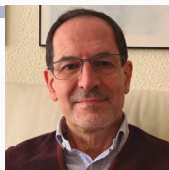


## Un entrenamiento muy necesario



JORGE LABORDA

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Castilla-la Mancha

Una de las alegrías de haber intentado enseñar Inmunología por más de dos décadas a alumnos de Medicina, Farmacia y Biotecnología ha sido contemplar, aunque desde la lejanía, cómo esta disciplina crecía, evolucionaba y maduraba, al mismo tiempo que se desarrollaban interesantísimas estrategias terapéuticas basadas en su creciente conocimiento, entre las que podemos mencionar las vacunas de ARN y la inmunoterapia antitumoral T-CAR o NK-CAR. Sin ir más lejos, cuando empecé a enseñar Inmunología, el último año del siglo XX, las células TH17 no se habían descubierto todavía; el inflammasoma tampoco se conocía, y la inmunidad innata era un mecanismo de defensa sin capacidad de memoria. Las investigaciones realizadas estas últimas décadas han revelado que esta última idea es falsa, y de este asunto, de la capacidad memorística de las células de la inmunidad innata, es de lo que deseo hablarles hoy.

Para comenzar, me gustaría intentar desmitificar qué es eso de la memoria inmunitaria. Cuando hablo de ella por primera vez a los estudiantes, compruebo, al contemplar sus asombrados rostros —asombro que atraviesa incluso las mascarillas en tiempos de pandemia— que no comprenden cómo una célula pueda acordarse de nada, si las células carecen de cerebro. Les explico que no se trata de memoria espacial, o fotográfica, sino solo de la capacidad para volver a realizar una función más rápida y eficazmente que la primera vez. Las células pueden hacer eso fácilmente con solo cambiar la expresión de algunos genes, manteniendo activos, o listos para ser activados con rapidez, a los genes necesarios para realizar la función defensiva que sea. Son esos genes los que producen las proteínas, las herra-

mientas moleculares, que posibilitan el desempeño de esa función, por lo que tenerlos activados o listos se traduce en que la célula «se acuerda» de lo que hizo para defender al organismo la primera vez que tuvo que hacerlo, cuando activó a los mismos genes (o casi). ¿Y por qué las células inmunitarias no tienen listos a sus genes defensivos en todo momento, algunos pueden preguntarse? Pues porque eso costaría mucha energía y, además, resulta peligroso circular en modo «peleón fácil» por el organismo si no hay una razón para ello. Y la razón es haberse encontrado con un enemigo concreto al que ha sido necesario erradicar para mantenerse con vida. Ese primer encuentro hostil indica que el enemigo merodea los alrededores y es probable volver a encontrarse con él o con sus descendientes, por lo que estar mejor preparado que la primera vez para enfrentarse a él es, sin duda, una «buena idea» para sobrevivir a su ataque.

### *Inmunidad entrenada*

Una vez aclarado que la memoria inmunitaria no es sino un tipo particular de diferenciación celular —es decir, un proceso en el que las células se convierten en diferentes a sus antecesoras mediante cambios en el funcionamiento de los genes—, se hace más fácil aceptar que cualquier tipo de célula inmunitaria, no solo los linfocitos B o los T, como se creía inicialmente, sino también células de la inmunidad innata, como los macrófagos, por ejemplo, puedan desarrollar memoria. Para ello, bastaría con que la expresión de sus genes, o la facilidad con que esos genes puedan ser activados, cambie tras un primer encuentro con un enemigo.

Evidentemente, no es posible mantener la memoria una vez muerta la célula. La muerte de muchos linfocitos y leucocitos sobreviene por apoptosis una vez han terminado con la infección. Las células activadas para la defensa no son ya necesarias y son amablemente invitadas a quitarse de en medio suicidándose, lo que suelen hacer con admirable obediencia y abnegación molecular. Por esta razón, una de las diferencias necesarias entre las células memoria y las células activadas, las llamadas células efectoras, es la expresión aumentada de genes que les alargan la vida. Estos suelen ser genes antiapoptóticos, que se resisten a dejar que las células se suiciden con demasiada alegría. Por supuesto, además de estos genes, otros genes, como los responsables de la producción de citocinas o de quimiocinas, están también modificados.

La memoria de las células de la inmunidad innata se ha dado en llamar inmunidad entrenada. La inmunidad entrenada se puso de manifiesto por primera vez en 2012, en un trabajo que reveló los efectos protectores de la vacuna de la tuberculosis frente a otros micror-

ganismos diferentes de la micobacteria que la causa (1). Estos efectos protectores se observaron en ratones carentes de linfocitos T y B, y que, por tanto, no pueden desarrollar memoria de la inmunidad adaptativa. No obstante, la vacunación con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG), el utilizado en la vacuna de la tuberculosis, confirió protección a esos ratones inmunodeficientes frente a infecciones por el hongo *Candida albicans*. Esa superior protección no podía ser debida en este caso sino a un «entrenamiento» de las células de la inmunidad innata, entrenamiento que se produce durante la lucha contra el bacilo.

Desde ese primer trabajo, la evidencia acumulada sobre el nuevo fenómeno de la inmunidad entrenada no ha hecho sino crecer. Esta evidencia confirma, además, que, en efecto, la vacuna de la tuberculosis administrada por vía parenteral conduce a la generación de macrófagos entrenados que van a localizarse en la mucosa pulmonar (2), donde más eficaz resultará su actividad defensiva. Estos resultados conllevan importantes implicaciones para el desarrollo de nuevas vacunas eficaces.

### *El sistema inmunitario necesita cierta actividad cotidiana para mantenerse en estado entrenado y ser eficaz*

#### **Recuerdos epigenéticos**

¿Cómo adquieren memoria las células de la inmunidad innata? Como ya he sugerido antes, la memoria no es sino un estado diferente en el que las células son capaces de reaccionar más eficazmente frente a un estímulo, o en este caso incluso frente a una clase de estímulos. Puesto que la reacción frente al estímulo depende del funcionamiento de los genes, el estado de memoria depende de que los genes responsables de la activación y funciones efectoras se activen con mayor facilidad frente a un estímulo relevante. Este estado de facilidad incrementada para la activación, en el caso de la memoria de la inmunidad innata, se consigue mediante modificaciones epigenéticas (3).

Las modificaciones epigenéticas son, en realidad, modificaciones moleculares que alteran las propiedades químicas de la molécula de ADN —sin alterar la información genética que contiene— o de las histonas del nucleosoma que se unen con él, lo que modifica su capacidad de interaccionar con factores de transcripción, entre otras proteínas, y facilita la transcripción génica. En el caso de la memoria de la

inmunidad innata, son en general las histonas las que resultan químicamente modificadas. Como no resulta sorprendente, esas modificaciones químicas suceden en los lugares donde se encuentran, entre otros, los genes relacionados con la respuesta inflamatoria, por ejemplo, los necesarios para la producción de algunas citocinas, como IL-6 y TNF- $\alpha$ .

La modificación epigenética en las histonas de los genes pertinentes se produce cuando la célula adquiere por primera vez un estado de activación, al reconocer alguna molécula propia de los microorganismos mediante sus receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRRs, de *pattern recognition receptors*). Este reconocimiento produce una señal intracelular que conduce a la activación de los genes proinflamatorios, los «abre» y permite el acceso de enzimas que modifican a las histonas que interaccionan con ellos. Estos cambios químicos pueden ser de larga duración o, lo que es lo mismo, la memoria puede ser muy duradera, lo que conduce a un estado de protección mejorado por parte de la inmunidad innata frente a diversas amenazas.



## **Cambios Metabólicos**

Sin embargo, la modificación epigenética de los genes proinflamatorios no es todo lo que debe suceder para que las células adquieran un estado de memoria y estén mejor equipadas frente a futuras amenazas. Es también necesario que las células modifiquen su estado metabólico de modo que estén preparadas para dedicar los recursos energéticos y materiales necesarios para su función defensiva. Estos cambios se traducen, entre otras cosas, en un aumento tanto de la glicolisis como de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias.

La existencia de la inmunidad innata entrenada y sus claros efectos protectores es tal vez parte de la explicación al fenómeno de la mayor incidencia de enfermedades respiratorias infecciosas que estos últimos meses los niños, en particular, han estado experimentando. El empleo de mascarillas ha reducido sin duda la exposición a diversos microorganismos que, incluso sin ser

especialmente peligrosos, podían estar participando en la generación de una inmunidad innata bien entrenada.

Así, al igual que debemos movernos diariamente para no perder masa muscular, y debemos también mantener activo nuestro cerebro evitando ver demasiada televisión y fomentando la lectura, el sistema inmunitario necesita cierta actividad cotidiana para mantenerse en estado entrenado y ser eficaz. Desconocemos aún donde se encuentra el equilibrio óptimo entre la higiene y la insalubridad que confiera el estado de protección inmunitario idóneo, pero comenzamos a tener claro por qué tanto una higiene excesiva como su ausencia pueden resultar perjudiciales, no solo para el desarrollo de patologías inmunitarias, como las alergias —que están relacionadas con excesiva higiene durante la infancia—, sino también para conseguir una adecuada protección frente a las infecciones a lo largo de la vida.

### **Referencias**

- 1 Jordi Ochando et al. Trained immunity — basic concepts and contributions to immunopathology. *Nature Reviews Nephrology* (2022) <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00633-5>.
- 2 Kleinnijenhuis, J. et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 17537–17542 (2012).
- 3 Mangalakumari Jeyanathan et al. Parenteral BCG vaccine induces lung-resident memory macrophages and trained immunity via the gut–lung axis. *Nature Immunology* volume 23, pages1687–1702 (2022)

Jorge Laborda es catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Castilla-La Mancha y autor del libro "Estamos rodeados. Descubre el extraordinario poder de un sistema inmunitario sano". (Ed Plataforma, 2022).

Este artículo está también disponible en el podcast del autor Quilo de Ciencia: <https://cienciaes.com/quilociencia/2023/01/15/entrenamiento-necesario/>

