las células plasmáticas (4).

Los linfocitos TFH periféricos (pTFH) se han estudiado recientemente como biomarcadores para la inmunidad humoral de larga duración en enfermedades virales agudas, como la infección por dengue. Además, se ha demostrado que los niveles de pTFH se correlacionan con la producción de anticuerpos específicos para el antígeno y la protección contra la infección viral; por lo tanto, los pTFH pueden ser considerados como marcadores pronósticos para la inmunidad humoral en enfermedades virales agudas siendo estos los biomarcadores específicos para los TFH en citometría de flujo con la expresión de CXCR5 en la superficie celular de los linfocitos T (5); la citometría de flujo es una técnica que permite la identificación

y cuantificación de células individuales en una muestra, mediante la detección de marcadores de superficie celular específicos; en el caso de los linfocitos TFH, la expresión de “CXCR5” se utiliza como un marcador específico para identificar y cuantificar los linfocitos TFH en muestra de sangre periférica y poseer un enorme potencial contra diversas enfermedades (5).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica entre junio y noviembre del 2023 sobre la base de datos científicos de: Pubmed, Lecturio, UpToDate, scientific sports utilizando los descriptores: “Follicular helper T cells”, “TFH”, “helper T lymphocytes”, “TFH in viral diseases”, “TFH in autoimmune pathologies”, “CXCR5 TFH”, “viral expression by TFH”, “dengue fever”, “viral vaccines”, “TFH in rheumatoid

arthritis”, “CXCR3 Tfh”, “CXCR5 and CCR7”, “PSGL1” de los cuales los artículos seleccionados fueron revisados a texto completo para extraer la información relevante sobre el rol de los linfocitos TFH en enfermedades virales y autoinmunes.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los TFH cumplen funciones cruciales en la inmunidad de nuestro organismo, siendo las más destacables en enfermedades virales agudas, como biomarcadores en ciertas vacunas atenuadas basadas en proteínas o inactivas y aunque aún se especula, en recientes investigaciones de enfermedades autoinmunes, estos linfocitos TFH podrías estar muy implicados en este tipo de enfermedades (figura 1) (6).

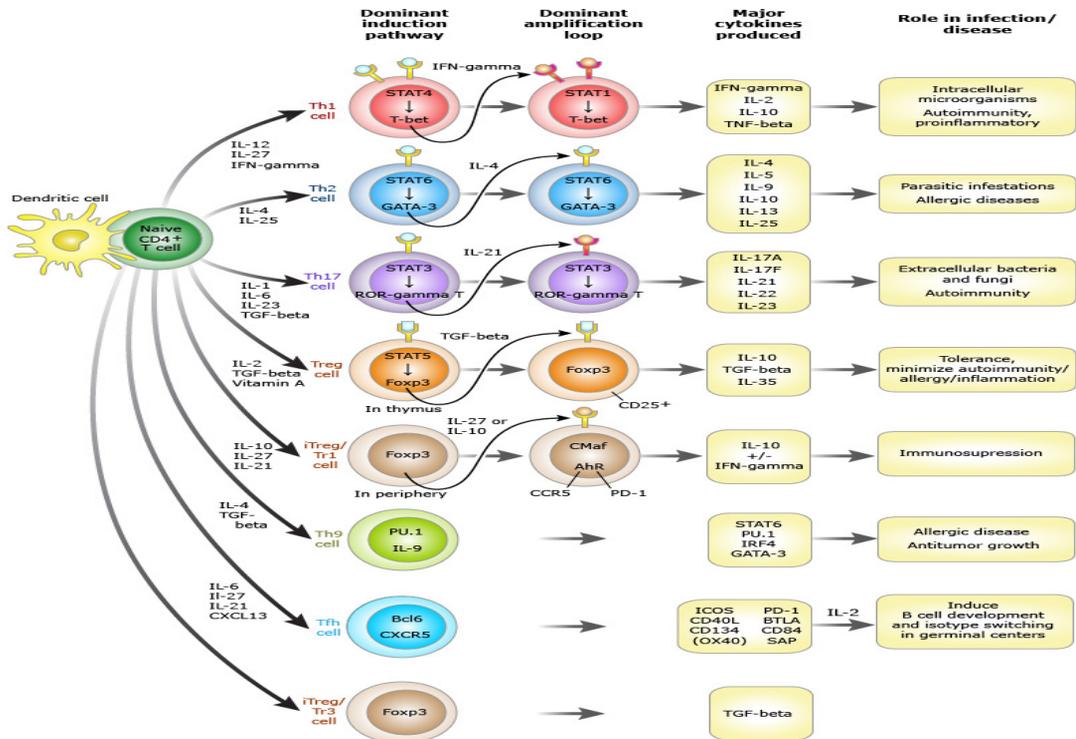


Figura 1: Subdivisión de las células T, subdivisión del fenotipo de las células T
Fuente: Extraído de inmunología básica de Abul k et al (7).

Utilidad en el virus del Dengue

El virus del dengue (DENV, por sus siglas en inglés) es un virus pequeño de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario, de sentido positivo, del género *Flavivirus*; la infección se puede transmitir a los humanos por la picadura de mosquitos *Aedes* hembras; la mayoría de las infecciones son asintomáticas; los individuos sintomáticos pueden progresar a través de 3 etapas de la enfermedad, con manifestaciones graves que ocurren en aquellos con infecciones previas (8).

Los anticuerpos de reacción cruzada con baja avidéz y las respuestas inmunitarias alteradas de las células T al serotipo infectante actual, contribuyen a la enfermedad grave del dengue durante una segunda infección con un serotipo heterólogo; por lo tanto, un objetivo de muchos investigadores es desarrollar estrategias efectivas que puedan inducir anticuerpos neutralizantes potentes y respuestas cruzadas de células T para los cuatro serotipos de DENV (figura 2 y 3) (9).

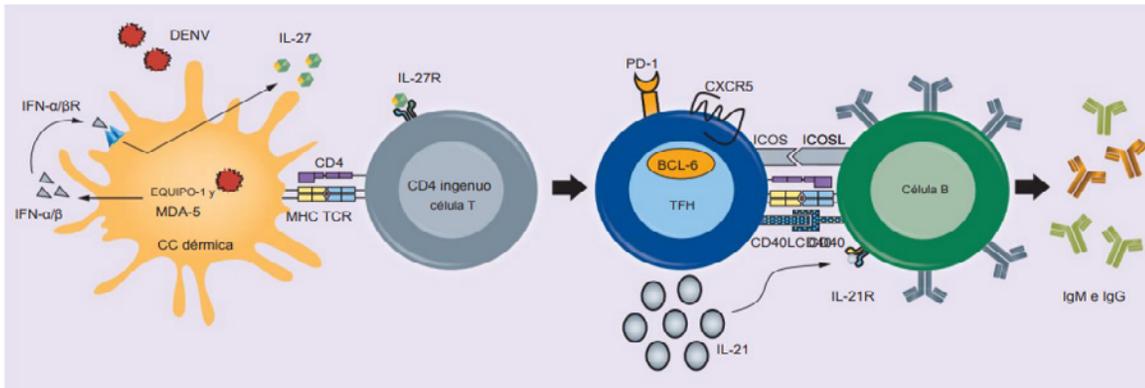


Figura 2 Mecanismo de infección por virus en dengue

Las células dendríticas dérmicas se infectan con el virus, lo que desencadena la activación de RIG-1 y MDA-5 y la producción de IFN tipo 1 (IFN- α/β) e IL-27. Estas células presentadoras de antígenos muestran péptidos del dengue en su superficie a través de complejos MHC de clase II, lo que conduce a la proliferación y diferenciación de células T CD4 específicas de DENV en células T auxiliares foliculares (TFH). Estas células TFH expresan marcadores como CXCR5, PD-1, BCL-6 e IL-21. La interacción entre las células TFH y las células B afines es crucial para estimular la producción de anticuerpos IgM e IgG. Para esto, se requiere la presencia de IL-21. Esta comunicación cruzada entre células TFH y células B ayuda a impulsar una respuesta inmunitaria efectiva contra la infección por el virus del dengue.

Fuente: Extraído de Peter H Schur, Bevrá H. (10)

El virus del dengue induce la generación de TSH

Un estudio reciente realizado en condiciones de laboratorio, descubrió que el virus DENV podría estimular la formación de células T colaboradoras foliculares (pTFH) y promover la generación de anticuerpos. Cuando el DENV replicó dentro de células dendríticas derivadas de monocitos humanos y células dendríticas dérmicas, activó ciertos sensores de ARN citoplasmático llamados RIG-I y MDA-5, lo que a su vez provocó la producción de interferón-alfa/beta (IFN- α/β) y la activación de su receptor (IFN- α/β R) (11). La infección por DENV también activó una proteína llamada STAT1, que

influenció la señalización del receptor IFN- α/β R y estimuló la producción de la molécula IL-27. Cuando se cultivaron las mdDC infectadas con DENV junto con células T CD4+ sin experiencia previa de infección, se observó un aumento en la expresión de ciertos marcadores como CXCR5, PD-1 y BCL-6, indicando la formación de pTFH secretoras de IL-21; la producción de pTFH dependía en gran medida de la presencia de la molécula IL-27, ya que su bloqueo con anticuerpos neutralizantes resultó en una inhibición de la polarización de pTFH; además, cuando las células T diferenciadas se cultivaron con células B CD19+, se desencadenó la producción de anticuerpos IgM e IgG (11).

Vacunación contra el ébola

El virus del Ébola provoca enfermedades hemorrágicas con altas tasas de mortalidad en humanos y primates no humanos. La falta de terapias y vacunas aprobadas ha convertido este virus en un importante problema de salud global (12). Investigaciones con primates no humanos y modelos de ratón han demostrado que una posible vacuna basada en el virus de la estomatitis vesicular recombinante (rVSV), que expresa la glucoproteína del virus del Ébola Zaire (ZEBOV), podría generar protección contra el ZEBOV; en el estudio, se observó que una sola dosis de esta vacuna indujo células T CD4⁺ específicas de ZEBOV-GP, conocidas como células pTFH, en el día 28, y estas frecuencias de células pTFH persistieron hasta el día 56. Interesantemente, el subconjunto pTFH17 fue el más abundante, seguido por los subconjuntos pTFH2 y pTFH1. La frecuencia de pTFH17, pero no de pTFH2 o pTFH1, mostró una correlación con los niveles de anticuerpos el día 28 después de la vacunación (13) (14) (15).

Esta vacuna candidata basada en rVSV expresando ZEBOV-GP ha demostrado inducir respuestas inmunitarias protectoras en primates no humanos y ratones; una sola dosis generó células T específicas de ZEBOV-GP, especialmente el subconjunto células T foliculares colaboradoras de tipo 17 (pTFH17), correlacionado con títulos de anticuerpos, lo que sugiere su posible protección; por otro lado, con futuros avances y con este gran potencial, tendría un impacto importante al prevenir brotes y mejorar la atención médica contra el ébola (14) (15).

Respuesta de células T auxiliares foliculares periféricas tras la vacunación contra la influenza

La protección contra la enfermedad viral de la influenza puede depender de anticuerpos neutralizantes específicos para la proteína hemaglutinina (HA), generados por infección natural o vacunación, pero también puede implicar la inmunidad celular. Para prevenir la influenza estacional, se recomienda la vacunación anual para todas las personas mayores de 6 meses; sin embargo, aún hay incertidumbre sobre la eficacia de la vacuna en ciertos grupos, como mujeres embarazadas, niños de 6 meses a 5 años y adultos mayores (16). Varios estudios han observado un aumento en la frecuencia de células T foliculares periféricas (pTFH) y células reguladoras (pTFR) después de la vacunación (17).

Algunos estudios difieren en la expresión del gen BCL-6 en las células T CD4⁺ o pTFH, pero se han encontrado que las pTFH expresan ARNm y/o proteína para BCL-6. La vacunación con una vacuna antigripal inactivada (TIV) aumentó las frecuencias del subconjunto pTFH1 sin afectar las frecuencias de las células T pTFH2 y pTFH17 (18).

Aunque las pTFH reaccionan a múltiples antígenos de influenza, la mayoría son específicas para antígenos HA. La frecuencia de pTFH específicas para antígenos de influenza se relacionó con la frecuencia de plasmablastos circulantes, células B de memoria CD21^{lo}CD27⁺ y CD21^{hi}CD27⁺, y respuestas de anticuerpos protectores (19). En conclusión, las células T CD4⁺ICOS⁺CXCR5⁺CXCR3⁺ parecen ser más eficientes para inducir células B de memoria y producir anticuerpos específicos contra la influenza. Estos hallazgos sugieren que la modulación de la dosis de la vacuna antigripal en adultos mayores podría mejorar la inducción y activación de respuestas pTFH, lo que potencialmente mejoraría la protección contra la influenza en este grupo de población (20).

Relevancia de distintos subgrupos de células T auxiliares en la artritis reumatoide

La información disponible indica que las células T foliculares auxiliares efectoras de memoria o por sus siglas en inglés TFHm (follicular helper T effector memory cells) está vinculada con la actividad de la enfermedad y se muestra como un indicador importante de la artritis reumatoide (AR) activa. Además, TFHm puede tener un papel en el proceso patogénico relacionado con el desarrollo de la AR, lo que lo convierte en un objetivo potencial para terapias futuras; por otro lado, el aumento de TFH2 y las citoquinas asociadas podrían estar relacionados con la progresión de la AR (21) (22).

Linfocitos TFH en el lupus eritematoso

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune crónica que es caracterizada por una hiperactividad de las células B, lo que lleva a la producción de autoanticuerpos, algunos de los cuales tienen un efecto perjudicial en el organismo. Para controlar la patogénesis del lupus, es importante reducir la producción de estos autoanticuerpos, lo que podría ser posible mediante la identificación de nuevas dianas terapéuticas; en

este contexto, se ha podido observar que las células T auxiliares foliculares (TFH), un subconjunto de células T CD4 (+) especializadas en ayudar a las células B, pueden desempeñar un papel central en el LES (23) (10).

Los avances recientes en el campo de la biología de las células TFH han permitido identificar factores moleculares importantes involucrados en su diferenciación, regulación y función; algunas de estas moléculas relacionadas con TFH han sido encontradas desreguladas en pacientes con LES; además, sugiere que estas moléculas desreguladas podrían considerarse como objetivos terapéuticos potenciales para el tratamiento del lupus (24).

También un estudio de células similares a TFH que se acumulan en pacientes con lupus muestran similitudes en su apariencia y funciones con las células GC-TFH presentes en los centros germinales (GC); estas células similares a TFH podrían desempeñar un papel en la perpetuación del lupus eritematoso sistémico (LES) al estimular el desarrollo de clones de células B autorreactivas, que se diferencian aún más en plasma blastos productores de anticuerpos autoinmunes. En última instancia, este proceso podría dar lugar a la autoinmunidad característica del LES, además podría señalar que la detección y el análisis de estas células en pacientes con LES tendrían un papel en el diagnóstico temprano y la estratificación de la gravedad de la enfermedad (25). Esto permitiría una intervención más temprana y una mejor gestión de la enfermedad; sin embargo, la naturaleza del hallazgo no demostró que requiere más investigaciones debido a su poca información sobre las células TFH y la falta de conocimientos actuales sobre la enfermedad (25).

Vacunas ARNm EN SRAS-CoV-2

Las vacunas del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) contra el SARS-CoV-2 generan respuestas inmunitarias fuertes, tanto en forma de anticuerpos dirigidos contra la proteína de espiga (S) como células T CD4; no obstante, todavía se desconoce si las respuestas de células T auxiliares foliculares

inducidas por la vacuna contribuyen a esta potente inmunidad (26).

Se encontró una respuesta inmunitaria sorprendentemente fuerte y específica en individuos con un alelo HLA-DPB1*04 (alelo específico del gen HLA-DPB1), uno de los alelos más comunes en humanos; esta respuesta estaba restringida a una región específica de la proteína S del virus, denominada S167-180. Se demostró que las células T específicas para la proteína S en los ganglios linfáticos persisten en frecuencias casi constantes durante al menos seis meses después de la segunda dosis de la vacuna, lo que sugiere una inmunidad a largo plazo (27) (28) (29).

Estos resultados resaltan el papel esencial de las respuestas de células T foliculares en la generación de una inmunidad efectiva a través de esta vacuna. Las células T foliculares son células especializadas que juegan un papel clave en la cooperación con las células B para producir anticuerpos de alta afinidad y memoria inmunológica; el hecho de que estas células persistan en los ganglios linfáticos durante un período prolongado sugiere que desempeñan un papel significativo en la memoria inmunológica y en la protección a largo plazo contra el virus (27) (28) (29). Esto nos lleva a la conclusión a la vacuna de ARNm de BNT162b2 (es el nombre técnico que recibió esta vacuna durante su desarrollo y pruebas clínicas; es un código que identifica la versión específica del ARNm que se utiliza en la vacuna), este induce una respuesta inmunitaria excepcional, caracterizada por la presencia de células T foliculares específicas para la proteína S en los ganglios linfáticos; esta respuesta inmunológica robusta contribuye a la generación de una inmunidad a largo plazo contra el virus SARS-CoV-2. El hallazgo de respuestas específicas y persistentes en los ganglios linfáticos abre posibilidades para mejorar las estrategias de vacunación y el desarrollo de inmunoterapias basadas en células T foliculares para futuras vacunas y tratamientos contra otras enfermedades infecciosas al poseer un enorme potencial (27) (28) (29).

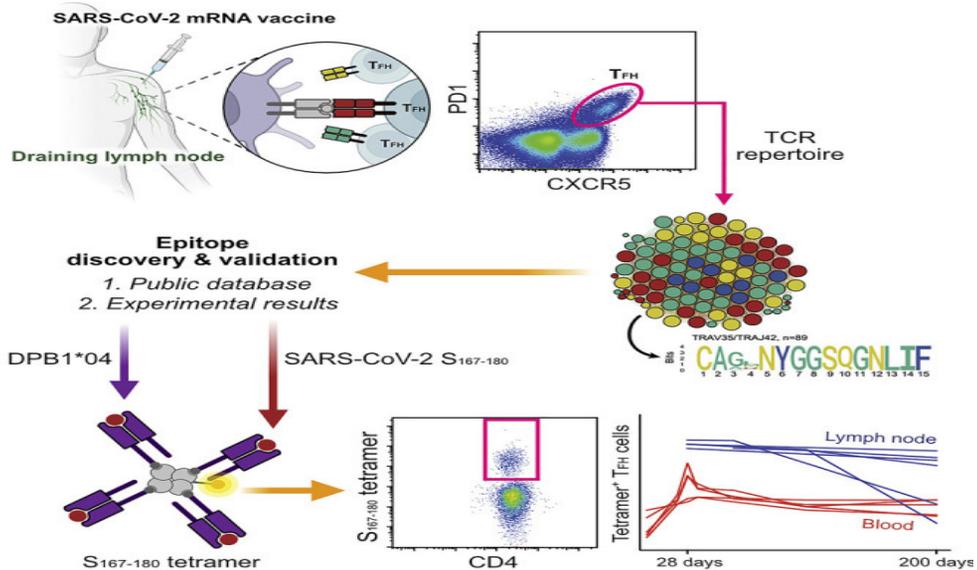


Figura 3 Análisis de receptores de células T en SARS-CoV-2

El estudio se centra en analizar las secuencias de receptores de células T de los ganglios linfáticos en personas después de recibir una vacuna de ARNm; este enfoque también puede proporcionar información valiosa sobre enfermedades autoinmunes, facilitar la detección y vigilancia de enfermedades infecciosas y abrir oportunidades para optimizar nuestras estrategias de inmunización; sin embargo, abordar estos desafíos requiere recursos y tecnologías adecuadas para analizar grandes conjuntos de datos y comprender las complejas interacciones celulares.

Fuente: Extraído de Philip A. Mudd, Elsevier (30)

DISCUSION

La relevancia de los subgrupos de células T auxiliares en diferentes patologías es destacable. Se observa que los linfocitos TFH y subconjuntos como pTFH tienen un potencial considerable en enfermedades como el dengue, el lupus eritematoso y la influenza (10). Los marcadores asociados con la inmunidad ineficiente son detectados como pTFH durante infecciones agudas por dengue; además, se menciona la importancia de investigaciones en humanos para confirmar resultados obtenidos en modelos animales o poblaciones específicas.

El dengue, siendo endémico en Bolivia, plantea un desafío de salud pública; la investigación sobre la respuesta inmunológica y biomarcadores relevantes podría conducir a estrategias de prevención y tratamiento más efectivas. La vacuna está en desarrollo, sin embargo, muestra un gran potencial (31), como se evidencia en las respuestas duraderas de los ganglios linfáticos a las vacunas ARNm

contra el SARS-CoV-2, lo que podría aplicarse a diversas enfermedades.

En el caso de la influenza, los subconjuntos de células TFH, como CD4+ICOS+CXCR5+CXCR3+, sugieren oportunidades para mejorar la eficacia de las vacunas antigripales, especialmente en adultos mayores (19) (20).

El virus del Ébola representa una amenaza global, y se destaca una vacuna que induce células T CD4+ específicas del virus (13); esta vacuna podría tener un impacto significativo en la prevención de futuros brotes de Ébola. Los resultados de investigaciones y hallazgos, como los mencionados por Nicholas Di Paola (12), subrayan la importancia de estas células TFH en múltiples enfermedades y su importancia para mejorar la atención médica (14) (15).

La posibilidad de aplicar estos descubrimientos en Bolivia y el impacto que podrían tener en la salud de la población son aspectos cruciales. Esto

podría resaltar la importancia de cada patología, los hallazgos de distintos autores y la perspectiva de implementación. Estos avances pueden significar cambios significativos en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades, marcando una diferencia considerable en la salud pública y la atención médica.

AGRADECIMIENTO

Quisiera dar las gracias a todos los que me apoyaron en la confección de este pequeño artículo de revisión, pero sobre todo al Dr. M.Sc. Rommer Alex Ortega Martínez (Coordinador de investigación clínica de la Universidad Privada del Valle), quien me apoyo incansablemente en la revisión, redacción de este material, durante la escuela de invierno Univalle, gestión 2023.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Murphy K, Travers P, Nolan A, Ehrenstein M. INMUNOBIOLOGIA DE JANEWAY. 7th ed. Murphy K, editor. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 15 de mayo del 2009.
2. Heimal J. The adaptive cellular immune response: T cells and cytokines (UpToDate). [Online]. [cited 2023 Enero 30. Available from: https://www.uptodate.com/contents/the-adaptive-cellular-immune-response-t-cells-andcytokines?search=Celulas%20T%20helper&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H29 .
3. López Martínez A, Chávez Muñoz C, Granados J. Función biológica del complejo principal de histocompatibilidad. Artículo especial. Salvador: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán., Departamento de Inmunología y Reumatología. ; 2005. Report No.: ISSN. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4383296>
4. Rasheed, A. U., Rahn, H. P., Sallusto, F., Lipp, M., & Müller, G. La actividad folicular de las células T auxiliares B se limita a las células T CD5 CXCR4(hi)ICOS(hi) y es independiente de la expresión de CD57. [Online]. [cited 2006 Julio 7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16791882/> .
5. Rey C, Tangye SG, Mackay CH. Células T auxiliares foliculares (TFH) en respuestas inmunes normales y desreguladas. [Online]. [cited 2008 Julio 26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18173374/> .
6. Costantino B, Del Valle Acosta C, Onetib L, Mussanob E, Cadileb I, Ferreroa PV. Follicular helper T cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. [Online]. [cited 2017 Noviembre 13. Available from: 10.1016/j.reuma.2016.07.003 .
7. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai. Inmunología básica + StudentConsult: Funciones y trastornos del sistema inmunitario. 5th ed. San Francisco, California: Elsevier España, 2017.
8. Lecturio. Viruz del dengue(DENV). Articulo de investigacion. Estados Unidos(Massachusetts,ciudad de Baltimore),Inglaterra(Ciudad de londres: Universidad de Harvard, Johns Hopkins y University College London, Inglaterra(Ciudad de medicina; 2021. Report No.: ISSN.
9. Juthathip Mongkolsapaya, Wanwisa Dejnirattisai, Xiao-ning Xu, Sirijitt Vasanawathana, Nattaya Tangthawornchaikul, Aroonrung Chairunsri, Siraporn Sawasdivorn. Pecado antigénico original y apoptosis en la patogénesis del dengue hemorrágico. [Online]. cited 2003 Enero 1. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm887> .
10. Peter H. Schur, MD Bevra H. Hahn, MD. UpToDate. [Online]. [cited 2023 Febrero 17. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus> .
11. Sprokholt, J. K., Kaptein, T. M., van Hamme, J. L., Overmars, R. J., Gringhuis, S. I., & Geijtenbeek, T. B. H. La activación del receptor similar a RIG-I por el virus del dengue impulsa la formación de células T auxiliares foliculares y la producción de anticuerpos. [Online]. cited 2017 Noviembre 29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186193/> .
12. Di Paola, N., Sanchez-Lockhart, M., Zeng, X., Kuhn, J. H., & Palacios, G. Viral genomics in Ebola virus research. [Online].; 2022 cited 2020 Mayo 4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367066/> .
13. De la Calle-Prieto F, Arsuaga-Vicente M, Mora-Rillo M, Arnalich-Fernandez F, Arribas JR. Enfermedad por virus ebola: actualización [Ebola virus disease: Update]. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. [Online]. [cited 2016 Junio 13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.013> .
14. Fouzia Farooq, Kevin Beck, Kristopher M. Paolino, Revell Phillips, Norman C. Waters, Jason A. Regules & Elke S. Bergmann-Leitner . Células T auxiliares foliculares circulantes y perfil de citoquinas en humanos después de la vacunación con la vacuna contra el ébola rVSV-ZEBOV. [Online].; 27 mayo 2016 [cited 2006 Junio 21]. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep27944> .
15. Marzi, A., Engelmann, F., Feldmann, F., Habethur, K., Shupert, W. L., Brining, D., Scott, D. P., Geisbert, T. W., Kawaoka, Y., Katze, M. G., Feldmann, H., & Messaoudi, I. Los anticuerpos son necesarios para la protección mediada por rVSV/ZEBOV-GP contra el desafío letal del virus del Ébola en primates no humanos. [Online].; 2019 [cited 2013 Enero 14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319647/> .

16. Salah-Eddine Bentebibel, Surender Khurana, Nathalie Schmitt, Parvathi Kurup, Cynthia Mueller, Gerlinde Obermoser, A. Karolina Palucka, Randy A. Albrecht, Adolfo Garcia-Sastre, Hana Golding & Hideki Ueno. ICOS+PD-1+CXCR3+ T follicular helper cells contribute to the generation of high-avidity antibodies following influenza vaccination. [Online]. cited 2016 Mayo 27. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep26494>.
17. Osterholm, M. T., Kelley, N. S., Sommer, A., & Belongia, E. A. Eficacia y efectividad de las vacunas contra la gripe: una revisión sistemática y metanálisis. [Online]. [cited 2012 Enero 12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032844/>.
18. Spensieri, F., Siena, E., Borgogni, E., Zedda, L., Cantisani, R., Chiappini, N., Schiavetti, F., Rosa, D., Castellino, F. Early rise of blood T follicular helper cell subsets and baseline immunity as predictors of persisting late functional antibody responses to vaccination in humans. [Online].; 2023 cited 2016 Mayo 11. Available from 10.1371/journal.pone.0157066.
19. Heit, A., Schmitz, F., Gerds, S., Flach, B., Moore, M. S., Perkins, J. A., Robins, H. S., Aderem, A., Spearman, P., Tomaras, G. D., De Rosa, S. C., & McElrath, M. J. Vaccination establishes clonal relatives of germinal center T cells in the blood of humans. [Online]. cited 2013 Julio 3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637884/>.
20. Bentebibel, S. E., Lopez, S., Obermoser, G., Schmitt, N., Mueller, C., Harrod, C., Flano, E., Mejias, A., Albrecht, R. A., Blankenship, D., Xu, H., Pascual, V., Banchereau, J., Garcia-Sastre, A., Palucka, A. K., Ramilo, O., & Ueno, H. La inducción de células TH ICOS+CXCR3+CXCR5+ se correlaciona con las respuestas de anticuerpos a la vacunación contra la influenza. [Online]. [cited 2013 Marzo 13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486778/>.
21. Chen, X. M., Li, J., Zhang, X. Y., Jin, Y. B., Yu, D., Sun, X. L., Wu, L. J., He, J., & Li, Z. G. Importancia de diferentes subconjuntos de ayudantes foliculares T en la artritis reumatoide. [Online]. [cited 2016 Diciembre 18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987497/>.
22. Gensous, N., Charrier, M., Duluc, D., Contin-Bordes, C., Truchetet, M. E., Lazaro, E., Duffau, P., Blanco, P., & Richez, C. T Follicular Helper Cells in Autoimmune Disorders. *Frontiers in immunology*. [Online]. [cited 2018 Julio 17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30065726/>.
23. ELservier. Lupus eritematoso sistémico 2020. [Online]. cited 2020 Diciembre 12. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-lupus-eritematoso-sistemico-2020-S0025775320303250>.
24. Sawaf, M., Dumortier, H., & Monneaux, F. Células T auxiliares foliculares en el lupus eritematoso sistémico 2016. [Online].; PubMed.cited 2016 Agosto 22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27635407/>.
25. Zhang, X., Lindwall, E., Gauthier, C., Lyman, J., Spencer, N., Alarakhia, A., Fraser, A., Ing, S., Chen, M., Webb-Detiege, T., Zakem, J., Davis, W., Choi, Y. S., & Quinet, R. Pubmed.cited 2015 Agosto 24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25654980/>.
26. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. [Online].; 2022 cited 2021 Marzo 19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024307/>.
27. Mudd, P. A., Minervina, A. A., Pogorelyy, M. V., Turner, J. S., Kim, W., Kalaidina, E., Petersen, J., Schmitz, A. J., Lei, T., Haile, A., Kirk, A. M., Mettelman, R. C., Crawford, J. C.S. SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans. [Online].; 2022 cited 2022 Febrero 17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026152/>.
28. Laidlaw, B. J., & Ellebedy, A. H. The germinal centre B cell response to SARS-CoV-2. [Online].; 2023 [cited 2021 Diciembre 6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34873279/>.
29. Turner, J. S., O'Halloran, J. A., Kalaidina, E., Kim, W., Schmitz, A. J., Zhou, J. Q., Lei, T., Thapa, M., Chen, R. E., Case, J. B., Amanat, F., Rauseo, A. M., Haile, A., Xie, X., Klebert, M. K., Suessen, T., Middleton, W. D., Shi, P. Y., Krammer, F., Teefey, S. A. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. [Online]. cited 2021 Junio 28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34182569/> \ “full-view-affiliation-3

30. Kim W, Kalaidina E, Petersen J, Schmitz AJ, Lei T, Haile A, Kirk AM, Mettelman RC, Crawford JC, Nguyen THO, Rowntree LC, Rosati E, Richards KA, Sant AJ, Klebert MK, Suessen T, Middleton WD. La vacunación con ARNm contra el SARS-CoV-2 provoca una respuesta robusta y persistente de las células auxiliares foliculares T en humanos. [Online].; 2022 [cited 2022 Diciembre 23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8695127/>.
31. 31. Paupy Brengues C, Guerra M, Revollo J, Barja Simon Z, Hervé JP, Fontenille D. Genetic structure and phylogeography of *Aedes aegypti*, the dengue and yellow-fever mosquito vector in Bolivia. [Online]. cited 2012 Agosto 12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22522103/>