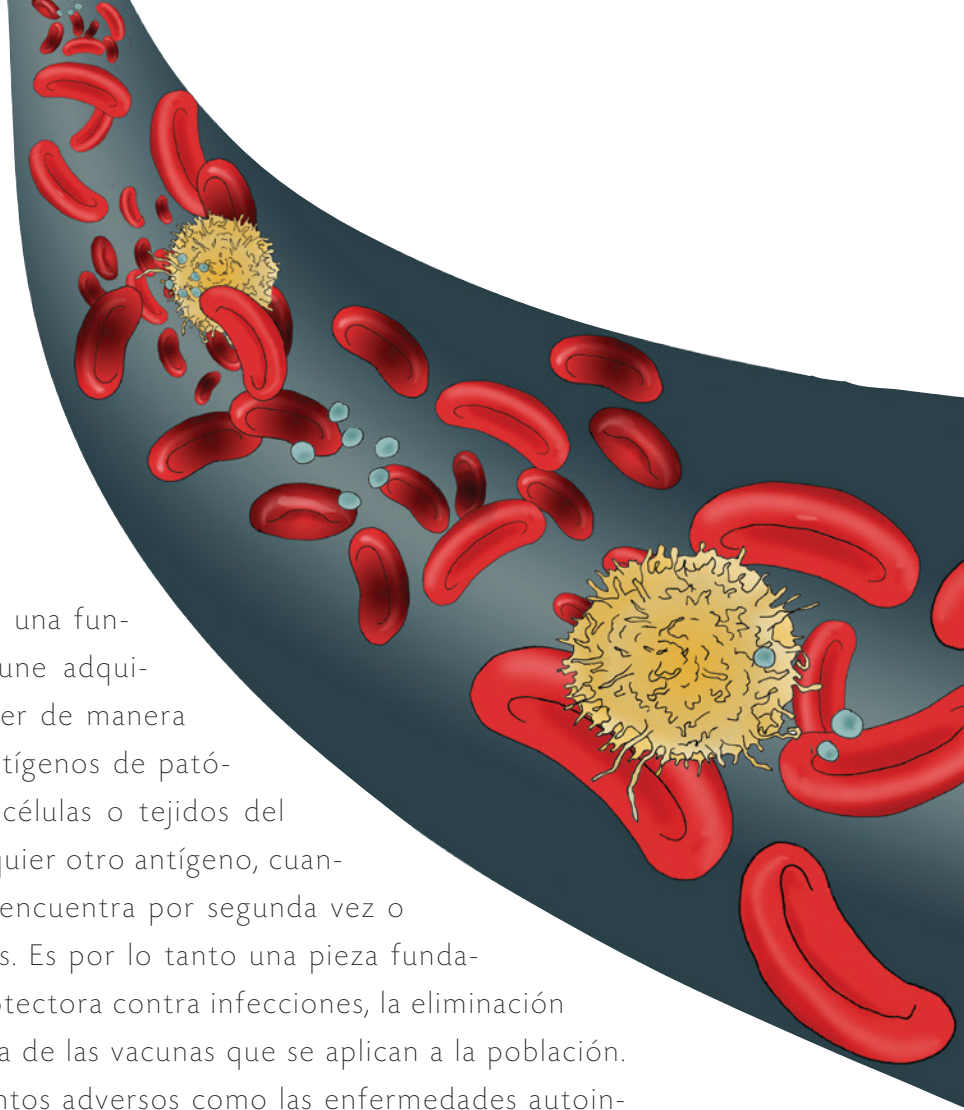


Vianney Ortiz Navarrete



**Vivir para contarlo.**  
La memoria del sistema inmune



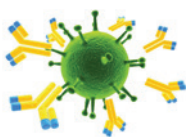


La memoria inmunitaria es una función de la respuesta inmune adquirida que permite reconocer de manera rápida y eficiente a los antígenos de patógenos, células tumorales, células o tejidos del propio individuo, o a cualquier otro antígeno, cuando el sistema inmune los encuentra por segunda vez o en ocasiones subsecuentes. Es por lo tanto una pieza fundamental en la respuesta protectora contra infecciones, la eliminación de tumores y en la eficacia de las vacunas que se aplican a la población. También participa en eventos adversos como las enfermedades autoinmunes y las alergias.

### **El primer encuentro, un recuerdo para toda la vida**

La palabra “inmune” tiene su origen en la palabra latina *immunis*, que aludía a los soldados exentos de sus obligaciones por servicios militares o pago de impuestos. Esta acepción hasta la fecha es vigente en lo que se refiere a la inmunidad diplomática o bien a la inmunidad que poseen los senadores y diputados, aunque en nuestro país es conocida como “fuero” en lugar de inmunidad parlamentaria como en otros países. De acuerdo con el *Atlas Histórico de Inmunología*, en 1879 se cita por primera vez en la literatura médica inglesa el término “inmunidad” para referirse a un estado libre de infección o resistencia a un veneno o algún contagio.

Cabe destacar que es posible encontrar referencias más antiguas que ya describen la resistencia a las enfermedades. Por ejemplo, en su *Historia de la guerra del Peloponeso*, al describir la peste, Tucídides señala que los sobrevivientes a la enfermedad se encargaron de cuidar a los enfermos, ya que el mismo individuo nunca sufrió un ataque dos veces, o por lo menos nunca fatalmente. De igual manera, el historiador Procopio de Cesarea escribe que durante la plaga de Justiniano quienes se recuperaron de la enfermedad no fueron objeto de un segundo ataque. Asimismo, según una leyenda,



el rey Mitridates del Ponto se protegió contra envenenamientos ingiriendo pequeñas dosis de mitridato, una mezcla de sustancias vegetales y animales que él mismo inventó.

Entre los antecedentes mejor documentados de una enfermedad contagiosa contra la que se adquiere protección luego de sufrirla una vez, se encuentra el trabajo realizado por el médico danés Peter Ludwin Panum en las Islas Feroe. Entre abril y octubre de 1846 ahí se presentó, después de 65 años, un brote de sarampión, mismo que fue cuidadosamente estudiado por Panum. Él concluyó lo siguiente: 1) la enfermedad, que se manifiesta como una erupción cutánea, requiere de un periodo de incubación de 14 días; 2) el sarampión es muy contagioso durante el periodo de erupción o florecimiento, pero no durante la convalecencia y descamación; 3) la enfermedad no se adquiere por emanaciones fétidas (como se creía en esa época), sino por contagio de persona a persona, ya fuese por contacto o bien por el uso de ropas o utensilios de los enfermos; y 4) el sarampión no ataca dos veces a la misma persona. Panum pudo asegurar esto último porque encontró a 98 individuos que habían padecido sarampión en un brote en el año de 1781, de los cuales ninguno presentó la enfermedad en el brote de 1846. A partir de los puntos anteriores, se pudo concluir que la primera infección dio protección a los 98 individuos analizados contra el siguiente brote.

En 1977 la Organización Mundial de la Salud firmó el Acta de Defunción de la Viruela, primera enfermedad infecciosa erradicada de la faz de la Tierra. Los antecedentes de la enfermedad y la manera de protegerse contra ella se encuentran en antiguos textos médicos chinos y en los cánones sacros del hinduismo. Los chinos empleaban las costras de las lesiones de la viruela para pulverizarlas y posteriormente introducir las en las fosas nasales de aquellos individuos a los que se deseaba proteger. Por su parte, los hindúes introdujeron la inoculación con hilos remojados en pus de lesiones de viruela, los cuales introducían en pequeñas incisiones de la piel de individuos sanos. Se considera que fue Lady Mary Wortley Montagu quien llevó a Inglaterra el procedimiento de inoculación (proveniente del latín *inoculare*, que significa injertar) después de haber vivido en Turquía de 1716 a 1718.

Este procedimiento se extendió rápidamente. También se le conoció como variolización, del latín *varus*, que significa grano, barro o espinilla.

Históricamente se considera a Edward Jenner como uno de los fundadores de la inmunología debido a su contribución al primer método confiable para conferir inmunidad contra la viruela. Como médico de Berkeley, en Gloucestershire, Jenner se enteró de algo que habían observado habitantes de una comunidad rural del sur de Inglaterra. Ellos comentaban que los ordeñadores de las vacas se contagiaban de una enfermedad eruptiva de la piel de los bovinos (viruela del ganado) y que esto los protegía contra la viruela. Para confirmarlo, en 1796 Jenner inoculó al niño James Phipps, de 8 años de edad, con material tomado del brazo de la ordeñadora Sarah Nelmes, quien sufría de viruela del ganado. El niño tuvo una ligera infección que afectó su estado general, principalmente entre el séptimo y noveno día después de la inoculación, pero al décimo mostró una recuperación absoluta. Aproximadamente mes y medio después, James Phipps fue inoculado en ambos brazos con viruela y, tal como se esperaba, no presentó la enfermedad. Pasados algunos meses, fue inoculado nuevamente con viruela y no adquirió la enfermedad. Jenner publicó de forma detallada este exitoso caso de protección junto con otros 11, y para 1840 el procedimiento fue adoptado por el gobierno de Inglaterra. Esta forma de vacunación se extendió por toda Europa. Francisco Xavier de Balmis la introdujo en las colonias españolas con una expedición que partió de la Coruña en 1803 y cuya misión era vacunar a la población de las Islas Canarias, Colombia, Ecuador, Perú y México, además de Filipinas, Macao y Cantón, en lo que puede considerarse la primera campaña de vacunación masiva e internacional.

Los hallazgos de Louis Pasteur, otro de los fundadores de la inmunología, reforzaron y ampliaron el empleo de la vacunación. De hecho fue Pasteur quien dio el nombre de “vacuna” al material utilizado para inducir protección contra enfermedades infecciosas, en honor a los descubrimientos de Edward Jenner. Su trabajo sobre la atenuación de las bacterias permitió obtener vacunas a base de microorganismos que sólo causan síntomas leves, pero que son capaces de inducir un estado de protección. Con bacterias atenuadas lo-

gró proteger a pollos contra el cólera aviar, así como a bovinos contra el ántrax. El legado más significativo de Pasteur para la medicina humana fue la vacuna contra la rabia. Para ello utilizó la médula espinal de conejos previamente infectados con el virus y vacunó con ese material a perros. De esta manera logró establecer que la protección contra la rabia requería de 14 inyecciones; la primera persona que vacunó fue el niño Joseph Meister, quien había sido mordido por un perro rabioso y gracias al procedimiento de Pasteur no desarrolló la enfermedad.

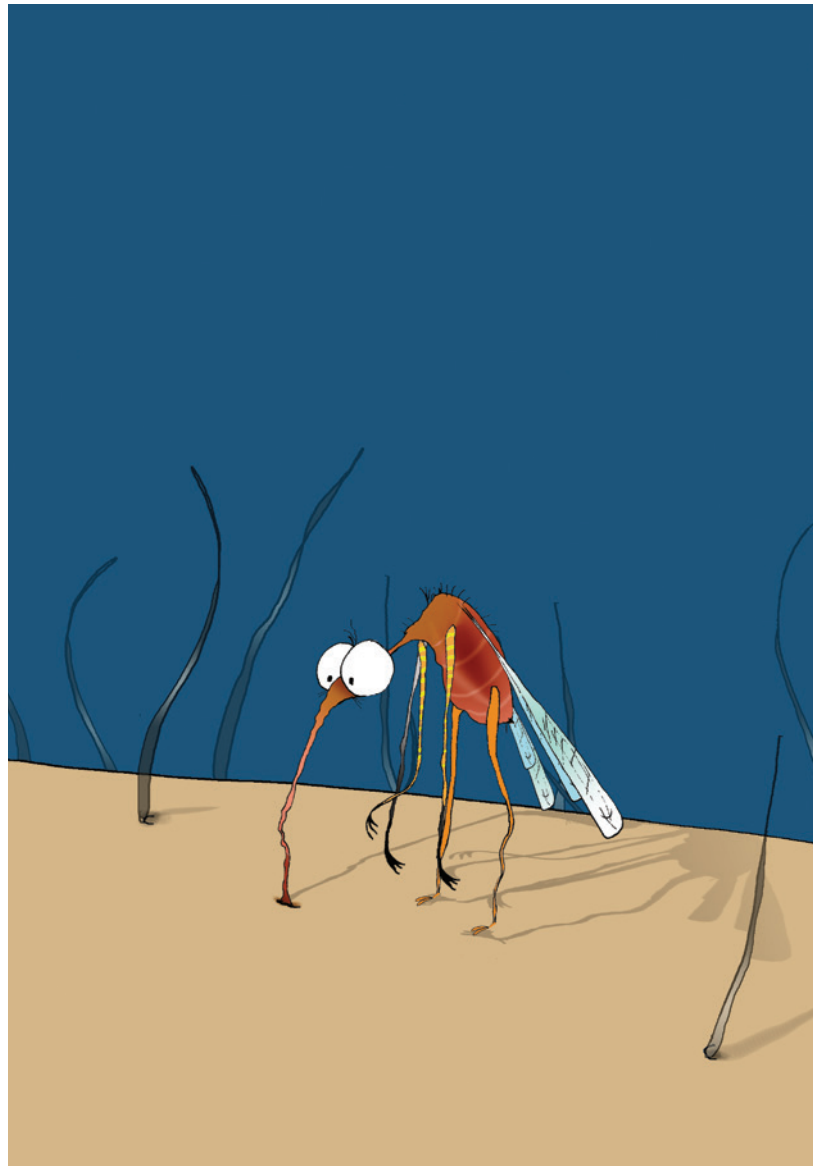
### De qué manera te recuerdo

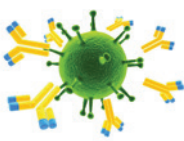
Como se puso de manifiesto en los antecedentes históricos, la memoria inmunitaria es una función del sistema inmune que se ejerce cuando el organismo de un individuo con experiencia inmunitaria, es decir, que ya conocía al antígeno, reencuentra al mismo antígeno. Este reencuentro puede deberse a una infección, una vacunación o, en el caso de las alergias, a la exposición al alérgeno, como puede ser polvo, pelos de animales y el polen de las flores, entre otros.

De acuerdo con lo descrito en otros artículos de este número de *Ciencia*, las células protagonistas de la respuesta inmune adquirida son los linfocitos B y los linfocitos T, y las poblaciones de ambas participan en el establecimiento de un estado de inmunidad. Dependiendo del tipo de antígeno, una de las dos poblaciones desempeña un papel preponderante. A través de la producción de anticuerpos, los linfocitos B son más importantes en el caso de antígenos que ingresan por mucosas y que pueden tener acceso al torrente sanguíneo (como virus y alérgenos), mientras que los linfocitos T se requieren en la inmunidad contra microorganismos intracelulares (por ejemplo *Salmonella* y micobacterias).

Los linfocitos B y los linfocitos T, denominados *naive* o “vírgenes”, tienen un primer encuentro con un antígeno dando como resultado lo que se conoce como respuesta primaria, ya que nunca se habían encontrado con ese antígeno. Como consecuencia de ese encuentro, los linfocitos entran en un estado de activación que conlleva expansión clonal (proliferación celular que permite el incremento del número de linfocitos). Este

La memoria inmunitaria es una función del sistema inmune que se ejerce cuando el organismo de un individuo con experiencia inmunitaria, es decir, que ya conocía al antígeno, reencuentra al mismo antígeno.





incremento del número de linfocitos genera dos tipos de subpoblaciones. La primera es mayoritaria y de vida corta, y lleva a cabo sus funciones en forma inmediata (células efectoras); los linfocitos B se convierten en células plasmáticas productoras de anticuerpos, mientras que los linfocitos T producen citocinas ( $T_{CD4}$ ) o ejercen su función citotóxica ( $T_{CD8}$ ). La otra es una subpoblación pequeña que tiene larga vida y se compone de los linfocitos de memoria, los cuales van a garantizar una rápida y potente respuesta inmune al reencuentro con el antígeno, conocida también como respuesta secundaria.

La subpoblación de memoria en los linfocitos B tiene dos tipos de células: las células plasmáticas de larga vida (LLPC, por sus siglas en inglés) y las células B de memoria ( $B_{MEM}$ ). Las primeras constantemente secretan anticuerpos, por lo que se les puede considerar como memoria activa. Estas células se generan en el bazo, dentro de unas estructuras conocidas como centros germinales; desde ahí migran por el torrente sanguíneo hasta la médula ósea, donde van a residir por largos periodos e incluso pueden vivir indefinidamente. Las  $B_{MEM}$  constituyen la memoria quiescente, es decir, permanecen en reposo y sólo proliferan hasta que reencuentran al antígeno. Entonces generan nuevas  $B_{MEM}$ : células plasmáticas de vida corta y de vida larga.

Los linfocitos T de memoria a su vez se clasifican en dos poblaciones. Una reside principalmente en los ganglios linfoides –bazo y médula ósea–, donde sus células se van a expandir clonalmente cuando reencuentren al antígeno; a éstas se les denomina células T de memoria central ( $T_{CM}$ ). La otra población se distribuye por toda la sangre periférica hacia todos los tejidos del

organismo, donde al reencontrar un antígeno ejercerá inmediatamente sus funciones, por lo que sus células se conocen como células T de memoria efectora ( $T_{EM}$ ). Se ha identificado una tercera población que permanece por largo tiempo en el cerebro, la piel, los pulmones y el intestino; sus células se llaman células de memoria residentes de tejido ( $T_{RM}$ ).

### ● **Cómo se conserva la memoria**

Existen por lo menos cuatro modelos para explicar cómo se mantendría la memoria de las  $B_{MEM}$  a lo largo de la vida:

1. En el modelo dependiente de antígeno las reinfecciones, reinmunizaciones o bien infecciones persistentes mantienen la presencia del antígeno y, por consiguiente, la memoria inmunitaria.
2. En la estimulación intermitente por antígenos de reactividad cruzada, debido a que la especificidad de los linfocitos no es absoluta, estos últimos podrían reconocer antígenos que se encuentran dentro del individuo y estos antígenos proporcionarían la estimulación intermitente de células  $B_{MEM}$ . Entre los antígenos que ejercerían dicha función estarían los provenientes de alimentos y de patógenos no relacionados e incluso antígenos propios (derivados de las proteínas de la misma persona).
3. Para la activación por mecanismos alternos a los antígenos, las  $B_{MEM}$  podrían ser estimuladas a través de moléculas presentes en su superficie, como los receptores tipo Toll. Estos receptores reconocen moléculas de microorganismos o bien moléculas



propias, y proporcionan las señales necesarias para mantener a las  $B_{MEM}$ .

4. La homeostasis programada de sostenimiento involucra la participación paracrina de citocinas y factores aún no identificados que mantienen bajos los niveles de proliferación de las  $B_{MEM}$ .

Por otro lado, hallazgos en ratones indican que las células plasmáticas de larga vida o LLPC pueden sobrevivir en la médula ósea de estos animales durante toda su vida (entre año y medio y dos años). En el caso de humanos los datos son escasos, pero considerando que los anticuerpos contra ciertos virus persisten, podemos suponer que, haciendo referencia a su nombre, las LLPC también sobreviven en la médula ósea por muchos años o a lo largo de la vida, según el tipo de antígenos que les dieron origen.

La memoria de los linfocitos T se mantiene mediante la homeostasis programada de sostenimiento. En ella participan las citocinas IL-7 e IL-15, así como la estimulación por antígenos de reactividad cruzada. De esta manera, los  $T_{CM}$  y los  $T_{EM}$  reciben estímulos que los mantienen dividiéndose a un ritmo lento. A esta multiplicación celular se le conoce como proliferación homeostática. A diferencia de la expansión clonal que evocan los antígenos, en la proliferación homeostática no se observa un incremento importante en el número de células, tampoco muerte posactivación. Al contrario, los estímulos brindan las señales que mantienen vivas a las células de memoria en la sangre periférica y en órganos linfoides secundarios como la red de ganglios linfáticos y el bazo.

## Conclusiones

Como se comentó a lo largo de este texto, la memoria inmunitaria es la mejor preparación que puede tener nuestro organismo para combatir a los microorganismos cuando los reencuentra. Las células de memoria permiten una respuesta inmune rápida que conduce a la eliminación de los patógenos y es la base de la eficacia de las vacunas que actualmente se aplican a la población. El conocimiento cada vez más detallado de la memoria inmunitaria nos ha permitido identificar a sus poblaciones celulares, así como los factores

involucrados en su generación y sostenimiento a lo largo de la vida. Sin embargo, es poco lo que conocemos sobre cómo evitar la memoria inmunitaria cuando se trata de padecimientos en los que el sistema inmune en vez de proteger causa daño, como las alergias y las enfermedades autoinmunes. Este aspecto es uno de los más importantes que se deben seguir investigando, al igual que la forma en que la función de la memoria inmunitaria es afectada por la pérdida de funciones de algunos órganos durante el envejecimiento, por la obesidad o por enfermedades crónicas como la diabetes.

**Vianney Ortiz Navarrete** es químico farmacéutico biólogo egresado de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Veracruzana. Obtuvo su maestría y doctorado en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Hizo una estancia posdoctoral en el Centro Alemán de Investigaciones Oncológicas en Heidelberg, Alemania. Es Investigador Titular del Departamento de Biomedicina Molecular del Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados, y miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y del Sistema Nacional de Investigadores.  
vortiz@cinvestav.mx

## Lecturas recomendadas

- Crotty, S., S. M. Kaech y S. P. Schoenberger (2013), "Immunologic Memory", en William E. Paul (editor), *Fundamental Immunology*, 7a. ed., EUA, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Cruse, J. M. y R. E. Lewis (2005), "Origins of immunity in antiquity", en Robert E. Lewis (editor), *Historical Atlas of Immunology*, Reino Unido, Taylor & Francis.
- Zanetti, M. (2013), "Immunological Memory", *Encyclopedia of Life Sciences*, Wiley Online Library, Chichester, John Wiley & Sons.