

## Las bases del inmunometabolismo y sus implicaciones en la salud y la enfermedad

Dr. Pascal Mensah

### 1. Introducción

El inmunometabolismo es un campo emergente que se centra en la interacción entre los procesos inmunológicos y metabólicos<sup>1</sup>. El primer indicio de la relación existente entre la inmunidad y el metabolismo surgió a finales del siglo XIX, desde la práctica clínica. Los médicos observaron que los pacientes con meningitis mostraban un síndrome diabético transitorio<sup>2</sup>. Investigaciones posteriores proporcionaron información sobre los mecanismos subyacentes, revelando que citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , que se secretan de forma aumentada en el contexto de una infección o en caso de obesidad, pueden dañar el metabolismo de la glucosa y causar resistencia a la insulina<sup>3</sup>. En la última década, el papel crítico del metabolismo en el control de la inmunidad se ha vuelto evidente<sup>3</sup>.

El conocimiento actual en el campo del inmunometabolismo se ha ampliado considerablemente. Ahora se reconoce que la salud depende de la homeostasis inmunitaria y metabólica, mientras que los desequilibrios de estos dos sistemas aumentan la susceptibilidad a numerosas enfermedades como diabetes tipo 2, cáncer, enfermedades cardiovasculares, autoinmunitarias y neurodegenerativas, entre otras<sup>3,4</sup>.

A continuación se presentan varios ejemplos de las interacciones bidireccionales y a varios niveles entre procesos inmunológicos y metabólicos.

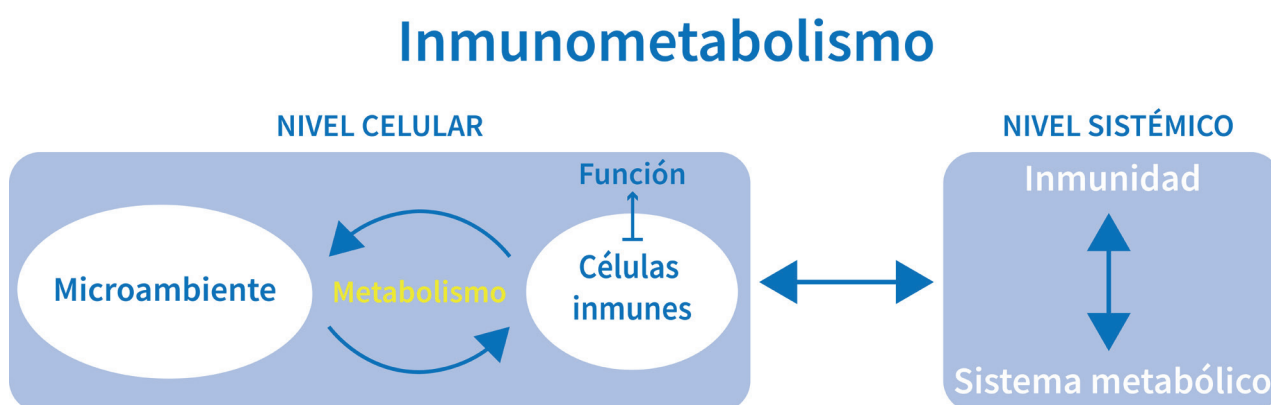


Figura 1: Relación entre inmunidad y metabolismo a varios niveles

## 2. Relación entre metabolismo e inmunidad

### 2.1. Impacto del microambiente sobre las células inmunes y viceversa

Todas las células, incluidas las células inmunitarias, necesitan energía y componentes básicos para llevar a cabo procesos vitales como el crecimiento, la proliferación y el mantenimiento<sup>5</sup>. Los carbohidratos, lípidos y aminoácidos, entre otros, son nutrientes que alimentan las rutas metabólicas y de síntesis, que a su vez permiten realizar estas funciones. Es evidente, por tanto, que no solo los antígenos y las citoquinas, sino también la disponibilidad de estos nutrientes en el microambiente determina el destino de las células inmunes<sup>6,7</sup>. Por ejemplo, se ha reconocido que la privación de glucosa y glutamina del microambiente deteriora la capacidad de los linfocitos T para proliferar y realizar su función efectora<sup>7</sup>.

Además, hay cada vez más indicios de que los nutrientes y los metabolitos no solo sirven como “combustible” para las rutas metabólicas, sino que también pueden influir activamente en el metabolismo de las células inmunitarias y afectar a su función efectora/reguladora<sup>7</sup> a través de vías de señalización específicamente inducidas por dichos nutrientes (por ejemplo, AMPK, mTOR, PPAR $\gamma$ ). En este sentido, se ha visto que la ingesta de ácidos grasos saturados (tales como palmitato y estearato) conduce a un estado más proinflamatorio en las células inmunitarias, mientras que los ácidos grasos insaturados (en particular, los ácidos grasos poliinsaturados tales como los omega-3) pueden reducir la inflamación<sup>8</sup>. Otro ejemplo es el lactato, que se sabe que ejerce un importante efecto inmunodepresor y, como resultado, puede reducir considerablemente la inmunidad antitumoral<sup>9</sup>. Además, también se ha demostrado que los metabolitos derivados de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), actúan como moléculas de señalización<sup>10</sup>.

Paralelamente, las células inmunitarias, así como los patógenos y las células malignas, liberan a su vez una variedad de compuestos que moldean el microambiente<sup>6,7</sup>.



**Relevancia para la práctica clínica:** La combinación de intervenciones dietéticas y nutricionales, así como terapias basadas en la microbiota junto con estrategias de inmunoterapia, como la microimmunoterapia, pueden ser de interés para favorecer el equilibrio metabólico e inmunitario en diferentes enfermedades como patologías autoinmunitarias, cáncer o trastornos metabólicos, entre otras.

### 2.2. El metabolismo celular, un regulador clave del “destino” de las células inmunes

Numerosos estudios han demostrado claramente hoy en día que la función de las células inmunes determina el estado metabólico celular y que, paralelamente, el metabolismo celular determina a su vez la función de las células inmunitarias<sup>11</sup>.

En este sentido, se ha observado que diferentes subtipos de células inmunes presentan también características metabólicas distintas. Por ejemplo, las células inmunes quiescentes utilizan rutas energéticamente eficientes tales como el ciclo del ácido tricarbóxico (TCA), que conduce a la generación de ATP a través de la fosforilación oxidativa (OXPHOS). Sin embargo, tras su activación, los macrófagos inducidos por LPS y/o IFN- $\gamma$  (fenotipo M1) así como los linfocitos T activados por antígeno se someten a una reprogramación metabólica considerable y cambian hacia un estado de glucólisis aerobia. Esta ruta metabólica, aunque es menos eficiente (generación de 2 moléculas de ATP a partir de 1 molécula de glucosa), proporciona rápidamente no solo ATP sino también

los componentes básicos para la síntesis de proteínas y nucleótidos, necesarios para que estas células proliferen y lleven a cabo sus funciones efectoras (por ejemplo, producción de citoquinas)<sup>12,13,14</sup>.

Asimismo, las células inmunes de carácter proinflamatorio, como los macrófagos M1 o los linfocitos T efectoras, parecen utilizar principalmente la glucólisis y la síntesis de ácidos grasos, mientras que los macrófagos inducidos por IL-4 (fenotipo M2) y los linfocitos T reguladores dependen preferentemente de la fosforilación oxidativa y la oxidación de ácidos grasos<sup>12,13,14</sup>.

Del mismo modo, los estudios destacan que la reprogramación del metabolismo celular puede tener un impacto sobre la función inmunitaria. Por ejemplo, en un modelo animal de lupus, la inhibición de la glucólisis y el metabolismo mitocondrial con una combinación de metformina y 2-desoxi-d-glucosa (2DG) normalizó el metabolismo de los linfocitos T y revirtió los biomarcadores de la enfermedad<sup>15</sup>. Las citoquinas también pueden cambiar el metabolismo y el destino de las células inmunitarias. En este sentido, se ha demostrado que la IL-10 ejerce sus propiedades antiinflamatorias al inhibir la glucólisis aerobia y promover la fosforilación oxidativa en macrófagos<sup>16</sup>.



**Relevancia para la práctica clínica:** La reprogramación metabólica de las células inmunes, a través de inhibidores o activadores de ciertas rutas metabólicas, así como las terapias basadas en citoquinas pueden ser útiles para redirigir selectivamente la respuesta inmunitaria y controlar patologías relacionadas, por ejemplo, con autoinmunidad o cáncer, entre otras.

### 2.3. Relación entre inmunometabolismo celular y sistémico

En los tejidos y órganos metabólicos clave, incluidos el tejido adiposo, los músculos, el hígado, el páncreas y el cerebro, las células especializadas (es decir, las células parenquimatosas) como los adipocitos, miocitos, hepatocitos, células beta pancreáticas y las neuronas, respectivamente, participan en una interacción cruzada con las células inmunitarias y del estroma, y, de este modo, mantienen la homeostasis de los tejidos<sup>17</sup>. Sin embargo, cualquier alteración en esta muy fina interacción también puede causar una disfunción tisular y, por lo tanto, anomalías metabólicas sistémicas<sup>3,17</sup>. Por el contrario, el metabolismo sistémico, que está fuertemente relacionado con la nutrición del huésped y los metabolitos derivados de la microbiota comensal, también puede tener un impacto sobre la inmunidad<sup>11,14,18</sup>. Se ha demostrado que la desnutrición induce inmunodepresión, que se asocia con una mayor susceptibilidad a la infección, pero al mismo tiempo puede ofrecer protección contra varios tipos de trastornos autoinmunes. Sin embargo, la sobrenutrición induce un estado de inflamación crónica de bajo grado, lo que aumenta el riesgo de numerosas enfermedades crónicas, como se ejemplifica en el siguiente capítulo<sup>11,18</sup>.

#### 2.3.1. Ejemplo de la obesidad y sus asociaciones con diferentes trastornos

##### Trastornos cardiometabólicos

En un cuerpo delgado, las células inmunes antiinflamatorias, incluidos eosinófilos, macrófagos de tipo M2 y linfocitos T reguladores (Treg), predominan en el tejido adiposo blanco (WAT) y favorecen la homeostasis del tejido. Sin embargo, en caso de obesidad, se puede observar un cambio hacia un fenotipo celular proinflamatorio junto con una disminución en el número de células antiinflamatorias. La disfunción celular en los adipocitos y el estrés metabólico

asociado a la sobrenutrición crónica desencadenan la producción local de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, con el reclutamiento y la activación de monocitos sanguíneos y otras células inmunes. Estas células se acumulan en el WAT y producen, a su vez, grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias y otros factores, que ejercen efectos paracrinos, induciendo una disminución de la señalización de la insulina y alterando el metabolismo de la glucosa y los lípidos en las células vecinas, como los adipocitos<sup>17,19</sup>.

Además, estos factores proinflamatorios derivados del tejido adiposo pueden entrar en la circulación e inducir inflamación crónica en órganos distantes (metainflamación), contribuyendo a través de sus efectos sobre otras células a la resistencia a la insulina sistémica, una disminución en la secreción de insulina y otras alteraciones metabólicas<sup>19</sup>. Por lo tanto, la metainflamación es un factor clave del dismetabolismo y participa en la patogenia de enfermedades como la diabetes tipo 2 o las enfermedades cardiovasculares.



**Relevancia para la práctica clínica:** Los fármacos antiinflamatorios y las estrategias inmunomoduladoras como la microinmunoterapia podrían ser beneficiosos en el tratamiento de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares asociadas a la obesidad.

## Infecciones

La obesidad se asocia con una capacidad de respuesta reducida de los linfocitos T, lo que compromete la respuesta antimicrobiana<sup>20</sup>. De hecho, los estudios sugieren que las personas con un IMC elevado tienen un mayor riesgo de infección y tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones graves<sup>21</sup>.



**Relevancia para la práctica clínica:** Las estrategias enfocadas a la pérdida de peso junto a tratamientos inmunomoduladores pueden ayudar a revertir el deterioro inmunitario y mejorar la protección del huésped contra los patógenos.

## Cáncer

Los cambios metabólicos inducidos por la obesidad pueden comprometer la respuesta inmunitaria antitumoral. En este sentido, se ha observado una acumulación de gotas lipídicas en las células Natural Killer en pacientes obesos, lo que conduce a la disminución de rutas metabólicas como la glucólisis y la fosforilación oxidativa, limitando así sus funciones efectoras, tales como la citotoxicidad o la producción de citoquinas. Como resultado, estos pacientes corren un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Al reprogramar el metabolismo lipídico (por ejemplo, bloqueo de PPAR $\alpha/\delta$ ), se podría restaurar la citotoxicidad de estas células<sup>22</sup>.



**Relevancia para la práctica clínica:** Controlar los niveles de ácidos grasos libres en plasma y su normalización a través de una menor una ingesta calórica, un gasto calórico aumentado o con enfoques farmacológicos puede contribuir a la prevención del cáncer en pacientes obesos. Además, en el campo de la oncología, estas medidas podrían ayudar a mejorar la eficacia de los enfoques inmunomoduladores como la microinmunoterapia.

## Enfermedades autoinmunes

En un contexto de obesidad aumentan los niveles de adipocinas como la leptina, una hormona sistémica que se sabe que influye en la respuesta inmunitaria. La leptina regula positivamente el metabolismo de la glucosa en los linfocitos T y promueve la activación de estas células y su diferenciación en linfocitos Th1 y Th17. Al mismo tiempo, restringe la proliferación de linfocitos Treg, lo que aumenta el riesgo de enfermedades autoinmunes. En modelos animales, se ha demostrado que el ayuno disminuye los niveles de leptina y, por lo tanto, mejora la progresión de enfermedades autoinmunitarias<sup>11,18,23</sup>.



**Relevancia para la práctica clínica:** El ayuno puede ser beneficioso en pacientes con enfermedades autoinmunes o incluso contribuir a la prevención de estas patologías en personas susceptibles.

## 3. Resumen

Los descubrimientos en el campo del inmunometabolismo abren nuevas perspectivas en la prevención y el tratamiento de diversos trastornos. Además, cada vez está más claro que una combinación de:

- Estrategias dirigidas a regular la función inmunitaria, como la inmunoterapia (ej., microimmunoterapia)
- E intervenciones nutricionales (ej. dietéticas), así como tratamientos dirigidos al metabolismo celular y sistémico

puede ayudar a lograr un manejo más eficiente y preciso de enfermedades como:

- Diabetes tipo 2
- Cáncer
- Trastornos cardiovasculares
- Enfermedades autoinmunitarias
- Enfermedades neurodegenerativas
- Etc.

### **Microimmunoterapia, a la vanguardia de inmunidad y metabolismo**

La microimmunoterapia, inmunoterapia a bajas dosis, es un tratamiento que utiliza mediadores tales como las citoquinas para regular la función inmunitaria y el metabolismo celular y dirigirlos hacia la homeostasis. La microimmunoterapia puede jugar un papel importante dentro de un plan de tratamiento global.

## Bibliografía

1. Mathis D, Shoelson SE. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):81.
2. Fox MJ, Kuzma JF, Washam WT. Transitory Diabetic Syndrome Associated with Meningococcal Meningitis. *Archives of internal medicine*. 1947;79:614-621.
3. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*. 2017;47(3):406-420.
4. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
5. Wang A, Luan HH, Medzhitov R. An evolutionary perspective on immunometabolism. *Science*. 2019;363(6423):ear3932.
6. Lötscher J, Balmer ML. Sensing between reactions - how the metabolic microenvironment shapes immunity. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(2):161-169.
7. Kedia-Mehta N, Finlay DK. Competition for nutrients and its role in controlling immune responses. *Nat Commun*. 2019;10:2123.
8. Hubler MJ, Kennedy AJ. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells. *J Nutr Biochem*. 2016;34:1-7.
9. Fischer K et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109(9):3812-9.
10. Li M. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:52-59.
11. Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front Immunol*. 2018;9:1055.
12. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(9):553-565.
13. Loftus RM, Finlay DK. Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator. *J Biol Chem*. 2016;291(1):1-10.
14. Norata GD et al. The Cellular and Molecular Basis of Translational Immunometabolism. *Immunity*. 2015;43(3):421-34.
15. Yin Y et al. Normalization of CD4+ T cell metabolism reverses lupus. *Sci Transl Med*. 2015;7(274):274ra18.
16. Ip WKE et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513-519.
17. Man K, Kutuyavin VI, Chawla A. Tissue Immunometabolism: Development, Physiology, and Pathobiology. *Cell Metab*. 2017;25(1):11-26.
18. Cohen S, Danzaki K, MacIver NJ. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. *Eur J Immunol*. 2017;47(2):225-235. doi:10.1002/eji.201646423.
19. Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An Integrated View of Immunometabolism. *Cell*. 2018;172(1-2):22-40.
20. Tanaka S et al. Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(11):631-6.
21. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(7):438-46.
22. Michelet X et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat Immunol*. 2018;19(12):1330-1340.
23. De Candia P et al. Immunometabolism of human autoimmune diseases: from metabolites to extracellular vesicles. *FEBS Lett*. 2017;591(19):3119-3134.