

Universidad de La Habana  
Facultad de Matemática y Computación



# **Simulador de sistema inmune para predecir la respuesta de lactantes a vacunas antineumocócicas conjugadas**

**Autor: Amanda Cordero Lezcano**

**Tutores: MSc. Celia T. González González  
MSc. Wilfredo Morales Lezca**

Trabajo de Diploma  
presentado en opción al título de  
Licenciado en Ciencia de la Computación



Junio 2025

*Pending...*

# Agradecimientos

Pending...

# Opinión de los tutores

Pending...

# Resumen

Pending...

# Abstract

Pending...

# Índice general

<b>Introducción</b>	<b>9</b>
<b>1. Estado del Arte</b>	<b>12</b>
1.1. Enfoques Computacionales Predominantes en la Modelización Inmunológica . . . . .	12
1.1.1. Modelos de Transmisión Dinámica . . . . .	12
1.1.2. Enfoques de Inmunología de Sistemas . . . . .	13
1.2. Integración y Validación de Modelos Computacionales . . . . .	13
1.2.1. Validación con Datos Epidemiológicos . . . . .	14
1.2.2. Correlación Inmunológica y Validación Clínica . . . . .	14
1.3. Aplicaciones de los Modelos en Estrategias de Vacunación . . . . .	14
1.3.1. Predicción del Impacto Poblacional . . . . .	14
1.3.2. Optimización de Programas Vacunales . . . . .	15
1.4. Respuestas Inmunológicas Específicas a Vacunas Neumocócicas . . . . .	15
1.4.1. Modelización de Respuestas Inmunes Innatas . . . . .	15
1.4.2. Caracterización de Respuestas Inmunes Adaptativas . . . . .	16
1.5. Avances en la Modelización de Poblaciones Específicas . . . . .	16
1.5.1. Modelización en Población Neonatal e Infantil . . . . .	16
1.5.2. Comparaciones entre Grupos Etarios . . . . .	16
1.6. Conclusión . . . . .	17
<b>2. Preliminares</b>	<b>18</b>
2.1. Características clave . . . . .	18
2.1.1. Importancia de la vacunación . . . . .	19
2.2. Inmunología básica . . . . .	19
2.2.1. Respuesta inmune a <i>S. pneumoniae</i> : linfocitos B, memoria inmunológica y anticuerpos . . . . .	19
2.2.2. Características inmunológicas en lactantes . . . . .	19
2.2.3. Definiciones clave . . . . .	20

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	8
-----------------------	---

2.3. Vacunas antineumocócicas conjugadas . . . . .	20
2.3.1. Cobertura y correlatos de protección . . . . .	20

<b>Conclusiones</b>	<b>21</b>
---------------------	-----------

<b>Recomendaciones</b>	<b>22</b>
------------------------	-----------

<b>Referencias</b>	<b>23</b>
--------------------	-----------



# Introducción

Las enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* constituyen un grave problema de salud pública a nivel mundial, siendo responsables de una significativa morbilidad y mortalidad, especialmente en las edades extremas de la vida, como niños y adultos mayores [1]. Este patógeno, grampositivo, encapsulado y con gran diversidad de serotipos, es el agente etiológico de infecciones como neumonía, meningitis y otitis media, y se le atribuye alrededor de un millón de defunciones anuales a nivel global [2]. En Cuba, la vigilancia epidemiológica y el desarrollo de vacunas han sido esenciales para reducir la incidencia de estas enfermedades, aunque la variabilidad genética del neumococo y la aparición de cepas resistentes siguen representando desafíos importantes [3].

El desarrollo de vacunas antineumocócicas conjugadas ha sido un avance crucial en la prevención de estas infecciones, pero su diseño y evaluación requieren largos periodos de investigación y ensayos clínicos costosos, lo que retrasa la introducción de nuevas formulaciones y limita su impacto inmediato en la salud pública [4].

Diversos estudios han explorado los mecanismos inmunológicos involucrados en la defensa contra *S. pneumoniae*, destacando el papel de la inmunidad innata y adaptativa. El reconocimiento inicial del patógeno es mediado por receptores de reconocimiento de patrón (PRRs), como los receptores tipo Toll y NOD, que desencadenan la activación de factores de transcripción y la producción de citoquinas inflamatorias, esenciales para la activación de la respuesta inmune específica [5]. Sin embargo, la gran diversidad de serotipos, junto con los mecanismos de evasión bacteriana, hace que la predicción de la efectividad de las vacunas mediante métodos tradicionales sea un proceso lento y costoso.

El principal desafío actual es desarrollar herramientas innovadoras que permitan predecir la efectividad de nuevas vacunas antes de su aplicación masiva, optimizando así los recursos y acelerando el proceso de inmunización. En este contexto, la modelación computacional del sistema inmune

surge como una alternativa prometedora [6]. Un simulador computacional puede modelar la interacción entre el sistema inmune humano y los diferentes serotipos de *S. pneumoniae*, permitiendo obtener predicciones sobre la respuesta inmunológica sin depender exclusivamente de ensayos clínicos extensivos.

Los modelos matemáticos permiten representar y predecir situaciones epidémicas, estimar escenarios futuros y evaluar la efectividad de distintas estrategias de vacunación, facilitando la toma de decisiones en salud pública [7, 8]. Gracias a estos modelos, es posible simular la respuesta inmune a diferentes formulaciones vacunales, optimizar el diseño y desarrollo de nuevas vacunas. Además, la simulación computacional permite abordar la complejidad y no linealidad de las interacciones entre células y moléculas del sistema inmune, superando las limitaciones de los modelos tradicionales basados únicamente en ecuaciones diferenciales [9]. Herramientas avanzadas como los autómatas celulares, los sistemas basados en agentes y la inteligencia artificial están revolucionando el desarrollo vacunal, permitiendo la creación de vacunas más potentes y estables, así como la adaptación ágil a nuevas variantes y contextos epidemiológicos cambiantes [10]. En consecuencia, la integración de la matemática y la computación en la investigación vacunal no solo contribuye al avance científico, sino que también agiliza y optimiza la respuesta frente a los desafíos actuales y futuros en la prevención de enfermedades inmunoprevenibles.

Quimi-Vio7® es una vacuna cubana desarrollada a partir de polisacáridos capsulares (PsC) de diferentes serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, conjugados a una proteína portadora. La misma se encuentra registrada para su uso en población preescolar. Sin embargo el ensayo clínico que demostraría su efectividad en lactantes fue interrumpido por la pandemia de la COVID-19.

El objetivo general de esta investigación es el desarrollo de un simulador computacional del sistema inmune de un lactante para la predicción de la efectividad de la vacuna Quimi-Vio7®.

Los objetivos específicos de esta investigación son:

- Analizar los principales mecanismos inmunológicos involucrados en la respuesta a la vacuna antineumocócica conjugada.
- Diseñar y programar un modelo computacional que represente la interacción entre el sistema inmune y *S. pneumoniae*.
- Comparar los resultados del simulador en diferentes esquemas de vacu-

nación.

Este enfoque contribuye tanto al avance teórico en inmunología computacional como a la optimización práctica del proceso de desarrollo de vacunas de este tipo, con potencial para reducir costos y tiempos de investigación y mejorar la toma de decisiones en salud pública.

La hipótesis que guía esta investigación es que un simulador computacional del sistema inmune de un lactante puede predecir de manera confiable la efectividad de la vacuna Quimi-Vio7®, permitiendo optimizar el proceso de desarrollo y evaluación de vacunas antineumocócicas conjugadas en Cuba.

La tesis se estructura en seis capítulos:

1. **Estado del Arte:** Analiza los antecedentes y actualidad en cuanto a la modelación de sistema inmune y su interacción con vacunas.
2. **Marco teórico:** Aborda los fundamentos del sistema inmune, la biología de *S. pneumoniae*, las vacunas conjugadas y los modelos computacionales existentes.
3. **Metodología:** Describe el diseño y desarrollo del simulador, las fuentes de datos utilizadas y los criterios de validación empleados.
4. **Resultados:** Expone y analiza los resultados obtenidos con el simulador.
5. **Discusión:** Compara los resultados del simulador con datos reales, analiza sus limitaciones y discute su potencial de aplicación.
6. **Conclusiones y recomendaciones:** Resume los principales hallazgos y plantea sugerencias para investigaciones futuras.

# Capítulo 1

## Estado del Arte

La modelización computacional ha emergido como una herramienta fundamental para comprender y predecir las complejas interacciones entre las vacunas neumocócicas conjugadas (PCV) y el sistema inmunológico humano. Los documentos analizados revelan metodologías complementarias que abordan este fenómeno desde perspectivas poblacionales e individuales, proporcionando un marco integral para el desarrollo de modelos predictivos eficaces.

### 1.1. Enfoques Computacionales Predominantes en la Modelización Inmunológica

La literatura científica actual identifica dos metodologías computacionales principales para modelar la respuesta inmune a las vacunas neumocócicas conjugadas, cada una con fortalezas y aplicaciones distintivas que contribuyen a nuestra comprensión global de este complejo fenómeno biológico.

#### 1.1.1. Modelos de Transmisión Dinámica

Los modelos de transmisión dinámica basados en ecuaciones diferenciales constituyen uno de los enfoques fundamentales para analizar el impacto de las vacunas neumocócicas a nivel poblacional. Estos modelos matemáticos utilizan sistemas de ecuaciones diferenciales para simular la propagación de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) a través de poblaciones estratificadas. Los estudios de Snedecor [11, 12] demuestran que estos modelos incorporan múltiples componentes críticos para garantizar su precisión predictiva.

La estratificación por edad es un elemento esencial de estos modelos, dividiendo la población en categorías específicas (<2, 2-4, 5-17, 18-49, 50-64,  $\geq 65$  años) que reflejan las diferencias en susceptibilidad y transmisión entre diversos grupos etarios. Esta segmentación permite capturar tanto los efectos directos como indirectos de la vacunación en diferentes cohortes poblacionales.

Adicionalmente, estos modelos categorizan los serotipos neumocócicos según su inclusión en diversas formulaciones vacunales (PCV7-tipo, PCV6-tipo, y no-PCV-tipo), facilitando la evaluación del impacto diferencial de las vacunas en la circulación de serotipos específicos. La incorporación de parámetros de adquisición de portadores y desarrollo de enfermedad invasiva enriquece aún más la capacidad predictiva de estos modelos.

### 1.1.2. Enfoques de Inmunología de Sistemas

En contraste con los modelos poblacionales, los enfoques de inmunología de sistemas se centran en las respuestas inmunológicas individuales a la vacunación neumocócica. El estudio de Obermoser et al. [13] ejemplifica esta metodología, aplicando soluciones de software para vincular firmas inmunes tempranas con respuestas vacunales posteriores.

Estos enfoques analizan cambios transcripcionales post-vacunación, estableciendo correlaciones entre estas medidas y los títulos de anticuerpos desarrollados al día 28. La medición de respuestas de plasmablastos al día 7 proporciona información adicional sobre la dinámica de la respuesta inmune adaptativa, creando un marco temporal para la predicción de eficacia vacunal a nivel individual.

Las soluciones computacionales empleadas en inmunología de sistemas permiten el procesamiento de conjuntos de datos inmunológicos complejos, facilitando la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta vacunal. Esta capacidad tiene implicaciones significativas para la personalización de estrategias de vacunación según perfiles inmunológicos individuales.

## 1.2. Integración y Validación de Modelos Computacionales

La robustez de los modelos computacionales depende fundamentalmente de procesos de validación rigurosos que confirmen su capacidad predictiva frente a datos observados en contextos reales.

### 1.2.1. Validación con Datos Epidemiológicos

Los modelos de transmisión dinámica desarrollados por Snedecor [11, 12] fueron validados mediante comparación con datos epidemiológicos observados durante un período de 17 años (2000-2016). Esta extensa validación temporal demuestra la capacidad de estos modelos para capturar efectos a largo plazo de las estrategias de vacunación neumocócica.

Los resultados reportados muestran una notable concordancia entre los casos modelados y observados: para niños menores de 2 años, el modelo predijo 18.5 casos frente a 13.5 casos observados; para adultos de 65 años o más, predijo 23.6 casos frente a 24 casos observados. Esta precisión refuerza la validez de los modelos para informar políticas de salud pública relacionadas con la vacunación neumocócica.

### 1.2.2. Correlación Inmunológica y Validación Clínica

En el ámbito de la inmunología de sistemas, la validación se centra en correlaciones entre biomarcadores tempranos y respuestas inmunes posteriores. El estudio analizado reporta correlaciones entre medidas transcripcionales tempranas y títulos de anticuerpos al día 28, así como la medición de respuestas adaptativas mediante la dinámica de plasmablastos al día 7 [13].

Esta validación proporciona un fundamento para el desarrollo de modelos predictivos de respuesta individual a la vacunación, complementando la perspectiva poblacional ofrecida por los modelos de transmisión dinámica.

## 1.3. Aplicaciones de los Modelos en Estrategias de Vacunación

Los modelos computacionales validados ofrecen valiosas aplicaciones para la planificación e implementación de estrategias de vacunación neumocócica a diferentes niveles.

### 1.3.1. Predicción del Impacto Poblacional

Los modelos de transmisión dinámica han demostrado capacidad para prever el impacto de programas de vacunación a largo plazo, incluyendo efectos directos en poblaciones vacunadas y efectos indirectos mediante inmunidad de grupo. La capacidad de estos modelos para predecir con precisión los cambios en la incidencia de IPD durante 17 años subraya su utilidad para la planificación sanitaria estratégica.

El segundo documento analizado sugiere que los modelos computacionales estructurados por edad integran datos de vigilancia y estimaciones epidemiológicas para predecir específicamente las respuestas a la vacuna PCV en recién nacidos, demostrando reducciones en la transmisión de enfermedad y susceptibilidad. Esta aplicación específica ilustra la versatilidad de estos modelos para evaluar intervenciones en poblaciones vulnerables.

##### 1.3.2. Optimización de Programas Vacunales

La capacidad predictiva de estos modelos facilita la optimización de programas de vacunación existentes. Los estudios analizados indican que los modelos han predicho exitosamente el impacto de transiciones entre formulaciones vacunales (PCV7 a PCV13) y los efectos de ampliar la vacunación a poblaciones adultas.

Esta capacidad permite a los responsables de políticas sanitarias evaluar múltiples escenarios de implementación antes de realizar cambios programáticos, maximizando el impacto de recursos limitados y minimizando consecuencias no intencionadas.

#### 1.4. Respuestas Inmunológicas Específicas a Vacunas Neumocócicas

Los documentos analizados ofrecen información valiosa sobre la modelización de respuestas inmunológicas específicas desencadenadas por vacunas neumocócicas, tanto a nivel innato como adaptativo.

##### 1.4.1. Modelización de Respuestas Inmunes Innatas

El estudio de Obermoser et al. [13] examinó respuestas inmunes innatas a vacunas neumocócicas dentro de las horas posteriores a la vacunación mediante análisis de firmas transcripcionales. Aunque la información disponible no detalla completamente la integración de estos datos en modelos computacionales, este enfoque proporciona *insights* valiosos sobre los eventos inmunológicos tempranos que pueden influir en la eficacia vacunal.

La modelización de estas respuestas innatas tempranas representa un área prometedora para comprender determinantes precoces de la respuesta vacunal y potencialmente identificar individuos con mayor probabilidad de desarrollar protección eficaz.

#### **1.4.2. Caracterización de Respuestas Inmunes Adaptativas**

Las respuestas inmunes adaptativas fueron evaluadas al día 7 post-vacunación mediante medición de respuestas de plasmablastos, estableciendo correlaciones con títulos de anticuerpos posteriores. Esta caracterización temporal de la respuesta adaptativa proporciona un marco para predecir la eficacia vacunal antes de que se establezcan respuestas de anticuerpos completas.

La modelización de estas respuestas adaptativas complementa los modelos poblacionales al proporcionar mecanismos inmunológicos subyacentes que explican las tasas de protección observadas a nivel epidemiológico.

### **1.5. Avances en la Modelización de Poblaciones Específicas**

Los documentos analizados revelan avances significativos en la modelización computacional dirigida a poblaciones específicas, particularmente recién nacidos y niños pequeños, que representan grupos prioritarios para la vacunación neumocócica.

#### **1.5.1. Modelización en Población Neonatal e Infantil**

El segundo documento indica que modelos computacionales estructurados por edad integran datos de vigilancia y estimaciones epidemiológicas para predecir respuestas a PCV en recién nacidos. Estos modelos demuestran reducciones en transmisión y susceptibilidad a enfermedad, proporcionando evidencia computacional para apoyar políticas de vacunación temprana.

Esta modelización específica para recién nacidos es particularmente valiosa considerando las características únicas del sistema inmune neonatal y las complejas interacciones con anticuerpos maternos, factores que pueden influir significativamente en la respuesta vacunal.

#### **1.5.2. Comparaciones entre Grupos Etarios**

Los modelos de transmisión dinámica analizados incorporan múltiples grupos etarios, permitiendo evaluaciones comparativas de la efectividad vacunal entre diferentes cohortes poblacionales. Esta estratificación facilita la identificación de grupos con respuestas subóptimas que podrían beneficiarse de estrategias vacunales adaptadas.

La capacidad de estos modelos para predecir con precisión casos de IPD en grupos etarios específicos (niños menores de 2 años y adultos de 65 años o



más) demuestra su utilidad para informar políticas vacunales diferenciadas según edad.

## 1.6. Conclusión

El estado actual de la modelización computacional de respuestas inmunes a vacunas neumocócicas conjugadas revela un campo en evolución con enfoques complementarios que abordan diferentes escalas biológicas del fenómeno vacunal. Los modelos de transmisión dinámica proporcionan predicciones robustas a nivel poblacional, mientras que los enfoques de inmunología de sistemas ofrecen *insights* mecanísticos sobre respuestas individuales.

La validación rigurosa de estos modelos contra datos epidemiológicos observados durante períodos extensos demuestra su fiabilidad para informar políticas de salud pública. Sin embargo, persisten oportunidades significativas para integrar múltiples escalas modelísticas y expandir su aplicabilidad a poblaciones diversas.

## Capítulo 2

# Preliminares

*Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es una bacteria Gram-positiva, encapsulada y con forma lanceolada, que coloniza las vías respiratorias superiores en humanos. Es un patógeno de relevancia clínica global, asociado tanto a enfermedades invasivas (como meningitis, neumonía bacteriémica y sepsis) como a infecciones no invasivas (otitis media aguda y sinusitis).

### 2.1. Características clave

- **Variabilidad serotípica:** Existen más de 90 serotipos diferenciados por la composición de su cápsula polisacárida, aunque aproximadamente 20 son responsables de la mayoría de los casos de enfermedad invasiva.
- **Mecanismos de patogenicidad:**
  - Evasión inmunológica mediada por la cápsula polisacárida, que dificulta la fagocitosis.
  - Producción de toxinas como la neumolisina, que daña las células del hospedero.
  - Presencia de adhesinas que facilitan la colonización de la nasofaringe.
- **Poblaciones vulnerables:** Lactantes, adultos mayores (mayores de 65 años) e individuos inmunocomprometidos presentan mayor riesgo de infección grave.

### 2.1.1. Importancia de la vacunación

La diversidad de serotipos y la emergencia de cepas resistentes a antibióticos subrayan la importancia de estrategias preventivas como la vacunación. Las vacunas conjugadas han demostrado reducir significativamente la incidencia de enfermedad neumocócica al inducir inmunidad específica frente a los serotipos más prevalentes [11, 12].

## 2.2. Inmunología básica

El sistema inmunitario humano responde a *S. pneumoniae* mediante dos grandes componentes:

- **Inmunidad innata:** Primera línea de defensa, compuesta por células como neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, así como factores humorales como el sistema del complemento.
- **Inmunidad adaptativa:** Proporciona especificidad y memoria inmunológica, mediada por linfocitos T ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ) y B.

### 2.2.1. Respuesta inmune a *S. pneumoniae*: linfocitos B, memoria inmunológica y anticuerpos

Los linfocitos B son fundamentales en la defensa frente a *S. pneumoniae*, especialmente tras la vacunación:

- Producen anticuerpos específicos que neutralizan al patógeno.
- Experimentan maduración de afinidad y cambio de isotipo (por ejemplo, de IgM a IgG).
- Generan células de memoria que permiten una respuesta más rápida y eficaz ante exposiciones futuras.

### 2.2.2. Características inmunológicas en lactantes

- **Anticuerpos maternos:**
  - Transferencia placentaria de IgG (especialmente IgG1) mediante el receptor FcRn.
  - Protección adicional a través de IgA secretora en la leche materna.

- Posible *blunting* (interferencia de anticuerpos maternos con la respuesta vacunal), aunque su impacto clínico es limitado.
- **Desarrollo inmune:** El sistema inmunitario neonatal es funcional pero inmaduro, dependiendo inicialmente de la inmunidad materna.

### 2.2.3. Definiciones clave

- **Inmunogenicidad:** Capacidad de una vacuna para inducir una respuesta inmunitaria medible (por ejemplo, producción de anticuerpos).
- **Efectividad clínica:** Protección real conferida contra la enfermedad en condiciones del mundo real.
- **Conjugación proteica:** Las vacunas conjugadas unen polisacáridos capsulares a proteínas transportadoras para potenciar la respuesta inmunitaria, especialmente en niños pequeños.

## 2.3. Vacunas antineumocócicas conjugadas

Las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV) emplean polisacáridos capsulares conjugados a proteínas para:

- Inducir una respuesta inmunitaria robusta y duradera.
- Generar memoria inmunológica mediante la activación de linfocitos T y B.

### 2.3.1. Cobertura y correlatos de protección

Las formulaciones actuales cubren los serotipos más prevalentes y virulentos. Los correlatos de protección pueden variar según el serotipo y la vacuna específica, y son utilizados como criterios en ensayos clínicos y en la evaluación de programas de vacunación [11].

# Conclusiones

Pending...

# Recomendaciones

Pending...

# Referencias

- [1] World Health Organization. Pneumococcal disease. 2019. (Citado en la página 9).
- [2] KL O’Brien, LJ Wolfson, JP Watt, et al. Burden of disease caused by streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, 374(9693):893–902, 2009. (Citado en la página 9).
- [3] D. González et al. Vigilancia epidemiológica de enfermedades neumocócicas en cuba. *Revista Cubana de Salud Pública*, 43(2):123–134, 2017. (Citado en la página 9).
- [4] S. A. Plotkin, W. A. Orenstein, P. A. Offit, and K. M. Edwards. *Plotkin’s Vaccines*. Elsevier, 7th edition, 2017. (Citado en la página 9).
- [5] C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, and M. J. Shlomchik. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. Garland Science, 5th edition, 2002. (Citado en la página 9).
- [6] F. Castiglione, F. Mantile, P. De Berardinis, and A. Prisco. How the interval between prime and boost injection affects the immune response in a computational model of the immune system. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014. (Citado en la página 10).
- [7] Agencia SINC. Tres modelos matemáticos ayudan a decidir quién se vacuna primero, 2021. Consultado el 15 de mayo de 2025. (Citado en la página 10).
- [8] Revistas UC3M. El papel de los modelos matemáticos en la vacunación, 2022. Consultado el 15 de mayo de 2025. (Citado en la página 10).
- [9] Universidad de las Ciencias Informáticas. Análisis y diseño de un simulador para el sistema inmune, 2007. Consultado el 15 de mayo de 2025. (Citado en la página 10).

- [10] Deutsche Welle. Inteligencia artificial produce vacunas superpotentes, 2023. Consultado el 15 de mayo de 2025. (Citado en la página 10).
- [11] S. Snedecor. Op388 17-year disease reduction predicted by a transmission dynamic model after pneumococcal conjugate vaccine introduction in the united states. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2020. (Citado en las páginas 12, 14, 19 y 20).
- [12] S. Snedecor. Pin59 17-year disease reduction predicted by a transmission dynamic model after pneumococcal conjugate vaccine introduction in the united states, 2020. Revisar fuente original para detalles de publicación faltantes. (Citado en las páginas 12, 14 y 19).
- [13] G. Obermoser, S. R. Presnell, K. Domico, H. Xu, Y. Wang, E. Anguiano, L. Thompson-Snipes, et al. Systems scale interactive exploration reveals quantitative and qualitative differences in response to influenza and pneumococcal vaccines. *Immunity*, 2013. (Citado en las páginas 13, 14 y 15).