

Fabiola Claudio-Piedras y Jorge Cime-Castillo

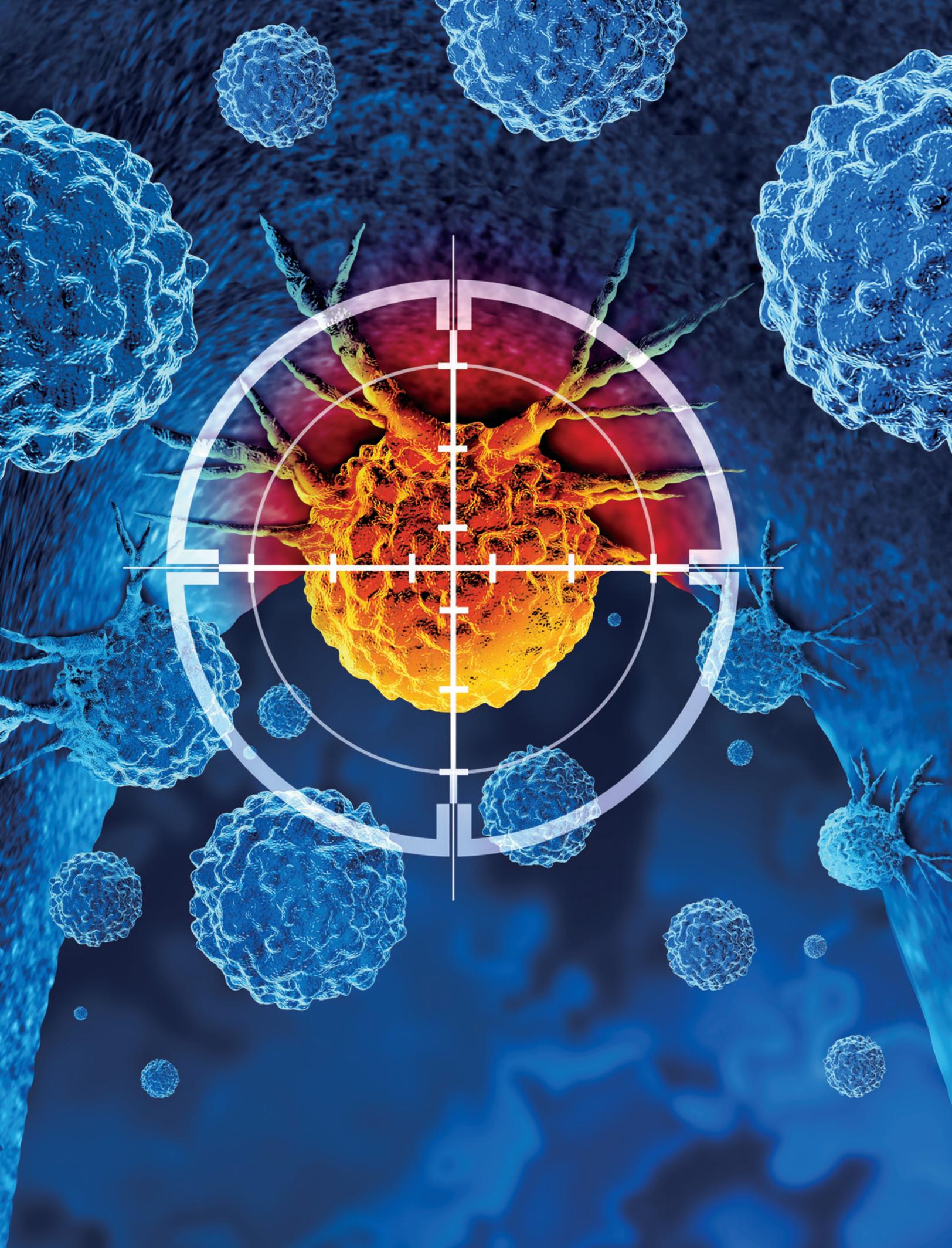
Memoria inmune, registro duradero de batallas vividas

Durante la evolución han surgido sistemas biológicos tan complejos que presentan memoria. Tal es el caso del sistema inmune, el cual a grandes rasgos puede ser dividido en sistema inmune innato y sistema inmune adaptativo. El sistema inmune permite el reconocimiento de *lo propio* y su coexistencia, así como el reconocimiento de *lo extraño* y su eliminación, con el atributo fascinante de generar y mantener una memoria inmune. En este artículo se revisan sus características.

El sistema inmune innato está presente tanto en los organismos más simples como en los humanos y se caracteriza por ser la primera línea de defensa (o la única en organismos más simples) que surge de manera rápida y eficiente, a diferencia de la respuesta inmune adaptativa, la cual carece de la generación de anticuerpos. Recientemente, se ha descrito un fenómeno conocido como *priming inmune* en organismos que carecen de una respuesta inmune adaptativa y se ha comprobado que el sistema inmune innato también guarda memoria ante un segundo encuentro con patógenos. Entre los insectos hay vectores de importancia médica, como los mosquitos, que se enfrentan a patógenos como el virus del dengue o el zika, para lo cual montan un mecanismo de respuesta inmune a través del sistema innato. En estos insectos se ha comprobado la existencia del *priming* inmunológico. Estudiar a los vectores a través de la respuesta inmune es de gran interés debido a que de esta manera se busca controlar las enfermedades que estos mosquitos transmiten. A continuación describiremos brevemente el sistema inmune en términos de la memoria y abordaremos esta respuesta en mosquitos de importancia médica, dada la relevancia de su estudio desde la perspectiva de su respuesta inmune.

El sistema inmune

Para facilitar el estudio y entendimiento del funcionamiento del sistema inmune, se ha buscado distinguir y clasificar los diversos componentes del sistema inmune presente tanto en organismos simples como en los más complejos. En los



organismos superiores el sistema inmune está constituido por órganos, tejidos, células y moléculas cuyo funcionamiento conjunto provee de inmunidad a los organismos. A nivel celular y molecular, los componentes del sistema inmune interactúan promoviendo o inhibiendo sus funciones. Entre los grupos de moléculas del sistema inmune innato destacan, en primer lugar, los receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRR), que permiten el reconocimiento de lo propio y lo no propio. En segundo lugar, las vías de señalización que propagan la señal inducida por el reto al sistema inmune y llevan a la activación de genes o proteínas con funciones efectoras o moduladoras. En tercer lugar, se encuentran los elementos de la respuesta inmunitaria que destruyen o aíslan a los patógenos, incluyendo a sus componentes o productos derivados detectados como ajenos. Por último, están las moléculas moduladoras que promueven o inhiben la respuesta inmune.

Ahora bien, la idea central de la memoria inmune es que constituye una propiedad emergente del sistema inmune; es decir, es el producto de la interacción de los diversos elementos inmunitarios cuyas funciones individuales y simples resultan en su conjunto en una propiedad compleja: la memoria del sistema.

Taxón

Cada uno de los grupos o categorías de la clasificación de los seres vivos.

■ **Somos nuestra memoria**

Como lo enunció poéticamente Jorge Luis Borges, somos nuestra memoria, en el sentido de que las experiencias vividas influyen en lo que somos y sus efectos producen cambios que se mantienen y acumulan. Si bien es cierto que el ADN contiene en su secuencia la información de todos los rasgos de cada organismo, debe haber algo más que permita a los organismos seguir en el juego de la vida. Las respuestas de adecuación de cada individuo le permiten sobrevivir o lo conducen a la muerte. En escenarios extremos, o bien lo llevan a la perpetuación de la especie o a la extinción. La disponibilidad de alimento y de pareja, así como las enfermedades causadas por patógenos son ejemplos de factores que empujan al organismo a responder. Dada la importancia de esta *toma de decisiones*, resulta imprescindible la genera-

ción de diversidad de respuestas y la posibilidad de aprender de experiencias previas. Así, el aprendizaje es un rasgo deseado que genera un cambio relativamente permanente en el comportamiento y que marca un aumento en las habilidades. Pues bien, la memoria es el resultado del proceso de aprendizaje y es fundamentalmente asociativa. Más allá de la esfera antropocéntrica, podemos concebir al aprendizaje como los cambios estructurales en un sistema que lo llevan a responder de manera distinta después de haber registrado y mantenido cierta información.

■ **El sistema inmune innato: la prueba del concepto de lo aprendido a gran escala**

Como consecuencia del proceso evolutivo, han surgido sistemas que se han mantenido durante millones de años entre cada **taxón** de la rama filogenética; éste es el caso del sistema inmune innato, cuyos mecanismos permiten el reconocimiento de lo propio, de lo extraño y la consecuente eliminación de lo que no es propio. Esta capacidad de discernimiento de lo propio y lo que no lo es representa una ventaja evolutiva para los organismos unicelulares y multicelulares, con cierto énfasis en este último grupo. Esta ventaja reside en la capacidad de detectar elementos extraños y eliminarlos, de reconocer la compatibilidad sexual entre organismos eucariontes y prevenir la depredación de individuos de la misma especie, así como la compatibilidad de los tejidos en los metazoarios. Dicho de otra manera, el reconocimiento de lo propio y de lo extraño es crucial para la sobrevivencia de los organismos ante infecciones, para la coexistencia de tejidos y órganos y, finalmente, contribuye en la especiación de los eucariontes. Desde el punto de vista filogenético, el sistema inmune innato representa, para los organismos que no cuentan con una inmunidad adaptativa, el principal y más ancestral mecanismo de defensa contra patógenos. El conocimiento actual sobre la coevolución del sistema inmune en los insectos, las plantas y los vertebrados, con sus respectivos microorganismos patógenos, ha confirmado su función como elemento de adecuación ambiental y como un importante sistema homeostático de los organismos.

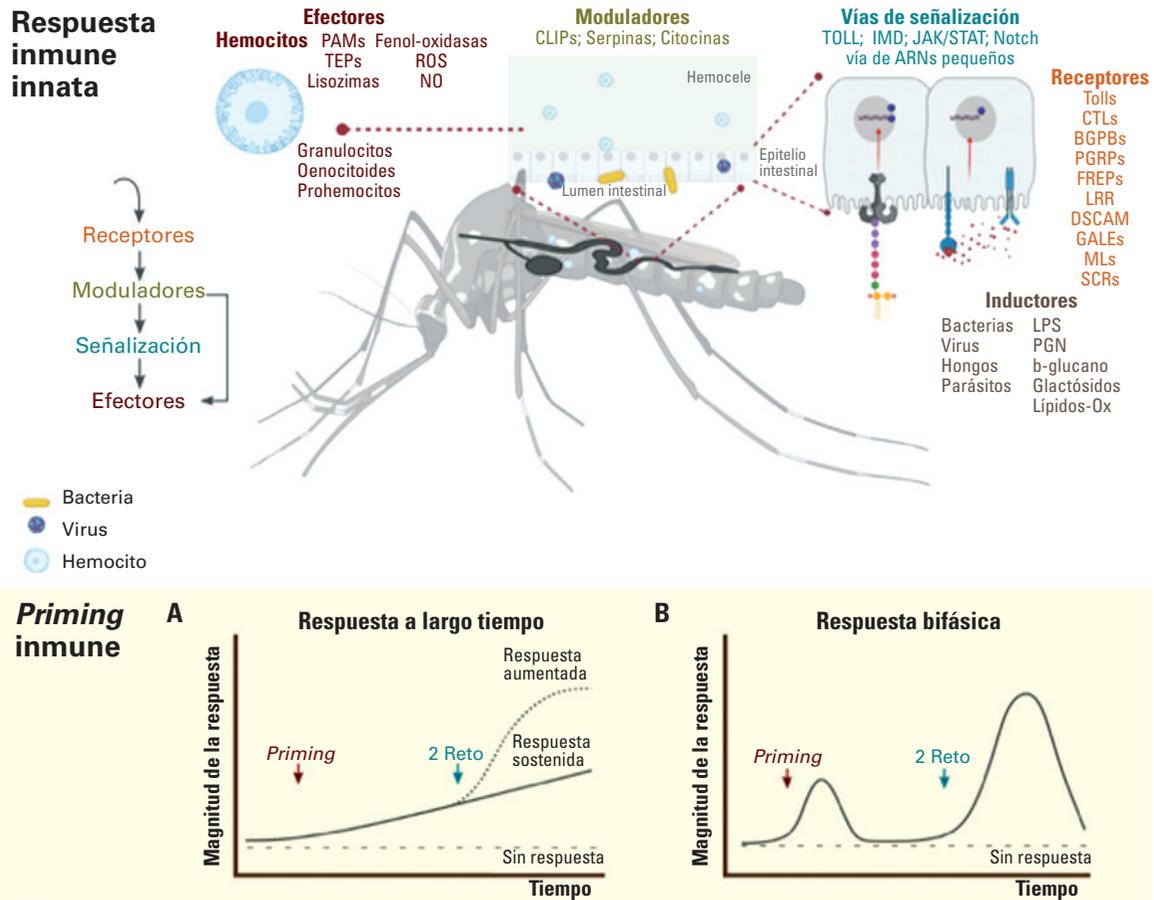


Figura 1. Elementos de la respuesta inmune innata y priming inmune en mosquitos. Dos escenarios de respuesta inmune: A) respuesta sostenida y respuesta aumentada; B) respuesta bifásica.

En los mosquitos –sobresalientes vectores de enfermedades de importancia médica– los principales órganos en donde se desarrolla la respuesta inmune local son: el intestino, las glándulas salivales, el cuerpo gordo y el vaso dorsal; estos dos últimos órganos tienen funciones análogas a las del hígado y el corazón en los mamíferos. A la fecha, el estudio de la respuesta inmune en los mosquitos se ha investigado principalmente en el intestino, y la investigación concerniente a la respuesta inmune de las glándulas salivales progresa rápidamente. Por su parte, la respuesta inmune sistémica se desarrolla en el sistema circulatorio de los insectos, en donde fluyen células circulantes con capacidades fagocíticas (conocidas como **hemocitos**, las cuales son células del sistema inmune que se hallan en el torrente sanguíneo de los insectos, denominado hemolinfa). Los mosquitos poseen tres subpoblaciones de hemocitos:

los granulocitos, que son células altamente fagocíticas (caracterizadas por su capacidad para ingerir partículas extrañas y eliminar ciertos patógenos); los oenocitoides, que producen fenol oxidasa (una enzima inducida por componentes de la pared celular de bacterias y levaduras que culminará en la producción de melanina, un compuesto importante para la encapsulación de patógenos), y los prohemocitos, los cuales tienen la capacidad proliferativa de generar mayor número de células en la respuesta inmune, todos ellos con implicaciones en la defensa del mosquito ante diversos patógenos.

Hemocitos
Células sanguíneas que constituyen una parte esencial de los mecanismos de defensa de los invertebrados.

La respuesta inmune innata y el principio de la inmunidad entrenada

En los insectos, la primera línea de mantenimiento de la homeostasis es la inmunidad constitutiva

Péptidos →
Moléculas formadas por una cadena de dos o más aminoácidos.

(integridad de la cutícula y del epitelio intestinal, la microbiota, la secreción de moléculas tipo lisozima, **péptidos** antimicrobianos y la producción fisiológica de especies reactivas de oxígeno). En los mosquitos, las principales vías de entrada de inductores de la respuesta inmune son: la alimentación o las heridas causadas por agentes físicos o microorganismos. Luego de la entrada de un patógeno en el mosquito, puede ser reconocido por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) presentes en las membranas celulares y de este modo desencadenar la respuesta inmune innata. Los PRR reconocen componentes de bacterias tipo Gram negativas y moléculas como los peptidoglicanos, lipopolisacáridos, o azúcares específicos como manosas, que son los inductores más frecuentes, considerados como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Asimismo, las lectinas (proteínas que reconocen y selectivamente se unen a estructuras específicas de carbohidratos) también participan en la respuesta inmune de estos insectos.

Después del reconocimiento del inductor, es coordinada la respuesta inmune de los epitelios, la secreción de moléculas antimicrobianas y la respuesta inmune celular mediada por hemocitos. La respuesta inmune local ocurre en el sitio de entrada del agente patógeno o puede ser sistémica en el caso de que el microorganismo invada el **hemocele**. En insectos como los mosquitos, los mecanismos efectores que median la eliminación de microorganismos son la lisis, la melanización (formación de melalina para la encapsulación) y la fagocitosis. Por ejemplo, se ha documentado la agregación de hemocitos y la formación de nodulaciones cuando el inductor de la respuesta inmune es un PAMP o bacterias, y encapsulación melanótica cuando el inductor es un cuerpo extraño de gran tamaño o parásitos, formándose una lámina de melanina que los recubre y produce su muerte por anoxia o por la toxicidad mediada por las especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas por el hospedero.

La respuesta inmune innata humoral (caracterizada por la liberación de anticuerpos en organismos con inmunidad adaptativa, o de péptidos antimicrobianos, como el caso de la respuesta inmune innata de los insectos) de los mosquitos consiste en la secreción de moléculas antimicrobianas por parte

de los epitelios intestinal y glandular, así como del cuerpo graso y los hemocitos. La mayoría de estas moléculas son secretadas a la hemolinfa, al tracto gastrointestinal, a los túbulos de Malpighi (el sistema excretor de los insectos) y cerca de la cutícula. Estas moléculas incluyen lisozimas (proteínas con función opsonizante cuya finalidad es reconocer un patógeno para ser fagocitado) y péptidos antimicrobianos (moléculas secretadas a través de la respuesta celular de defensa del organismo contra microbios invasores) como la cecropina, la atacina y defensinas que inducen al colapso de las membranas de los patógenos. Finalmente, la respuesta inmune es regulada por moléculas moduladoras producidas por tejidos y hemocitos, dando lugar al proceso de reparación y cicatrización.

Los hemocitos activados fagocitan microorganismos por medio de factores de adhesión o receptores de la superficie celular que estimulan la extensión de filopodios en los granulocitos. De manera interesante, los hemocitos son capaces de adherirse y extender sus filopodios en condiciones de cultivo; y aún más interesante es el hecho de que estos fenómenos son más rápidos si los hemocitos son previamente expuestos a un patógeno que generó una respuesta inmune en el pasado. En respuesta a su activación, los hemocitos producen diversas proteínas tipo lectinas, secretan péptidos antimicrobianos y lisozimas cuyos efectos llevan a la lisis de los patógenos invasores.

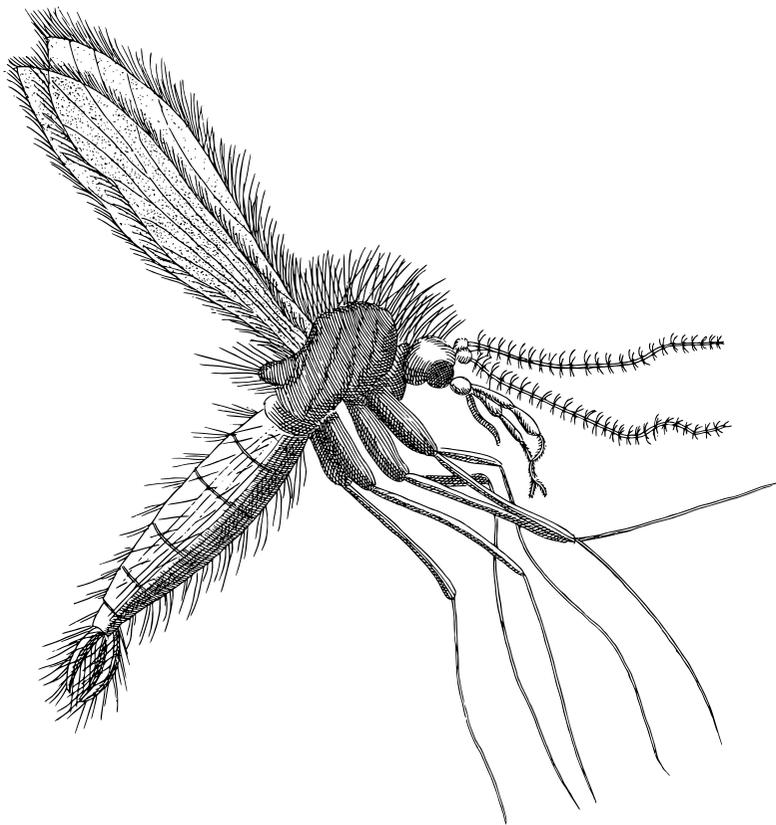
Hasta hace algunos años se pensaba que la respuesta inmune de los insectos se generaba a raíz de un estímulo por contacto con un patógeno y que el efecto era transitorio; no obstante, en la actualidad se sabe que el primer contacto con un patógeno puede generar una respuesta de memoria innata conocida como *priming* inmunológico. A pesar de que el fenómeno de memoria inmune en los insectos no está del todo descrito y no se conocen los mecanismos de generación de este tipo de memoria, hay evidencias de algunos factores provenientes de los hemocitos que juegan un papel importante en el *priming* inmunológico. El descubrimiento de que organismos que carecen de inmunidad adaptativa pueden generar memoria rompe con el paradigma de que esta memoria es exclusiva de los vertebrados.

El *priming* como aprendizaje original

El término *priming* hace referencia a *estar listo* o *instruido por anticipado*. Históricamente, el término *priming* se ha empleado en la neurociencia, la medicina y la psicología como un tipo de aprendizaje primigenio. En el contexto de la inmunidad innata, el *priming* es un tipo de aprendizaje en el que el sistema adquiere una preparación para responder al inductor específico o relacionado, de tal forma que las respuestas subsecuentes son significativamente distintas en términos de rapidez, especificidad, potencia o eficiencia.

El *priming* inmune involucra una respuesta inmune de memoria bifásica: el encuentro con el patógeno desencadena una respuesta inmune que disminuye cuando se resuelve la infección, y aumenta rápidamente si existe un segundo encuentro con el mismo patógeno. En contraste, la respuesta inmune aumentada es aquella respuesta de larga duración que se mantiene durante largo tiempo sin disminuir, y que se exagera cuando ocurre un segundo encuentro con el mismo patógeno. Los estudios sobre el *priming* se han realizado predominantemente en insectos de vida corta, como los mosquitos que





viven en promedio 30 días. En los mosquitos, un efecto de protección de dos a tres semanas podría ser suficiente para mantener un estado de inmunidad que dure toda su vida; no obstante, en insectos con periodos de vida más largos, como los grillos o algunas especies de hormigas, no es suficientemente duradero.

En nuestro laboratorio se ha evaluado el fenómeno del *priming* durante el desarrollo de mosquitos *Aedes aegypti*, el principal vector a nivel mundial de los virus del dengue, zika y chikungunya. Durante este estudio, se retó a larvas de *Aedes aegypti* con bacterias *E. coli* o con virus de dengue inactivo (*priming*) y, posteriormente, un segundo encuentro en estado adulto con bacterias *E. coli* o virus de dengue activo. El resultado mostró una respuesta bifásica de la expresión de péptidos antimicrobianos y de moléculas de la vía antiviral de los mosquitos. Observamos una asociación entre la expresión del péptido antimicrobiano atacina y la especificidad de la respuesta al reto con el mismo patógeno en mosquitos adultos.

Por lo que se refiere al vector de la malaria, *Anopheles albimanus*, un primer reto con *Plasmodium*

berghei en condiciones de temperatura incompatibles con el desarrollo de la infección, resulta en un efecto protector ante un segundo reto en condiciones óptimas de infección; el desarrollo de un menor número de parásitos se correlaciona con la expresión de péptidos antimicrobianos y es independiente de la microbiota del propio mosquito. Tal parece que el *priming* tiene la peculiaridad de generar una respuesta inmediata y aumentada, que también tiene efectos sobre otros microorganismos. Éste es el caso de la invasión intestinal por el parásito *Plasmodium* en el mosquito, en la que el parásito rompe las barreras que normalmente previenen la entrada de la microbiota intestinal y su contacto directo con células epiteliales. Lo anterior induce una respuesta antibacteriana de larga duración caracterizada por un incremento de hemocitos circulantes (granulocitos) que indirectamente reducen la sobrevivencia de parásitos *Plasmodium* en una reinfección. En los mosquitos, la diferenciación de hemocitos parece ser necesaria y suficiente para conferir memoria inmune innata. Este tipo de *respuesta inmune aumentada* también se ha documentado en macrófagos y en células de mosquito en un fenómeno conocido como *inmunidad entrenada*. Estas evidencias sugieren que el proceso de memoria inmune innata en células efectoras puede ser un mecanismo general y evolutivamente conservado. Los mecanismos generalizados, como es el caso de los involucrados en los fenómenos epigenéticos, podrían participar en cambios importantes en los programas de transcripción y la fisiología celular, que no involucran cambios genéticos tales como mutaciones o recombinación. Animales como los mosquitos han conservado genes que codifican para proteínas asociadas a cromatina, enzimas que colocan marcas epigenéticas, así como proteínas lectoras de estas marcas.

Conclusión

Si bien el mecanismo del *priming* inmunológico no ha sido totalmente elucidado, se ha podido documentar que en él participan moléculas de la respuesta inmune humoral con la producción y síntesis de péptidos antimicrobianos, a través de la inmunidad

celular con un incremento de fagocitosis o la inducción aumentada de hemocitos; así como la regulación de las vías del metabolismo implicadas en la síntesis de azúcares, sugiriendo la importancia de variaciones metabólicas en el *priming*. Queda claro que entre los insectos, el *priming* es un fenómeno que conlleva una respuesta inmune mejorada y aumentada ante el segundo encuentro con un patógeno, y que este tipo de “memoria inmune” se conserva desde organismos inferiores, con sus debidas diferencias respecto a la inmunidad adaptativa, pero con éxito en el control de las infecciones.

Profundizar en el sistema inmune de los insectos, incluidos los mosquitos, abre un abanico de posibilidades de respuesta de los propios organismos ante agentes infecciosos de importancia médica, cuyo estudio contribuye no sólo al conocimiento, sino a la posibilidad de inducir una respuesta mejorada en estos organismos y aportar nuevas estrategias para el control de las enfermedades transmitidas por mosquitos vectores, con miras a evitar la propagación de organismos patogénicos. Por ende, la inmunidad de estos vectores cobra relevancia e importancia en el contexto de la salud pública.

Fabiola Claudio-Piedras

Instituto Nacional de Salud Pública.
faabclaudiop@gmail.com

Jorge Cime-Castillo

Instituto Nacional de Salud Pública.
jorge.cime@insp.mx

Lecturas recomendadas

- Elsevier connect (2020), “Tipos de inmunidad adaptativa, la respuesta ‘mutante’ contra la infección” [en línea]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/tipos-de-inmunidad-adaptativa-la-respuesta-mutante-contra-la-infeccion>.
- Jiménez Zamudio, Luis A. (2015), “Breve historia de la inmunología en México”, *Ciencia*, 66(2):10-17.
- Rojas-Espinosa, Óscar (2017), *Inmunología (de memoria)*, cap. 1: Breves antecedentes históricos, México, Editorial Médica Panamericana.
- González Acosta, C., J. Cime Castillo y F. Correa Morales (2020), “Control integrado de vectores en México”, *Ciencia*, 71(1):52-63.
- Dzik, J. M. (2010), “The Ancestry and Cumulative Evolution of Immune Reactions”, *Acta Biochimica Polonica*, 57(4):443-466.
- Farber, D. L., M. G. Netea, A. Radbruch, K. Rajewsky y R. M. Zinkernagel (2016), “Immunological Memory: Lessons from the Past and a Look to the Future”, *Nature Reviews Immunology*, 16(2):124-128.
- Masri, L. y S. Cremer (2014), “Individual and Social Immunisation in Insects”, *Trends in Immunology*, 35(10):471-482.