



Inmunidad entrenada: un nuevo horizonte en la comprensión del sistema inmunológico

Jovany Almaraz de Santiago
Claudia Escudero Lourdes
César Enrique Rivas Santiago

El sistema inmunológico es nuestro escudo natural contra virus, bacterias y otros invasores dañinos. Este escudo tiene dos ramas principales: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata es como un guardia de seguridad que está siempre alerta, listo para actuar en cuanto detecta algo extraño. No necesita saber de antemano quién es el invasor; simplemente lo ataca. En cambio, la inmunidad adaptativa es más especializada, como un detective que estudia al enemigo y luego lo elimina de forma precisa. Esta respuesta tarda más en activarse, pero es muy eficaz porque puede reconocer y recordar enemigos específicos, algo fundamental para el éxito de las vacunas.

Hasta hace poco, se pensaba que solo la inmunidad adaptativa tenía memoria. Sin embargo, recientemente se ha descubierto que la inmunidad innata también puede “aprender” algunos aspectos sobre el enemigo, aunque de una manera diferente.

El fascinante efecto de la vacuna BCG, más allá de la tuberculosis

Aunque es un concepto nuevo, la inmunidad entrenada ya se había descrito hace cien años cuando se trabajaba en la aplicación de la vacuna BCG, desarrollada para combatir la tuberculosis. Investigadores en Suecia notaron que los niños vacunados con BCG no solo estaban protegidos contra la tuberculosis, sino también contra otras infecciones [1]. Estas evidencias desafiaron la creencia de que las vacunas protegían únicamente contra los microbios usados para elaborarlas, pues en este caso, parecía como si la vacuna BCG hubiera “entrenado” al sistema inmune para luchar contra cualquier enemigo, no solo contra la tuberculosis. Este fenómeno planteó la siguiente pregunta: ¿cómo la vacuna BCG puede ofrecer una protección más amplia frente a diversas infecciones? Sin embargo, en ese momento no había respuesta que pudiera explicar este fenómeno.

Décadas más tarde, estudios en ratones mostraron que la vacuna BCG ayudaba a combatir infecciones como la causada por el hongo *Candida albicans* [1]. Incluso en ratones que no tenían las células especializadas de la inmunidad adaptativa, aquellos vacunados con BCG sobrevivieron a una infección por este hongo, lo que reveló que este efecto protector provenía de la inmunidad innata.

Este fenómeno, ahora conocido como “inmunidad entrenada”, sugiere que el sistema inmune innato puede ser “entrenado” para responder de manera más efectiva a una amplia variedad de microbios y estímulos ambientales.

¿Qué es la inmunidad entrenada?

En el año 2011, surgió el término “inmunidad entrenada” para describir una sorprendente capacidad del sistema inmune innato de “recordar” infecciones pasadas y responder de manera más rápida y fuerte ante el siguiente

estímulo [2]. Imagina que el sistema inmune innato es como un bombero novato, que con cada incendio aprende y se vuelve más eficiente. Este bombero no solo mejora al enfrentar el mismo tipo de fuego, sino que se entrena para ser más ágil ante cualquier emergencia, sin importar de qué se trate. Este tipo de entrenamiento no está limitado solo a microbios, también puede ser activado por factores ambientales o dietéticos.

A diferencia de la respuesta inmune adaptativa, que se enfoca en una amenaza específica, la inmunidad entrenada es más flexible. Una vez activada, esta respuesta mejorada puede enfrentarse a diferentes desafíos, tanto microbianos como no microbianos. Es como si la primera línea de defensa estuviera en un estado de mayor alerta, respondiendo con más fuerza, incluso si la nueva amenaza no es exactamente la misma que provocó su activación inicial.

¿Cómo se activa la inmunidad entrenada?

La inmunidad entrenada se activa mediante cambios en el interior de las células del sistema inmunológico. Es como si estas células ajustaran su maquinaria interna para ser más eficientes.

- ▶ **Cambios metabólicos en la inmunidad entrenada:** cuando las células inmunes se entrenan, es como si estuvieran en un “modo de ahorro de energía” [3]. Al igual que un atleta que se prepara antes de una carrera, estas células ajustan su metabolismo para tener la energía necesaria lista y disponible. Esto les permite responder más rápido cuando se enfrentan a una nueva amenaza, como si tuvieran un motor ya encendido y listo para arrancar al máximo cuando sea necesario. Es como si las células se encontraran en un estado de “precalentamiento” constante, con la energía necesaria para actuar en cualquier momento que se requiera.
- ▶ **Cambios epigenéticos en la inmunidad entrenada:** el ADN, que es el manual de instrucciones de la célula, a veces está tan

“enrollado” que no se puede leer fácilmente. Pero cuando la célula enfrenta un primer ataque, es como si algunas páginas clave del manual se marcaran con un separador, facilitando que la célula las encuentre y lea rápidamente la próxima vez que necesite usarlas. Estos separadores o marcadores son conocidos como cambios epigenéticos. Esto permite que las defensas estén listas para actuar mucho más rápido ante una nueva amenaza [2].

Etapas de la inmunidad entrenada

La inmunidad entrenada sigue un proceso en cuatro etapas (figura 1):

- ▶ **Estado inicial:** las células están en reposo, esperando instrucciones.
- ▶ **Primer estímulo:** cuando detectan un enemigo, reaccionan y hacen cambios para ser más eficaces en el futuro.
- ▶ **Fase de reposo:** las células vuelven a un estado de calma, pero ahora están “entrenadas” y listas para reaccionar mejor la próxima vez.
- ▶ **Segundo estímulo:** si vuelven a enfrentar una amenaza, responden con mayor rapidez y fuerza, gracias a su «entrenamiento».

Lo fascinante es que este “entrenamiento” del sistema inmune innato puede pasar a las

futuras generaciones de células, creando algo parecido a una “memoria heredada”. Imagina que es como cuando alguien entrena a un equipo deportivo, y ese equipo, a su vez, entrena a los nuevos jugadores que se suman. Esto asegura que las nuevas generaciones también estén mejor preparadas para responder. Dentro de la médula ósea, que es como la “fábrica” de las células inmunitarias, se encuentra lo que llamamos “inmunidad entrenada central”. Ahí están las células madre o progenitoras, que son como los entrenadores principales. Estas células aseguran que las modificaciones se mantengan y pasen a las nuevas células inmunes, para que estén listas cuando llegue el momento de actuar. Por otro lado, la “inmunidad entrenada periférica” ocurre en las células que ya están en los tejidos del cuerpo, como en los pulmones, que son las primeras en enfrentarse a microbios externos. Estas células están en la “línea del frente”, listas para actuar de inmediato y de forma más efectiva gracias a su entrenamiento previo [2].

La inmunidad entrenada en la salud: luces y sombras

La inmunidad entrenada es muy prometedora. Al potenciar nuestra defensa frente a infecciones, abre la puerta a nuevas formas de mejorar la eficacia de las vacunas y prevenir enfermedades [1]. Sin embargo, este poder también tiene su lado oscuro. Si la respuesta inmune entrena-

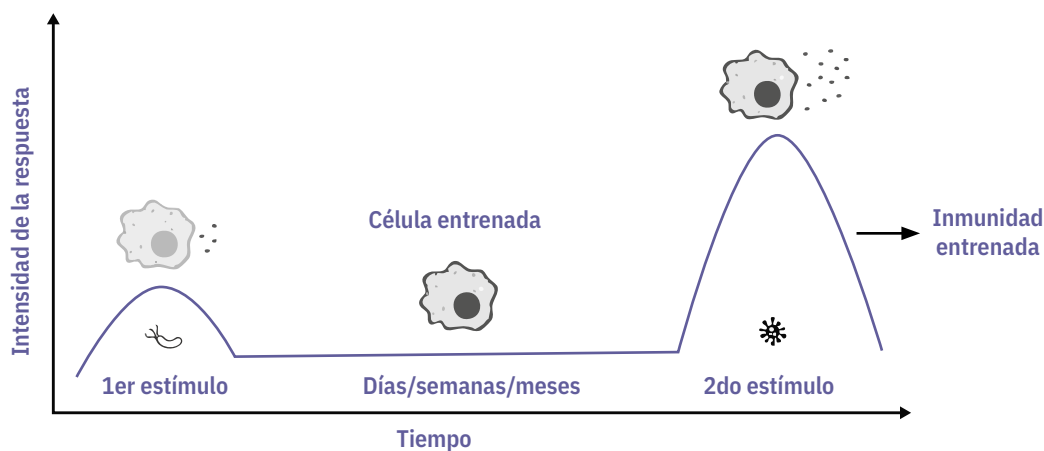


Figura 1. Etapas de la inmunidad entrenada.

da se activa de forma continua, puede llevar al establecimiento de una inflamación crónica o sostenida. Es como si el bombero que mencionamos antes, al estar siempre alerta, terminara apagando fuegos que no existen, dañando el tejido sano en el proceso. Esto puede provocar enfermedades como la artritis o enfermedades autoinmunes [2].

La inmunidad entrenada y los estímulos ambientales

La inmunidad entrenada no se activa solo por infecciones, también puede ser estimulada por cosas o factores a las que estamos expuestos en nuestra vida diaria. Se ha informado que la dieta occidental, rica en grasas saturadas, puede asociarse a estados de inflamación y la inmunidad entrenada. Por ejemplo, ciertos alimentos, como la crema de chocolate, pueden “activar” esta respuesta entrenada [4]. Por otro lado, las investigaciones actuales comienzan a relacionar la activación de la inmunidad entrenada con la exposición a contaminantes ambientales. Se ha informado que, el bisfenol A, un químico comúnmente encontrado en las botellas reutilizables, envases de alimentos y revestimientos de latas, también pueden activarla [5].

Este es un hallazgo preocupante, ya que estos estímulos son parte de nuestra vida cotidiana. La activación continua de la inmunidad entrenada por estos factores podría contribuir a problemas de salud, como el desarrollo de un estado de inflamación crónica, con posibles consecuencias a largo plazo.

Conclusiones

La inmunidad entrenada representa una emocionante expansión de nuestro conocimiento sobre el sistema inmunológico. No obstante, aunque parece ofrecer un camino prometedor para mejorar la respuesta frente a infecciones y fortalecer el sistema inmune, también plantea riesgos si no se regula adecuadamente. Comprender cómo factores ambientales y dietéticos

influyen en este proceso será clave para aprovechar sus beneficios sin caer en sus riesgos.

En resumen, nuestro sistema inmune innato, antes visto como un defensor inespecífico, tiene un sorprendente potencial para aprender y adaptarse, lo que podría cambiar nuestra forma de prevenir y tratar enfermedades en el futuro.

Referencias

1. Covián C, Fernández-Fierro A, Retamal-Díaz A, Díaz FE, Vasquez AE, Lay MK, *et al.* BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. *Front Immunol.* 2019 Nov;10:1-14.
2. Ochando J, Mulder WJM, Madsen JC, Netea MG, Duivenvoorden R. Trained immunity – basic concepts and contributions to immunopathology. *Nat Rev Nephrol.* 2023 Jan;19(1):23-37.
3. Ferreira AV, Domínguez-Andrés J, Merlo Pich LM, Joosten LA, Netea MG. Metabolic Regulation in the Induction of Trained Immunity. *Semin Immunopathol.* 2024 Aug;46(7):1-14.
4. Dallio M, Ventriglia L, Romeo M, Scognamiglio F, Diano N, Moggio M, *et al.* Environmental bisphenol A exposure triggers trained immunity-related pathways in monocytes. *Front Immunol.* 2023 Nov;14:1-12.
5. Seufert AL, Hickman JW, Traxler SK, Peterson RM, Waugh TA, Lashley SJ, *et al.* Enriched dietary saturated fatty acids induce trained immunity via ceramide production that enhances severity of endotoxemia and clearance of infection. *Elife.* 2022;11:1-25.

Jovany Almaraz de Santiago Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Claudia Escudero Lourdes Laboratorio de Inmunotoxicología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

César Enrique Rivas Santiago Laboratorio de Inmunotoxicología, Universidad Autónoma de Zacatecas.

Contacto: cerivas@conahcyt.mx