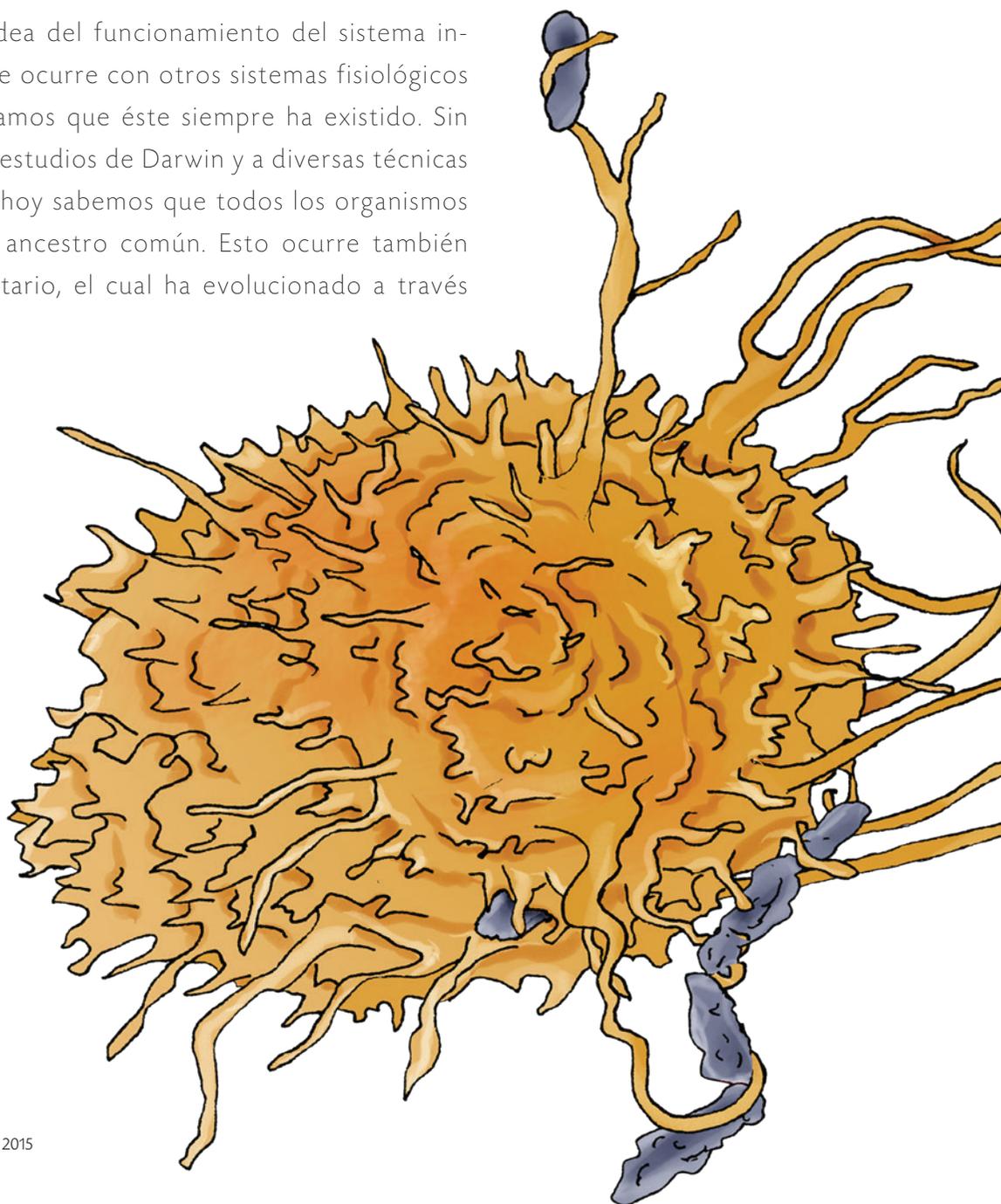




# Y **DARWIN** tenía razón... La **evolución** del **sistema inmunitario**

Todos tenemos una idea del funcionamiento del sistema inmunitario y al igual que ocurre con otros sistemas fisiológicos del ser humano, pensamos que éste siempre ha existido. Sin embargo, gracias a los estudios de Darwin y a diversas técnicas de biología molecular hoy sabemos que todos los organismos vivos tenemos un ancestro común. Esto ocurre también con el sistema inmunitario, el cual ha evolucionado a través del tiempo.



La secuenciación del genoma humano nos demostró que tenemos mucho en común con otros organismos, y cuando los científicos se dieron a la tarea de estudiar algunos genes de la respuesta inmunitaria se dieron cuenta de la enorme similitud de la nuestra con la de otras especies. Es difícil pensar que un insecto o cualquier otro invertebrado presente un sistema inmune, pero en los últimos años los científicos han descubierto aspectos fascinantes de la evolución de este sistema. Un ejemplo muy interesante lo encontramos en el insecto que transmite el dengue, el mosquito *Aedes aegypti*. El dengue es adquirido por

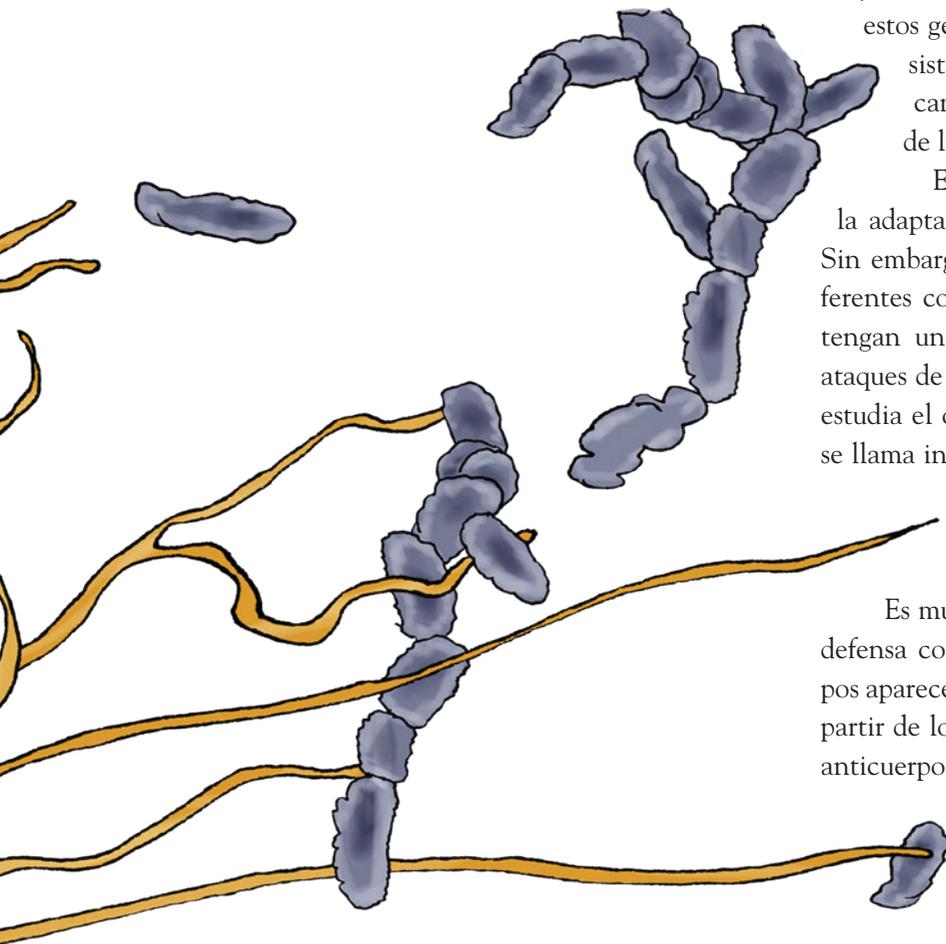
éste después de alimentarse de una persona infectada con el virus que causa dicho mal. El mosquito sufre con la presencia del virus y trata de eliminarlo utilizando sus sistemas de defensa. Resulta increíble que un insecto tan pequeño pueda tener un sistema inmunitario.

La investigación sobre el origen y evolución del sistema inmunitario va en aumento y diversos grupos de científicos de todo el mundo nos han demostrado que Darwin tenía razón... El sistema inmunitario tiene un origen muy antiguo y común a muchos organismos. Después de la secuenciación del genoma humano, los científicos se dieron cuenta de que para la complejidad del ser humano el número de genes que tenemos es muy reducido (aproximadamente 25 000). Muchos de

estos genes los compartimos con otras especies. El sistema inmunitario es un fiel reflejo de estos cambios y nuestro genoma guarda información de la historia de nuestro sistema inmunitario.

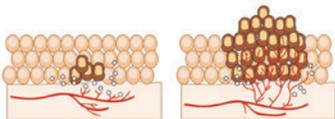
El sistema inmunitario es fundamental para la adaptación de todos los seres vivos al ambiente. Sin embargo, no imaginamos que organismos tan diferentes como corales, esponjas, insectos o tiburones tengan un sistema de defensa contra infecciones o ataques de patógenos. La rama de la inmunología que estudia el origen y evolución del sistema inmunitario se llama inmunología comparada y su propósito es determinar qué es lo general de la respuesta inmunitaria y qué es específico de cada especie. Un ejemplo son los anticuerpos.

Es muy conocido que son muy importantes en la defensa contra patógenos; sin embargo, los anticuerpos aparecen muy tardíamente en la evolución y sólo a partir de los vertebrados. Los invertebrados no tienen anticuerpos y han sobrevivido por millones de años, lo que subraya la importancia de conocer la respuesta inmunitaria desde una perspectiva evolutiva. Pero, ¿cuáles fueron los principales pasos en la evolución de la respuesta inmunitaria?



### El inicio: reconocer lo propio y lo extraño

Un rasgo fundamental de cualquier organismo es que siempre intentará preservar intacta su individualidad.



El sistema inmunitario reconoce las diferencias entre lo propio y lo no propio en su intento de mantener un medio interno equilibrado. El concepto de sí mismo está vinculado al concepto de identidad biológica. Todos los organismos, desde bacterias hasta animales superiores, poseen sistemas de reconocimiento para determinar la identidad de patógenos o de células no propias. Ahora podemos describir muchos de los mecanismos alternativos de reconocimiento inmune que han surgido en diversos puntos de la evolución. Asimismo, los organismos han desarrollado diversas moléculas que pueden reconocer proteínas, lípidos y carbohidratos en un gran número de patógenos. Los vertebrados llegaron a desarrollar moléculas con enorme especificidad, como los anticuerpos.

### Activación de la respuesta inmunitaria y los mecanismos efectores

Una vez que el sistema inmunitario reconoce una molécula extraña, se activa la respuesta inmune. Todos los organismos pluricelulares han desarrollado estrategias para comunicar la presencia de patógenos o moléculas extrañas a diferentes células y tejidos del sistema inmunitario y activar así los mecanismos de defensa. Durante la evolución se establecieron estrategias basadas en “cascadas proteolíticas” que consisten en una serie de reacciones enzimáticas que van activando la producción y liberación de proteínas para la defensa, promoviendo la inflamación. Dos ejemplos muy interesantes son la cascada del complemento de los vertebrados y el sistema de la fenoloxidasa de los invertebrados, como se verá más adelante. El complemento es una cascada donde una proteína se activa por la acción de una enzima y esta proteína a su vez activa a otras proteínas. Esta estrategia ha tenido mucho éxito en la evolución del sistema inmunitario, pues ha permitido que la respuesta inmune no sólo se active, sino que también se amplifique. Finalmente, la activación del sistema produce moléculas reguladoras de la respuesta inmune celular y humoral, y también la activación de los mecanismos efectores que eliminan a los patógenos.

Los mecanismos efectores son muy diversos y dependen de las adaptaciones de los organismos a su am-

biente y de la presencia de diversos microorganismos. Sin embargo, es muy interesante que existen mecanismos que se han preservado a través de la evolución; entre ellos encontramos la fagocitosis, la citotoxicidad, los péptidos antimicrobianos y las especies reactivas del oxígeno y de nitrógeno. Estos mecanismos se encuentran ampliamente distribuidos en todos los grupos de invertebrados y vertebrados, y se caracterizan por actuar rápidamente y no requerir de una gran maquinaria sintética para su producción.

### Generación de diversidad en receptores

Hace aproximadamente 40 millones de años, durante el periodo Cámbrico, en los vertebrados se desarrolló la capacidad de diversificación de los receptores de los antígenos de la respuesta adaptativa. Trabajos recientes han demostrado que los vertebrados sin mandíbula (las lampreas) poseen linfocitos que expresan receptores de antígeno somáticamente diversificados que contienen repetidos ricos en leucina, llamados receptores variables de linfocitos (VLR), y que el tipo de VLR expresado es específico para el linaje de linfocitos. El resto de los vertebrados desarrolló mecanismos para generar diversidad que dependen de la recombinación de los genes VDI y la presencia de RAG 1 y RAG 2.

Otro grupo de moléculas que aparece exclusivamente en vertebrados es el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). El MHC es una familia multigénica que ha surgido a través de una recurrente expansión y contracción de los genes. Este sistema contiene genes que codifican para proteínas involucradas con la presentación de antígenos. El origen y evolución del MHC continúa bajo una intensa investigación. Una hipótesis muy interesante es la llamada “duplicación de bloques”; es decir, duplicaciones a gran escala de fragmentos del genoma. Según esta hipótesis, ciertas regiones MHC fueron producidas desde una región ancestral común por duplicación.

Estas duplicaciones genómicas a gran escala tienen un gran potencial para la generación de procesos evolutivos; por ejemplo, que copias redundantes de un gen permitirían la presencia de una gran cantidad de duplicados del gen para la adquisición de nuevas funciones. Esto probablemente promovió la evolución de los

vertebrados y la aparición de muchos genes del sistema inmune adaptativo de los mamíferos.

### Memoria inmunológica

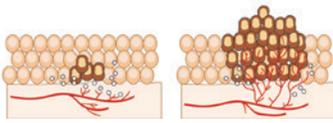
Los vertebrados han desarrollado la capacidad para recordar al antígeno o patógeno con el que han tenido contacto. Cuando el sistema inmunitario lo vuelve a encontrar responde más rápido y de manera más eficiente. Esta capacidad se encuentra guardada en los linfocitos de memoria y por mucho tiempo se pensó que sólo los vertebrados, y particularmente los mamíferos, la tenían. Sin embargo, información reciente indica que muchos invertebrados presentan mecanismos alternativos para generar memoria inmune. En diversas especies de insectos se ha demostrado que el contacto con un antígeno es capaz de generar memoria inmune contra éste con cierto grado de especificidad. Actualmente se investiga el mecanismo molecular y las bases genéticas de esta memoria para establecer su origen filogenético.

### ¿Cómo se han distribuido las características de la respuesta inmunitaria en el reino animal?

#### *Barreras físico-químicas*

Las barreras físico-químicas se consideran un mecanismo de defensa porque su función primordial es la de impedir la entrada de posibles patógenos que puedan alterar la integridad del organismo. En los invertebrados son muy variadas y podemos encontrar desde barreras muy consistentes como el exoesqueleto de quitina de los artrópodos (insectos, crustáceos, etc.), hasta otras gelatinosas como las secreciones mucosas de los moluscos (almejas, babosas, etc.). Adicionalmente, en los insectos hematófagos existe un revestimiento en el tubo digestivo (intestino) llamado “membrana peritrófica” (saco formado de quitina, proteínas y proteoglicanos) que protege a las células del intestino del contacto directo con la comida y los patógenos. Los patógenos que logran atravesar





estas primeras barreras se enfrentarán a una segunda barrera: el sistema inmunitario.

### Respuesta inmunitaria

La respuesta inmunitaria de los invertebrados está formada por dos componentes claramente definidos: el celular, representado por células fagocíticas (equivalentes a los macrófagos en vertebrados), y componentes solubles o humorales, representados principalmente por péptidos antimicrobianos (equivalentes a los presentes en vertebrados).

La respuesta inmunitaria da comienzo cuando moléculas del patógeno son detectadas y reconocidas como no propias. El reconocimiento está dado por los receptores de reconocimiento de patrones o moldes (PRR, por sus siglas en inglés), los cuales se unen a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés). Los PRR más estudiados son las proteínas de reconocimiento a peptidoglicano de bacterias Gram (+) y las proteínas de reconocimiento a bacte-

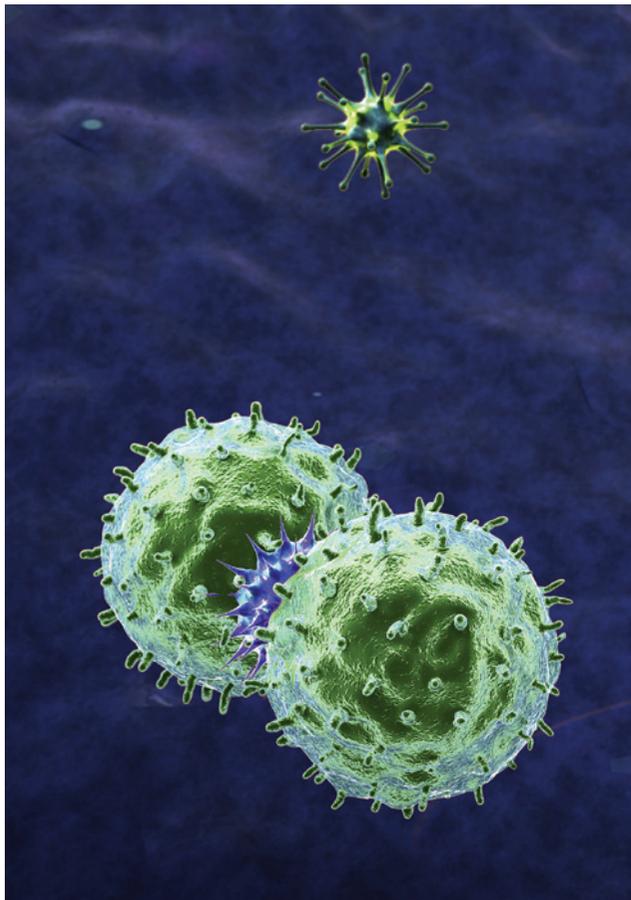
rias Gram (-). Estos PRR activan vías de señalización celular involucradas en la producción de péptidos antimicrobianos (respuesta humoral). Otro tipo de PRR que tienen la función de reconocer PAMP son las opsoninas (moléculas que facilitan el proceso de fagocitosis); en insectos se han identificado por lo menos dos tipos, las que presentan dominios tio-éster (TEP) y las que son ricas en leucinas (LRIM). Cabe señalar que el TEP1 se adhiere a la superficie de bacterias Gram negativas y Gram positivas “marcándolas” para ser fagocitadas, y que tiene características similares a los factores del complemento de vertebrados C3, C4 y C5 y  $\alpha 2$ -macroglobulinas. Después del reconocimiento del patógeno, se activan las respuestas humoral y celular.

### Respuesta inmunitaria celular

La respuesta inmunitaria celular es una de las principales defensas para controlar una infección; está mediada por células que se encuentran en la circulación sanguínea o ligadas a los tejidos. En los invertebrados estas células reciben el nombre de hemocitos o celomocitos, los cuales cumplen funciones muy parecidas a las del macrófago de los mamíferos y además son responsables de llevar a cabo procesos de fagocitosis, nodulación, encapsulación e incluso síntesis de péptidos antimicrobianos.

### Fagocitosis

El trabajo histórico de Elie Metchnikoff a finales del siglo XIX marcó una pauta en el conocimiento de la respuesta inmunitaria celular. Metchnikoff demostró la importancia de las células sanguíneas para eliminar microorganismos invasores. Realizó sus primeros estudios en invertebrados y destacan en particular los que hizo con larvas de estrella de mar. Él logró introducir una espina de rosal en la cavidad del cuerpo de la larva y observó que la espina era atacada por células móviles que la cubrían. Posteriormente determinó que estas células se encontraban en prácticamente todos los organismos y tenían capacidad fagocítica. La fagocitosis es un mecanismo primordial mediante el cual los organismos de todo el reino animal se defienden contra patógenos. El mecanismo fagocítico de estas células es similar al de los macrófagos de los vertebrados, ya que presentan procesos como quimiotaxis (aproximación



al patógeno), adherencia (reconocimiento y contacto celular), ingestión (formación de un fagosoma) y digestión (activación de hidrolasas lisosomales).

### **Nódulos y encapsulación**

Los hemocitos/celomocitos también participan en la formación de nódulos y en la encapsulación de patógenos. Estos procesos ocurren cuando la capacidad fagocítica se ve superada por encontrarse los patógenos en gran cantidad (nódulos) o si su tamaño es grande (cápsulas); los hemocitos/celomocitos rodean a los patógenos para impedir su diseminación. En ambos casos se forma una envoltura uni o multicelular, con los patógenos secuestrados en su interior (similar a los granulomas de los vertebrados) y con frecuencia con depósitos de melanina. Esta melanina se genera tras la activación de la cascada de la profenoloxidasa y durante su síntesis se produce gran cantidad de especies reactivas de oxígeno, las cuales son altamente tóxicas para los patógenos. Así, podemos encontrar nódulos y cápsulas únicamente celulares, celulares-melanóticas y acelulares (cápsulas formadas únicamente por melanina).

Un hecho muy interesante es que en algunos invertebrados (como los anélidos, nemertinos, equinodermos y tunicados) se han descrito células que proliferan en respuesta a diversos antígenos. Se pensó que tal vez estas células pudieron dar origen a los linfocitos, pero lo cierto es que aparecieron con sus múltiples funciones hasta los vertebrados. Adicionalmente, se han encontrado células con capacidad citotóxica que reaccionan contra células tumorales y requieren del contacto célula-célula; este proceso se asemeja mucho a la citotoxicidad que producen las células NK (*natural killer*) de vertebrados.

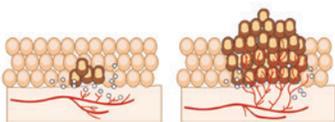
### **Respuesta inmunitaria humoral**

La respuesta inmunitaria humoral está representada por factores solubles constitutivos e inducibles, entre ellos las lisozimas, las lectinas, el óxido nítrico, las especies reactivas de oxígeno y la actividad del sistema de la fenoloxidasa, los cuales se encuentran en la hemolinfa o tejidos y pueden llegar a ser amplificados después de un estímulo microbiano.

Los invertebrados presentan factores solubles (humorales) y sustancias producidas en su mayoría por los hemocitos/celomocitos, como las opsoninas (que facilitan el proceso de fagocitosis y son similares a las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva), aglutininas (moléculas con capacidad aglutinante como las lectinas), moléculas con actividad lítica directa (hemolisinas o diversas enzimas) y factores similares a las citocinas de vertebrados. En diversos invertebrados se han caracterizado péptidos con función antimicrobiana o antifúngica, que en forma general se conocen como péptidos antimicrobianos. Éstos se encuentran distribuidos en todos los grupos de animales e incluso en plantas, y muchos se han estudiado de manera detallada en insectos. Los produce principalmente el cuerpo graso; sin embargo, bajo situaciones específicas, también otros tejidos como el intestino, los túbulos de Malphigio, la epidermis y los hemocitos participan en la producción de estos factores. La síntesis y liberación de péptidos antimicrobianos es uno de los mecanismos de defensa utilizado por los insectos contra microorganismos patógenos. Dentro de las primeras horas después de una infección con bacterias, los insectos sintetizan péptidos antibacterianos, producidos en el cuerpo graso, que se acumulan en la hemolinfa. En la mayoría de los casos la acción de estos péptidos se ejerce a través de un mecanismo similar al de los detergentes, lo que daña la integridad de la membrana celular.

Entre las moléculas con actividad lítica directa se conoce la lisozima en moluscos, insectos y equinodermos (hidroliza enlaces entre el ácido N-acetilneuramínico y la N-acetil glucosamina de la pared bacteriana), y ésta es la misma que se encuentra presente en las lágrimas que producen nuestros ojos. En varios invertebrados se han descrito moléculas de la familia de las pentraxinas, que son similares a la proteína C reactiva y constituyen un sistema de reconocimiento muy antiguo; son moléculas muy conservadas en la escala filogenética. Estas proteínas reconocen moléculas de la superficie celular y pueden interactuar con componentes del complemento y con otras moléculas inmunorreguladoras, de forma semejante a como lo hacen los anticuerpos de los vertebrados.

En relación a moléculas con características similares a las citocinas de los vertebrados, en insectos, anélidos,



equinodermos y tunicados se han encontrado moléculas parecidas (funcionalmente) a las citocinas IL-1 y TNF de vertebrados. La IL-1 de invertebrados, además de compartir funciones con la de vertebrados (estimulación de la proliferación de timocitos murinos), estimula la fagocitosis de los hemocitos y participa en la formación de nódulos y encapsulación (favoreciendo la adhesión y agregación de los hemocitos).

El origen de los anticuerpos sigue siendo un tema muy interesante de investigación y aunque tenemos evidencias de que sus estructuras básicas (dominios) ya se encuentran desde los invertebrados, es cierto que nos faltan más elementos para determinar cómo fue el origen de estas importantes moléculas. Lo que está claro es que desde los peces hasta los mamíferos nos vamos a encontrar que estas moléculas cumplen totalmente sus funciones en la respuesta inmunitaria.

### Perspectivas

El estudio del origen y evolución de la respuesta inmunitaria se encuentra en pleno desarrollo. Todavía quedan muchas preguntas por resolver, pero conforme pase el tiempo y tengamos nuevas evidencias podremos entender de manera más clara el origen del sistema inmune. En un futuro cercano, la combinación de estrategias celulares, moleculares y de las ciencias genómicas nos proporcionará información de cómo evolucionó nuestro sistema inmunitario.

**Humberto Lanz Mendoza** es biólogo por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Realizó sus estudios de maestría y doctorado en Inmunología en el Departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Realizó estancias posdoctorales en la Universidad de Estocolmo, Suecia, en la Escuela Politécnica de Zúrich, Suiza, y en el Centro de Investigación de Insectos de la Universidad de Arizona. Perteneció al Sistema Nacional de Investigadores (nivel II). Cuenta con más de 70 publicaciones en revistas con arbitraje internacional y ha recibido diversos premios nacionales. Su área de investigación

es la respuesta inmunitaria en insectos y la evolución y filogenia de la respuesta inmunitaria. Actualmente es director del Área de Infección e Inmunidad del Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Salud Pública.

humberto@insp.mx

**Salvador Hernández-Martínez** es biólogo por la UNAM, realizó sus estudios de posgrado sobre la respuesta inmune de mosquitos en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Ha realizado estudios de la respuesta inmune de mosquitos contra parásitos de la malaria, así como del sistema neuroendocrino de mosquitos. A la fecha cuenta con 27 publicaciones de arbitraje internacional, y fue acreedor al Premio Von Behring-Kitasato al mejor trabajo de Inmunología 2007, otorgado por la Academia Nacional de Medicina. Su interés se centra en la respuesta inmune, fisiología y biología celular y molecular de vectores. Actualmente es investigador del Centro de Investigaciones Sobre Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Salud Pública, Investigador Nacional (nivel I) y miembro honorífico del Sistema Estatal de Investigadores (Morelos).

shernand@insp.mx

### Lecturas recomendadas

- Cooper, E. L. (1981), "Immunity in Invertebrates", *CRC Critical Reviews in Immunology*, 2:1-32.
- Iraoqui, J. E., J. M. Urbach y F. M. Ausubel (2010), "Evolution of host innate defense insights from *Caenorhabditis elegans* and primitive invertebrates", *Nature Reviews Immunology*, 10:47-58.
- Iwanaga, S. y B. L. Lee (2005), "Recent Advances in the Innate Immunity of Invertebrate Animals", *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 38:128-150.
- Schmid-Hempel, P. (2005), "Evolutionary ecology of insect immune defenses", *Annual Review Entomology*, 50:529-551.
- Söderhäll, K. (2010), *Advances in Experimental Medicine and Biology. Invertebrate Immunity*, Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, LLC., p. 316.
- Tsakas, S. y V. J. Marmaras (2010), "Insect immunity and its signalling: an overview", *Invertebrate Survival Journal*, 7:228-238.



**COMUNICACIONES LIBRES**

