

RECORDANDO AL ENEMIGO PARA ELIMINARLO

Inmunidad innata entrenada

Marisol Báez Magaña¹, Rafael Salgado Garciglia²
y Joel Edmundo López Meza¹

¹Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, ²Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH. Morelia, Michoacán, México.
Contacto: rsalgadogarciglia@gmail.com

RESUMEN: Todos los seres vivos poseen mecanismos que les permiten defenderse de sus enemigos, de los efectos del ambiente y en general de sustancias que les causan algún tipo de daño o estrés, es decir, tienen la capacidad de discriminar lo propio de lo extraño. A estos mecanismos en su conjunto se les conoce como el sistema inmune. Este sistema es capaz de activar dos tipos de respuestas: la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa. La primera respuesta (sistema inmune innato) está presente en la mayoría de los organismos y constituye la primera barrera de defensa. La adaptativa (sistema inmune adaptativo) se presenta en los vertebrados, como un mecanismo de defensa complementario al sistema inmune innato, considerado más específico. Recientemente, se ha propuesto el término de “inmunidad innata entrenada” para describir que las células en mamíferos del sistema inmune innato también tienen memoria, el que puede ser entrenado para “recordar al enemigo” y eliminarlo. El objetivo de este artículo es abordar el cambio de paradigma de la inmunidad innata y los recientes hallazgos que apuntan a la demostración de una memoria inmune innata y su especificidad.

Palabras clave: Agentes infecciosos, defensa, epigenética, inmunidad.

Diferencias entre la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa

Hasta hace poco tiempo los inmunólogos consideraban que la respuesta inmune innata era una respuesta sencilla, rápida e inespecífica, carente de memoria y constituida principalmente por barreras físicas, químicas. Sin embargo, con las investigaciones se ha demostrado que es una respuesta compleja. En las plantas estas barreras comprenden la presencia de capas de cera, paredes celulares rígidas, enzimas antimicrobianas y metabolitos secundarios. En los animales las barreras son variadas, como las conchas de los moluscos, el exoesqueleto de los crustáceos e insectos, la piel, las mucosas, las enzimas antimicrobianas y la participación de células especializadas como los macrófagos o sus equivalentes, cuya función es eliminar al agente causante del daño y regresar al organismo a la normalidad lo más pronto posible.

El sistema inmune adaptativo de los animales es más complejo, ya que ayuda a construir una respuesta inmunológica adaptativa contra los “enemigos” a los que previamente se ha enfrentado, un mecanismo desarrollado

Milenaria, Ciencia y Arte 3

A manera de editorial	2
Inmunidad innata entrenada	3
Marisol Báez Magaña, Rafael Salgado Garciglia y Joel Edmundo López Meza	
Bacteriófagos en lugar de antibióticos	6
María José Martínez Gallardo	
Pruebas forenses moleculares: del ADN a la identidad de la persona	12
Miguel Contreras-Pérez y Gustavo Santoyo-Pizano	
Una mirada al envejecimiento de los seres humanos a través de la termodinámica	12
Rafael Francisco Márquez Caballé y Jorge Antonio Montemayor Aldrete	
Donación de órganos; una predilección cívica	14
Cynthia Jazmín Gonzáles Murillo, Perla Jacaranda De Dienheim Barriguete	
Obesidad infantil en México, un desafío de Salud Pública	
Candy Ramírez-Hernández; Dallely Aguilar-Méndez y Magdalena Lozano-Zúñiga	
Estrés, neurogénesis y tortugas marinas	19
Nancy Marisol Unda Díaz y Alma Lilia Fuentes Farías	
Migración de la mariposa monarca amenazada por el cambio climático	22
Nancy Izquierdo-Calderón, Cuauhtémoc Sáenz-Romero y Eligio García-Serrano	
Bacterias endófitas de plantas y su posible repercusión en la salud humana	25
Daniel Rojas-Solis y Gustavo Santoyo Pizano	
Paradigmas ambientales del desarrollo y la sustentabilidad	28
Dante Ariel Ayala Ortiz	
La enseñanza de la mediación en los niños como forma de resolución pacífica de conflictos	31
Wendy Reyes Vargas y María Elena Pineda Solorio	
Lo que se desconoce sobre la participación deportiva de las mujeres y la importancia de creer en sus propias capacidades	33
Miriam Martínez Fuentes y María Elena Rivera Heredia	
Actividades acuáticas como herramienta para el bienestar y la salud	36
Jaqueline Pisano Báez, Liliana Gómez Pizano, y Blanca Estela Juárez Muñoz	
Una dosis de risa: el clown de hospital	39
Daniel Valdovinos Fernández y Claudia Cervantes Durán	
Dibujando los días	41
Aspirinas para el alma	42

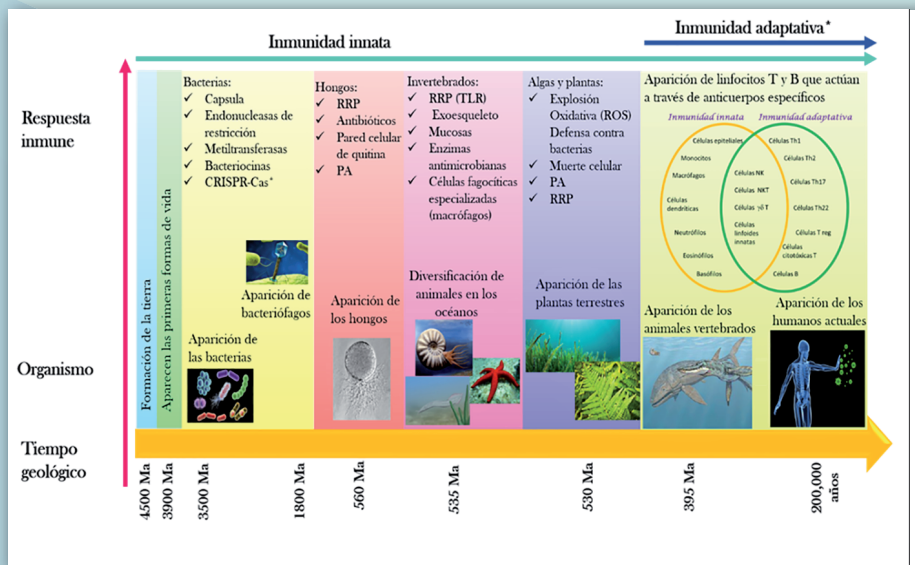


Figura 1. Pistas de la respuesta inmune innata durante la evolución. Desde la aparición de las primeras formas de vida, se desarrollaron mecanismos de defensa que les permitieron defenderse de otros organismos y de las condiciones ambientales. Esta evolución continua dio paso a lo que actualmente conocemos como sistema inmune innato y adaptativo, cuya función principal es reconocer lo propio de lo extraño y regresar la homeostasis del organismo. CRISPR-Cas* es un tipo de sistema inmune adquirido de las bacterias, receptores de reconocimiento de patrones (RRP), péptidos antimicrobianos (PA), receptores tipo Toll (TLR), especies reactivas de oxígeno (ROS), células asesinas naturales (células NK), células NKT (células que pertenecen al tipo NK y a los linfocitos T), células Th (linfocitos T helper), células T reg (linfocitos T reguladores) y células B (linfocitos B).

que “los recuerda” mediante un reconocimiento que realizan los linfocitos, células especializadas procedentes de la médula ósea. Este mecanismo se presenta a través de la generación de anticuerpos, también denominadas inmunoglobulinas, que produce el sistema inmunitario de un organismo cuando detecta microorganismos patógenos (bacterias, hongos o virus) o elementos extraños como los antígenos producidos en ciertas enfermedades (Figura 1).

Recordar al enemigo para eliminarlo

La respuesta inmune innata es vital para la supervivencia de un organismo, ya que si éste tiene un encuentro con un enemigo (ej. microorganismo) y no logra montar una respuesta adecuada, puede morir. Por ello, una de las estrategias para combatirlo es reconocerlo lo más rápido posible, y si ya se tuvo un encuentro previo, la mejor estrategia es almacenar información que permita recordarlo y así deshacerse de él, de manera más eficiente en un encuentro futuro. Por mucho tiempo se consideró que el sistema inmune innato no presentaba memoria, pero en la última década se ha demostrado que las células de este sistema guardan

información de enfrentamientos con “enemigos”, permitiéndoles montar una respuesta inmune más eficiente. Lo anterior establece que un organismo que presente solo la respuesta inmune innata, también puede desarrollar el mecanismo de “recordar al enemigo” para eliminarlo.

Si nos enfocamos en animales, ya sea que presenten ambas respuestas del sistema inmune, el sistema inmune innato presenta una serie de receptores en la membrana celular conocidos como receptores tipo Toll o TLRs (del inglés Toll-like receptor). Estos receptores, descritos por primera vez en la mosca de la fruta, son una especie de antena que se encuentra monitoreando constantemente el ambiente circundante. Cuando se detecta una señal de daño, inmediatamente desencadenan señales de alarma, que conducen a la producción de un arsenal de moléculas como los péptidos antimicrobianos (una especie de antibióticos), especies reactivas de oxígeno (ej. iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos) y de nitrógeno (ej. óxido nítrico y el peroxinitrito), proteínas pro- y anti- inflamatorias como las citocinas y quimiocinas, entre

otras, cuya función es eliminar al agente invasor. Los TLRs, que en humanos se han descrito hasta once, funcionan detectando moléculas que contienen los patógenos conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos o microbios (PAMPs o MAMPs).

Supongamos que el enemigo es *Escherichia coli*, una bacteria que en su pared celular contiene lipopolisacárido (LPS). El LPS es un tipo de PAMP presente en bacterias Gram negativas que es reconocido por el receptor TLR4 de humanos. La detección de LPS por el TLR4 permite que la célula establezca una respuesta inmune innata adecuada que puede conducir a la eliminación del patógeno. Con este mecanismo, nuestro organismo detecta a la bacteria y la elimina.

Una gran ventaja de los receptores TLR es que pueden discernir entre diferentes patógenos por el reconocimiento de los diferentes PAMPs. Así, la célula responde de manera adecuada para cada uno; pero también, las células del sistema inmune innato pueden reconocer pequeñas variaciones químicas en algún PAMP que les permiten diferenciar entre bacterias que pertenecen al mismo grupo. Por ejemplo, el LPS de *E. coli* está también presente en las bacterias patógenas Gram negativas *Salmonella*, *Shigella* y *Helicobacter*, pero las células pueden reconocer a cada una, debido a diferencias químicas del LPS como el tamaño de la cadena del ácido graso, la cantidad de ácidos grasos y el orden en que éstos se encuentran acomodados en la molécula confiriéndole al sistema inmune innato cierto nivel de especificidad. Las células del sistema inmune innato también tienen la capacidad de diferenciar a un microorganismo patógeno de uno benéfico, es decir, diferencia a “los amigos” de “los enemigos” y mayormente ataca a estos últimos para eliminarlos.

Entrenamiento del sistema inmune innato para atacar al enemigo

Un grupo de científicos liderados por el Dr. Mihai Netea de la Universidad Nijmegen (en Holanda)

propuso el término de “inmunidad innata entrenada” para describir que las células del sistema inmune innato de mamíferos tienen memoria. Con sus investigaciones demostraron que el sistema inmune innato de los mamíferos puede ser entrenado para “recordar al enemigo” y eliminarlo. Para esto, los autores estudiaron a un grupo de ratones a los que se les bloqueó la respuesta inmune adaptativa y se enfrentaron en el día 1 a una infección baja de la levadura *Candida albicans*. Posteriormente (7 días después), los ratones se enfrentaron a una infección letal. Los ratones que recibieron la dosis baja de levadura mostraron una tasa de supervivencia mayor que el grupo de ratones con la respuesta inmune adaptativa bloqueada tratados con solo una infección letal de la misma levadura. Lo anterior fue atribuido al entrenamiento que les confirió el primer reto al patógeno en los ratones sin respuesta inmune adaptativa (Figura 2), los que además presentaron un incremento en la producción de citocinas en los monocitos (precursores de los macrófagos).

A nivel molecular observaron que este entrenamiento de la inmunidad innata puede ser atribuido a la epigenética. La epigenética tiene que ver con los cambios químicos que ocurren sobre las histonas sin alterar la secuencia del ADN y que determinan la expresión de ciertos genes que reflejan cambios en el fenotipo (la manifestación visible de la expresión de los genes), en este caso el reconocimiento de un “enemigo”.

Los avances en la epigenética han permitido entender el mecanismo de la respuesta de la inmunidad innata entrenada. Cuando una célula del sistema inmune innato está en contacto con un patógeno se producen una gran cantidad de cambios dentro de la célula, entre ellos los cambios epigenéticos que ocurren en los ARN no codificantes, isla de metilación de ADN y las histonas localizadas en regiones del ADN donde se encuentran los genes de la respuesta inmune innata. Una vez que pasa el proceso infeccioso, estos

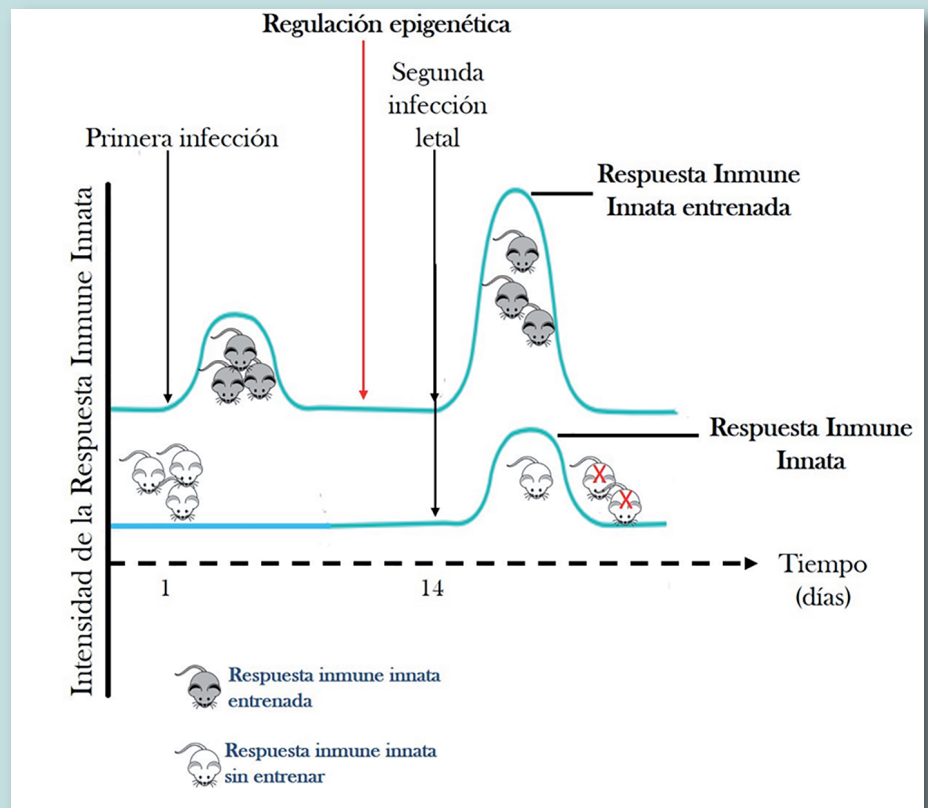


Figura 2. Inmunidad innata entrenada. Durante un segundo evento de infección, la respuesta inmune innata ofrece una mejor respuesta, aumentando la supervivencia de los organismos, este entrenamiento es debido a los diferentes niveles de regulación epigenética que se mantienen durante largos periodos de tiempo, aunque el estímulo no esté presente (modificado de Netea *et al.*, 2016).

cambios se mantienen, permitiendo que las células estén en un estado de alerta para atacar al patógeno invasor. Es por eso que en una segunda infección, las células con memoria reconocen al enemigo y responden de manera eficaz. Ahora se sabe que estos cambios pueden heredarse de una célula madre del sistema inmune innato a su hija, manteniendo estas modificaciones durante meses. Estos avances han permitido romper el dogma de la inmunidad innata, demostrando que ésta puede “recordar al enemigo” para eliminarlo (Figura 2).

La respuesta inmune innata entrenada es una respuesta muy compleja en la que aún falta una gran cantidad de preguntas por responder y mecanismos por descubrir. Las investigaciones en esta área podrían permitir desarrollar nuevas terapias no solo contra agentes infecciosos con el uso de antibióticos, sino además para poder entender la naturaleza de enfermedades crónicas como la inflamación crónica e inclusive el cáncer.

Referencias

Buchmann, K. (2014). Evolution of innate immunity: Clues from invertebrates via fish to mammals. *Front Immunol.*, 5:1-8.

Kurtz, J. (2005). Specific memory within innate immune systems. *Trends Immunol.*, 26(4):186-92.

Netea, M.G. (2013). Training innate immunity: The changing concept of immunological memory in innate host defence. *Eur. J. Clin. Invest.*, 43(8):881-884.

Netea, M.G., Joosten, L.A.B., Latz, E., Mills, K.H.G., Natoli, G., Stunnenberg, H.G., O'Neill, L.A. y Xavier, R.J. (2016). Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 352(6284):aaf1098-aaf1098.

Saeed, S., Quintin, J., Kerstens, H.H.D., Rao, N.A., Matarese, F., Cheng, S.C., Ratter, J., Berentsen, K., van der Ent, M.A., Sharifi, N., Janssen-Megens, E.M., Ter Huurne, M., Mandoli, A., van Schaik, T., Ng, A., Burden, F., Downes, K., Frontini, M., Kumar, V., Giamarellos-Bourboulis, E.J., Ouwehand, W.H., van der Meer, J.W., Joosten, L.A., Wijnenga, C., Martens, J.H., Xavier, R.J., Logie, C., Netea, M.G., Stunnenberg, H.G. (2014). Epigenetic programming during monocyte to macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science*, 345(6204):1-26.

Takeda, K. y Akira, S. (2004). TLR signaling pathways. *Semin. Immunol.*, 16(1):3-9.