

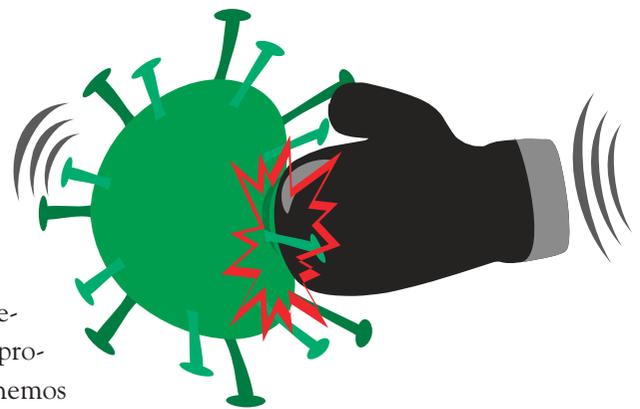
La memoria del sistema inmune innato: mecanismos y estrategias terapéuticas

La memoria del sistema inmune es una capacidad no sólo del sistema inmune adaptativo, sino también del innato, llamada inmunidad entrenada. Si bien los mecanismos de acción son diferentes, el sistema inmune innato es capaz de mejorar su respuesta contra una reinfección o estimulación con componentes de patógenos. Así, en este artículo abordaremos los mecanismos y el estudio de estrategias terapéuticas prometedoras.

Antecedentes de la memoria inmune innata

El sistema inmune se clasifica en dos tipos: el sistema inmune innato, que es el primero en entrar en acción de manera rápida y no específica (ataca ante cualquier señal de peligro), y el sistema inmune adaptativo, el cual es una respuesta tardía, específica (por ejemplo, para un patógeno) y que además genera memoria. La memoria inmunológica es un proceso que nos proporciona protección contra patógenos a los cuales ya hemos sido expuestos anteriormente.

Aunque se pensaba que el sistema inmune innato no tenía memoria, desde hace tiempo se sabe que algunos animales invertebrados y plantas –los cuales carecen de la defensa adaptativa de los mamíferos, basada en **linfocitos**– poseen un tipo de memoria (Lanz-Mendoza y Contreras, 2018; Reimer-Michalski y Conrath, 2016). Esto también se demostró recientemente en algunos modelos de mamíferos: humano, murino y caprino. De este modo, la inmunidad entrenada es la capacidad del sistema inmune innato para mejorar la respuesta contra una reinfección con el mismo patógeno, con uno diferente, o bien por una estimulación con componentes (moléculas) de patógenos. Este concepto fue propuesto por el grupo de trabajo del profesor Mihai Netea, con base en estudios pasados, que



Linfocitos

Células del sistema inmune de la diferenciación linfoide; principalmente células T y B.



hasta ese momento eran considerados “olvidados”, los cuales indican que la estimulación de macrófagos murinos con la vacuna Bacille Calmette-Guerin (BCG, generada para prevenir las infecciones por *Mycobacterium* spp.) mostró protección contra candidiasis, una enfermedad que no es micobacteriana. De la misma manera, estos trabajos señalan que dicha protección es independiente a las células del sistema inmune adaptativo (células B y T).

■ **Estudios de la memoria en el sistema inmune innato**

Actualmente, tanto mediante ensayos con cultivos de células del sistema inmune innato aisladas de los organismos (*in vitro*) como en ensayos con animales (*in vivo*), se siguen estudiando diversos estímulos, modelos animales, dosis y vías de administración para la inducción de la inmunidad entrenada. También se exploran los mecanismos por los cuales se genera dicha memoria en el sistema inmune innato.

Además de la vacuna BCG se han estudiado otros estímulos que inducen la inmunidad entrenada; entre ellos se han explorado dosis no letales de microorganismos, componentes de la pared celular de levaduras (por ejemplo, β -glucanos y quitinas) y la vacuna contra la viruela (*Vaccinia*). Estos estímulos se han evaluado en diferentes mamíferos (ensayos *in vivo*) y mediante diversas vías de administración, comenzando por ensayos en ratones que han sido inyectados intraperitonealmente con β -glucanos de levaduras y

Citocinas

Proteínas que desempeñan funciones en la comunicación y activación celular.

vacunados con inyecciones intravenosas de BCG. En cuanto a la inducción de la inmunidad entrenada en humanos, únicamente se ha evaluado mediante inyecciones intradérmicas de la vacuna BCG.

Últimamente, entre los modelos de mamíferos estudiados se han utilizado rumiantes como los cerros y cabritos. En los primeros, la inducción de la inmunidad entrenada se ha analizado mediante la administración de la vacuna BCG en aerosol; mientras que en cabritos recién nacidos nuestro grupo de investigación evaluó la inmunidad entrenada por la administración vía oral de β -glucanos de una levadura marina.

■ **Mecanismos moleculares de la inmunidad entrenada**

Aunque el estudio de la administración de estos estímulos en mamíferos ha generado todavía poca información, se continúan estudiando los mecanismos de acción. Una de las principales respuestas mejoradas en la inmunidad entrenada es el aumento de la producción de ciertas **citocinas** proinflamatorias. Las células inmunes innatas entrenadas, como monocitos y macrófagos, han demostrado incrementar principalmente la interleucina (IL)-1 β , IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Asimismo, se ha descrito que otras poblaciones de células inmunes innatas, como las células NK (*natural killer*) y células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), tienen la capacidad de adquirir memoria y, así, aumentar la producción de citocinas, como el interferón (IFN)- γ , IL-5 e IL-13.

Los hallazgos más recientes demuestran que este fenómeno de entrenamiento celular del sistema inmune innato es inducido por una reprogramación epigenética y metabólica que genera una mayor capacidad de respuesta en las células inmunes innatas (véase la Figura 1). En palabras más sencillas, los cambios epigenéticos son modificaciones en el ADN que no alteran la secuencia de esta molécula y que tienen una influencia importante en la transcripción de genes (cuándo y cuánto) que sintetizarán proteínas primordiales para la inmunidad entrenada (como citocinas proinflamatorias). Entre estos cambios se encuentran las metilaciones y acetilaciones.



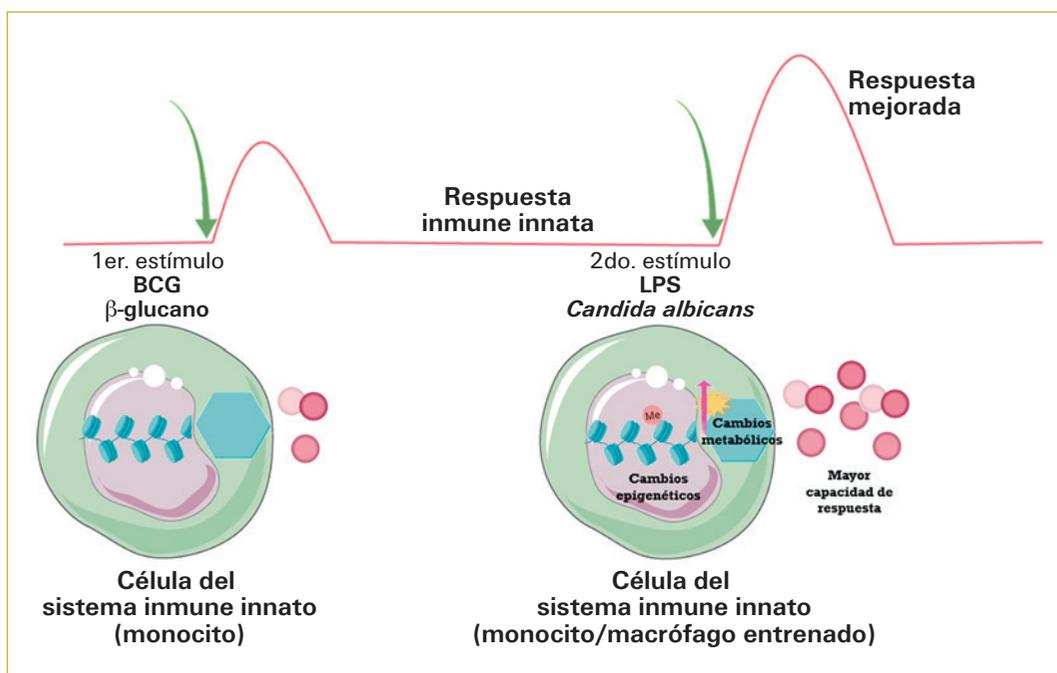


Figura 1. Concepto de inmunidad entrenada. Después de un primer estímulo, las células del sistema inmune innato mejoran su respuesta frente a un segundo estímulo o infección (diferente o mismo patógeno). Los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la inmunidad entrenada se basan en reprogramaciones epigenéticas y metabólicas, que a su vez generan una mayor capacidad de respuesta, incluido un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias.

Por otra parte, con respecto a los cambios metabólicos, se sabe que durante la inducción de la inmunidad entrenada existe un aumento del metabolismo de la glucosa (glucólisis), así como de otras moléculas del metabolismo (por ejemplo, lactato y NAD⁺/NADH), lo cual genera la activación y proliferación de las células del sistema inmune innato.

Asimismo, existen otros estímulos endógenos (moléculas que el propio organismo fabrica) que –desafortunadamente– son capaces de activar de manera excesiva la inmunidad entrenada y, con ello, contribuir a la generación de inflamaciones crónicas, trastornos autoinmunes, alergias y enfermedades cardiovasculares. Por el contrario, una inmunidad entrenada deficiente podría favorecer el desencadenamiento de afecciones como el cáncer y algunas infecciones. Por lo anterior, adentrarnos en los conocimientos recientes y las vías de señalización de estas reprogramaciones en la inmunidad entrenada nos puede ayudar a lograr la manipulación benéfica del sistema inmune y a conducir los enfoques terapéuticos para diversas enfermedades inmunes.

■ Enfoques terapéuticos dirigidos a la inmunidad entrenada

■ Como ya se mencionó, la inmunidad entrenada aumenta las respuestas inmunes innatas que se ven reflejadas en un incremento de citocinas proinflamatorias. Este aumento a largo plazo puede favorecer el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas (como artritis y aterosclerosis). Se ha visto que algunas moléculas endógenas involucradas en estas enfermedades (por ejemplo, la lipoproteína de baja densidad oxidada y la lipoproteína A) son capaces de inducir inmunidad entrenada. De este modo, un enfoque terapéutico explorado es mediante la utilización de inhibidores de las moléculas implicadas en las vías de señalización de la inmunidad entrenada, para así inhibir el entrenamiento celular. Actualmente, en personas con diabetes se administra un fármaco que es inhibidor de una molécula relacionada con las vías de señalización de la inmunidad entrenada (metformina) y que, además, en algunas investigaciones se ha asociado con efectos antiinflamatorios en personas con trastornos inflamatorios.



Con base en los cambios metabólicos y epigenéticos observados, es de esperarse que, si los impedimos mediante la inhibición de la glucólisis y de las metilaciones del ADN, podemos también suprimir la inducción de la inmunidad entrenada. De este modo, actualmente se siguen estudiando alternativas de inhibidores de la inmunidad entrenada. Cabe remarcar que estas investigaciones llevan tiempo y esfuerzo, debido a que dichas moléculas están implicadas en diversas vías de señalización de otros procesos celulares cuyas funciones son importantes para el organismo.

Asimismo, hoy se investigan diversos métodos, como el uso de **nanoacarreadores**, para que estos inhibidores sean entregados con mayor precisión a las células inmunes deseadas. En estudios recientes se ha demostrado que la combinación de diferentes inhibidores nanobiológicos mejora sinérgicamente la terapia de inhibición de la inmunidad entrenada (por ejemplo, la coinyección de nanopartículas de lipoproteínas de alta densidad con dos inhibidores de moléculas involucradas en las vías de señalización).

Otra alternativa que está siendo estudiada es el uso de anticuerpos terapéuticos contra las moléculas clave de la inmunidad entrenada (por ejemplo, IL-1 β). Esta terapia se ha aplicado en pacientes con enfermedades cardiovasculares (ya que se han relacionado con eventos de inflamación) y se observó una supresión de la inmunidad entrenada. Una alternativa más reciente para bloquear o inhibir estas moléculas es la utilización de ARN de interferencia (ARNi, usado para silenciar genes). Sin embargo, esta terapia se encuentra en una etapa temprana y todavía falta mucho para que pueda llegar a estudios clínicos, ya que en ensayos *in vitro* ha mostrado tener éxito, pero en ensayos *in vivo* los resultados aún no son convincentes.

Por otro lado, se ha visto que inducir la inmunidad entrenada puede mejorar el tratamiento de los padecimientos de las personas con **inmunosupresión**, las cuales carecen de respuestas inmunes y tienen deficiencias inmunitarias para combatir el cáncer, infecciones y sepsis. Lo anterior ya se empieza a estudiar con el objetivo de desarrollar terapias contra



estados inmunosuprimidos. Además, los estímulos capaces de inducir la inmunidad entrenada pueden actuar como un mecanismo de protección contra infecciones posteriores. Con esto surge una próxima generación de vacunas basadas en la inmunidad entrenada (*trained immunity-based vaccines*, TIBV), que son capaces de conferir una protección más amplia —es decir, no específica a un solo patógeno—. Cabe destacar que las TIBV pueden mejorar la función de las respuestas inmunes innatas y adaptativas, tomando en cuenta que las células inmunes innatas entrenadas pueden mejorar las respuestas de las células adaptativas debido a la interrelación entre estas dos respuestas. De esta manera, los estímulos que inducen la inmunidad entrenada también pueden considerarse como adyuvantes (potenciadores de la respuesta inmune) en combinación con otros antígenos (por ejemplo, cualquier molécula que active la producción de anticuerpos). En este caso, las TIBV contienen dos elementos: el inductor de la inmunidad entrenada y el antígeno, que pueden administrarse de manera conjunta, o bien pueden primero inducir la inmunidad entrenada y después el antígeno. Esta estrategia es útil para vacunas novedosas específicas, pero con baja inmunogenicidad.

Nanoacarreadores

Transportadores de fármacos con tamaño nanométrico.

Inmunosupresión

Disminución o inhibición de funciones del sistema inmune.

■ **Investigadores internacionales enfocados en la inmunidad entrenada para combatir una nueva pandemia**

■ A finales de 2019 se dio a conocer el brote de una infección por un nuevo tipo de virus del grupo de

los coronavirus (SARS-CoV-2), el cual causa la enfermedad llamada COVID-19 y ha generado una nueva pandemia.

Ante este problema mundial, los investigadores de diferentes países han empezado a investigar y a realizar ensayos clínicos con la vacuna BCG, la cual se utiliza contra la tuberculosis, como una alternativa adicional contra la COVID-19 (O'Neill y Netea, 2020). Un ejemplo es el ensayo clínico aleatorizado, iniciado en Grecia, en el que se vacunaron personas de la tercera edad con placebo o con BCG, cuyos resultados se obtendrán para octubre de 2020 (Netea y cols. 2020). Con base en los estudios previos de inmunidad entrenada, esta vacuna podría aumentar las respuestas inmunes que permitirán combatir o prevenir, hasta cierto grado, la infección por el virus. Estos estudios serán realizados en trabajadores de la salud y en personas mayores. En definitiva, los resultados se esperarán con grandes ansias para que contribuyan a mejorar el actual problema de salud.

Conclusión

La inmunidad entrenada genera una función de memoria del sistema inmune innato que tiene como resultado una inmunidad de amplio espectro frente a diversos patógenos. La investigación de los mecanismos de acción tanto epigenéticos como metabólicos, así como la identificación de las rutas de señalización de la inmunidad entrenada, nos proporcionan una gama de herramientas para el estudio y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. De esta manera, la inducción de la inmunidad entrenada puede contribuir a mejorar los padecimientos con estados inmunosuprimidos, mientras que su inhibición puede proporcionar beneficios hacia trastornos inflamatorios crónicos. Todo esto ha generado nuevos enfoques terapéuticos, como las moléculas inhibitoras de las vías de señalización asociadas al entrenamiento celular, los nanoacarreadores de estos inhibidores, los anticuerpos contra moléculas proinflamatorias, el silenciamiento de genes involucrados en la inflamación, entre otros (véase la Figura 2).

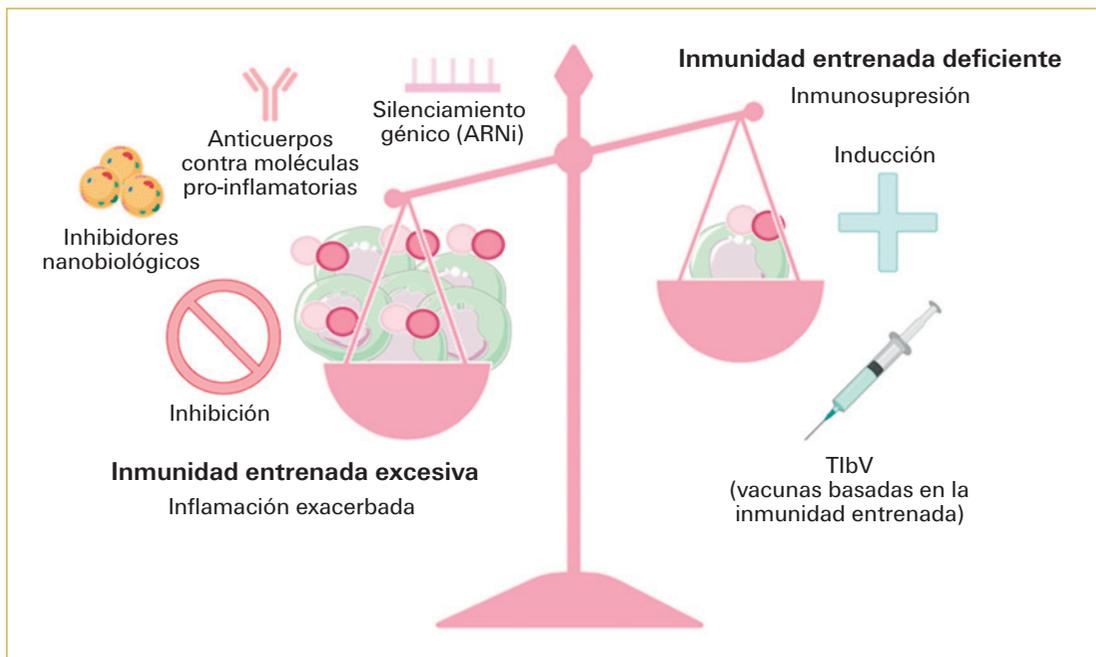


Figura 2. Estrategias terapéuticas en estudio que podrían ayudar a regular la inmunidad entrenada. En estados de inflamación exacerbada causados por una inmunidad entrenada excesiva se estudia la inhibición de moléculas implicadas en la inmunidad entrenada mediante diferentes estrategias: inhibidores nanobiológicos (funcionalización química de nanopartículas con moléculas inhibitoras), anticuerpos terapéuticos (neutralización de la acción de las moléculas proinflamatorias) y terapias con ARNi (silenciamiento de genes codificantes de moléculas proinflamatorias). En estados de inmunosupresión se estudia la inducción de la inmunidad entrenada, principalmente mediante la aplicación de vacunas basadas en la inmunidad entrenada (TibV).



No obstante, el enfoque más estudiado es hacia el desarrollo de vacunas innovadoras basadas en la inmunidad entrenada. Aún queda mucho por investigar acerca de los mecanismos involucrados en la inmunidad entrenada para generar nuevas terapias que beneficien a la población mundial, en espera de que se conviertan en tratamientos terapéuticos exitosos.

Miriam Angulo Villavicencio

Grupo de Inmunología y Vacunología, Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste.
mgoretty.angulo@gmail.com

Carlos Angulo

Grupo de Inmunología y Vacunología, Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste.
eangulo@cibnor.mx

Referencias específicas

Fehniger, T. A. y M. A. Cooper (2016), "Harnessing NK cell memory for cancer immunotherapy", *Trends in immunology*, 37:877-888.

Lanz-Mendoza, H. y J. Contreras (2018), "Insect Innate immune memory", en E. L. Cooper (ed.), *Advances in Comparative Immunology*, Cham, Springer, pp. 193-211.

Martínez-González, I., L. Mathä, C. A. Steer, M. Ghaedi, G. F. Poon y F. Takei (2016), "Allergen-experienced group 2 innate lymphoid cells acquire memory-like properties and enhance allergic lung inflammation", *Immunity*, 45:198-208.

Mourits, V. P., J. C. Wijkmans, L. A. Joosten y M. G. Netea (2018), "Trained immunity as a novel therapeutic strategy", *Current opinion in pharmacology*, 41: 52-58.

Mulder, W. J., J. Ochando, L. A. Joosten, Z. A. Fayad y M. G. Netea (2019), "Therapeutic targeting of trained immunity", *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(7):553-566.

Netea, M. G., E. J. Giamarellos-Bourboulis, J. Domínguez-Andrés, N. Curtis, R. van Crevel, F. L. van de Veerdonk y M. Bonten (2020), "Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection", *Cell*, 181(5):969-977.

O'Neill, L. A. y M. G. Netea (2020), "BCG-induced trained immunity: Can it offer protection against COVID-19?", *Nature Reviews Immunology*, 20:335-337.

Reimer-Michalski, E. M. y U. Conrath (2016), "Innate immune memory in plants", *Seminars in Immunology*, 28(4):319-327.

Sánchez-Ramón, S., L. Conejero, M. G. Netea, D. Sanchó, Ó. Palomares y J. L. Subiza (2018), "Trained immunity-based vaccines: a new paradigm for the development of broad-spectrum anti-infectious formulations", *Frontiers in Immunology*, 9:2936.

Van der Meer, J. W., L. A. Joosten, N. Riksen y M. G. Netea (2015), "Trained immunity: a smart way to enhance innate immune defence", *Molecular Immunology*, 68(1):40-44.