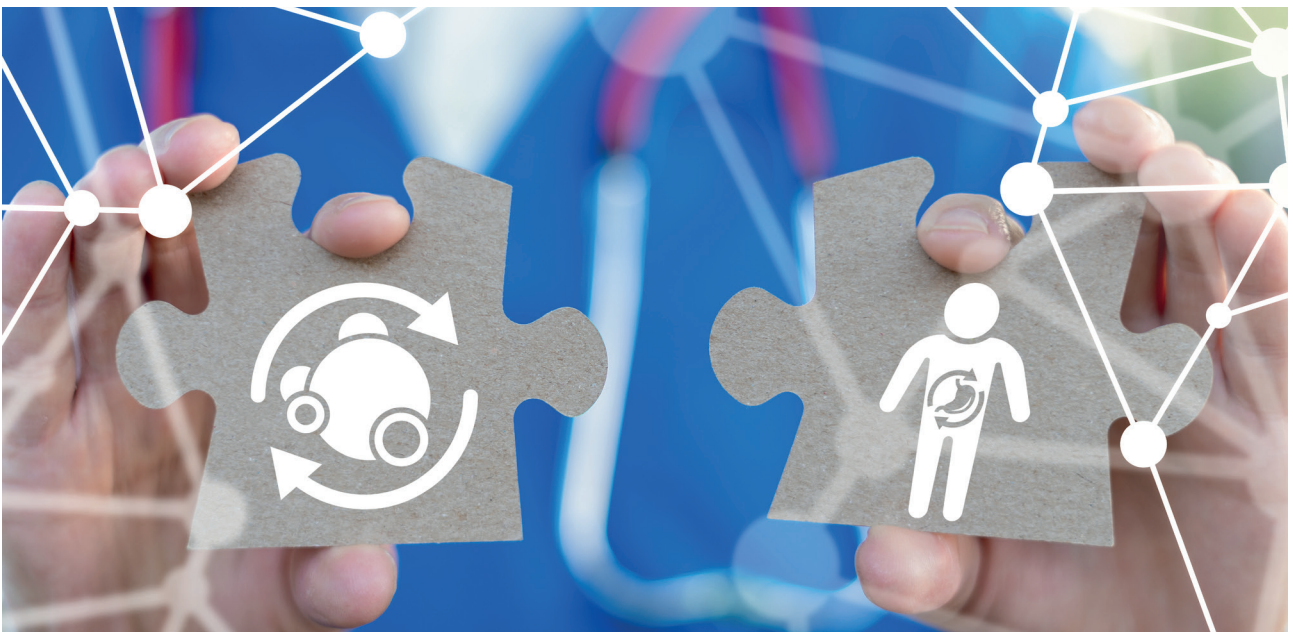


Inmunometabolismo: interrelación entre el sistema inmune y el metabolismo

Dra. Ingrid Baquero (España)



La influencia del metabolismo celular en las reacciones inmunitarias

El metabolismo, es el conjunto de reacciones bioquímicas y procesos fisicoquímicos que ocurren en una célula y en el organismo. Estos complejos procesos interrelacionados son la base de la vida a escala molecular y permiten las diversas actividades de las células: crecer, reproducirse, mantener sus estructuras y responder a estímulos, entre otras.

Las células del sistema inmune, células de gran importancia en la defensa del organismo ante agresores externos (ej. infecciones por distintos microorganismos) e internos (ej. células cancerosas), utilizan nutrientes para llevar a cabo sus funciones. Al igual que cualquier otra célula de nuestro organismo, modifican su metabolismo, es decir, la forma en que gestionan esos nutrientes y recursos, en función de sus requerimientos energéticos. Estos últimos no serán los mismos, por ejemplo, en un estado de reposo o cuando es necesaria su activación para luchar contra patógenos que nos atacan¹.

Teniendo en cuenta ambos conceptos mencionados podemos inferir que el inmunometabolismo puede definirse entonces como el metabolismo de las células de la respuesta inmune, siendo un conjunto de procesos necesarios para que se lleve a cabo de forma eficiente y adecuada la cascada de eventos que componen la respuesta inmunológica. Dejando visible la importancia que presenta el estado nutricional en la defensa del huésped; ya que se relacionan entre sí.

La activación, crecimiento, proliferación, función y homeostasis de las células del sistema inmune están, por tanto, íntimamente relacionadas con los cambios dinámicos en la configuración del metabolismo celular. La utilización de las vías metabólicas particulares es controlada por distintos mediadores (ej. citoquinas, factores de crecimiento, antígenos bacterianos...), la disponibilidad de nutrientes (macro y micro), orquestada a su vez por la interacción competitiva entre células, por toda una red de eventos celulares, y por un balance interno con los sustratos de los metabolitos ROS (del inglés, *Reactive Oxygen Species*). De esta manera, el inmunometabolismo intenta entender como el metabolismo controla la función de las células inmunológicas, pudiéndose estudiar a un nivel macroscópico, por ejemplo a nivel del tejido adiposo (sobrepeso y obesidad) o en un contexto más complejo, por ejemplo, el microambiente tumoral, y también a nivel microscópico, como es el caso de la bioenergética celular de las células del sistema inmune².

Un ejemplo realmente interesante al respecto, publicado por un grupo español de investigadores, dirigido por Santos Mañes, del Centro Nacional de Biotecnología, y publicado en 2019 en el '*Journal for ImmunoTherapy of Cancer*', halló cómo funciona uno de los mecanismos tumorales de actuación de PD-L1, para inactivar a las células citotóxicas mediante la alteración de las mitocondrias, los orgánulos que suministran la energía celular, reprogramando así el metabolismo, y demostrando como los tumores modifican la estructura de las crestas de las mitocondrias y reprograman el metabolismo celular hacia la utilización de ácidos grasos como principal fuente de energía. Estos cambios bloquean las respuestas citotóxicas sobre las células cancerígenas³.

Sin embargo, no necesitamos enfocarnos en situaciones clínicas tan complejas como el cáncer, para aproximarnos al inmunometabolismo.

Un ejemplo, al respecto, de fácil comprensión, lo encontramos en el concepto de malnutrición, que, en humanos, en general, se define como un síndrome compuesto de múltiples deficiencias de nutrientes.

Es sabido que los micronutrientes, como el zinc, el magnesio, el cromo y algunas vitaminas, ejercen gran influencia sobre la inmunocompetencia. De hecho, se ha comprobado, en diversos modelos experimentales en laboratorio, una menor competencia inmunitaria en estos animales tras la administración de dietas carentes en un solo de estos micronutrientes. Estos cambios inmunológicos mejoran al suplementar con aquellos elementos deficientes en la dieta. Sin embargo, un exceso en la suplementación también produciría efectos adversos en el sistema inmunitario⁴. Por tanto, lograr el equilibrio es la base del proceso y, entender cómo se relaciona un determinado programa metabólico en la célula inmunológica con la función que esta célula realiza en el cuerpo es crucial para lograr un adecuado funcionamiento que se refleje en el estado de salud del individuo.

La inflamación sistémica

La inflamación es un mecanismo de defensa natural que puede verse sobrepasado por estímulos en el estilo de vida, tales como estrés, patrón de sueño, alimentación, actividad física, tabaquismo o alteraciones en la microbiota intestinal.

Una inflamación aguda puede ser promovida por un patógeno exógeno invasivo o por una lesión o daño en el tejido y conduce a la estimulación del sistema inmune y a la puesta en marcha de una respuesta inflamatoria local, de alta intensidad y a corto plazo. Esta inflamación aguda, si persiste en el tiempo, puede volverse crónica y afectar a otras partes del cuerpo, convirtiéndose en una inflamación sistémica crónica de bajo grado.

Sin embargo, un exceso de nutrientes o ciertos estimulantes endógenos también pueden ser fuente de inflamación de bajo grado. Esto se conoce como metainflamación (del inglés, *Metabolically Triggered Inflammation*), la cual difiere de la inflamación aguda en el tipo de activadores, pero también en la ubicación de las células inmunitarias, la duración y/o intensidad de las actividades del sistema inmune.

Esta inflamación crónica de bajo grado, por su impacto en el sistema inmunitario a un nivel celular, puede mediar distintas enfermedades. Aunque un 30% es de etiología genética, un 70% restante es derivada del estilo de vida. Pueden mencionarse entre ellas: el sobrepeso, la obesidad, el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedades autoinmunes o enfermedades neurodegenerativas.

La regulación del proceso fisiológico normal de la inflamación, para que éste reciba las señales de apagado necesarias para regresar a la homeostasia y no perpetuar el proceso, es determinante, por tanto, para evitar el desarrollo de la inflamación sistémica sostenida.

El inmunometabolismo como estrategia antiinflamatoria

Si el metabolismo celular está ligado a la función inmunitaria, y una respuesta inflamatoria de bajo grado puede ser inducida por términos metabólicos, enfoquemos desde el inmunometabolismo una condición patológica altamente conocida y cotidiana: el sobrepeso y la obesidad; actualmente consideradas una epidemia mundial con cifras que impactan.

Según la OMS, en 2016, más de 1.900 millones de personas mayores de 18 años tenían sobrepeso y, de ellos, más de 650 millones eran obesos. Además, según datos del año 2018, unos 40 millones de niños menores de 5 años padecían sobrepeso u obesidad⁵.

Si observamos el papel del sistema inmunitario en la homeostasis del tejido adiposo asociado a la obesidad (Figura 1), podemos destacar:

- ▶ Se describe una fuerte relación entre los sensores de nutrientes y las señales inmunes.
- ▶ Los diferentes tipos de células inmunes acumuladas en el tejido adiposo magro inducen respuestas inmunes tipo 2 para inhibir las vías inflamatorias y mantener la homeostasis del tejido. Esto se caracteriza por la acumulación de citoquinas anti-inflamatorias.
- ▶ Los macrófagos M2 tienen características anti-inflamatorias, y generan principalmente los mediadores anti-inflamatorios como IL-10.
- ▶ Por otro lado, la fuente principal de producción de IL-4 son los eosinófilos (EOS), y la reducción de EOS en el tejido adiposo visceral se acompaña de una disminución de macrófagos anti-inflamatorios en el tejido adiposo. Varios estudios han demostrado que este eje es un mecanismo regulador crítico en la homeostasis de este tejido⁶.
- ▶ En este sentido, las alteraciones morfológicas del tejido adiposo inducidas por la obesidad afectan el número y el fenotipo de las células inmunes.

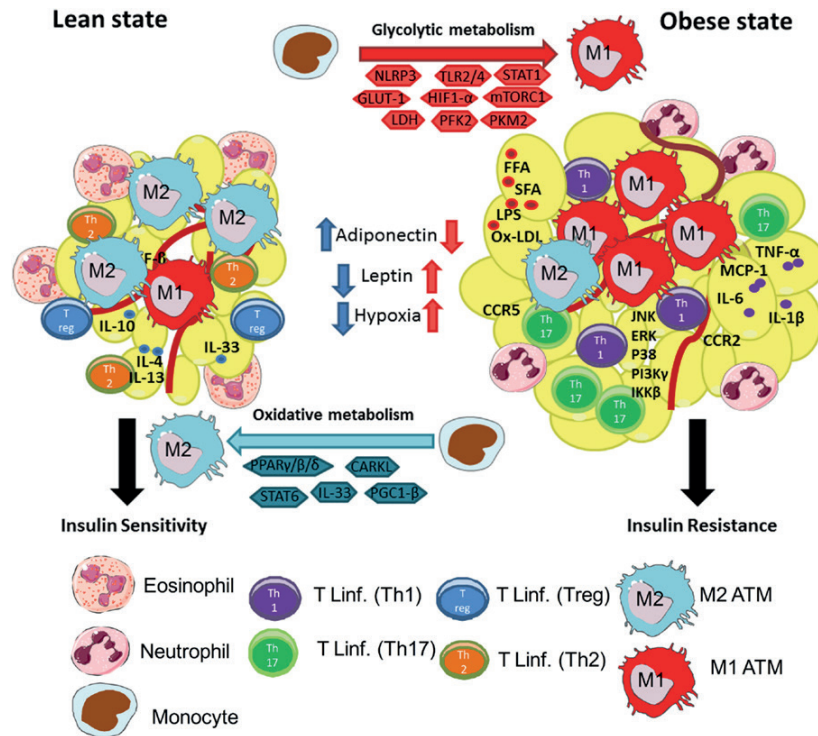


Figura 1: Macrófagos, células inmunitarias centrales en el desarrollo de la obesidad. Imagen procedente de la referencia original: Castoldi A, Naffah de Souza C, Olsen Saraiva Camara N, Moraes-Vieira PM. The Macrophage Switch in obesity development. *Frontiers Immunology*. 2016, 6:637. (Bajo licencia: Creative Commons Attribution License (CC BY))

Entendemos, por tanto, que profundizar en el conocimiento y fisiopatología de estas enfermedades donde el sistema inmune juega un papel central, donde la regulación de la inflamación y su control son ejes fundamentales, puede tener un importante impacto a nivel terapéutico (Figura 2). Es por tanto esencial familiarizarnos con estos conceptos sobre metabolismo celular, producción de energía, bienestar mitocondrial, comportamiento inmunológico, micronutrición, interacciones metabólicas, señales de apagado de la inflamación, control interno y homeostasia, ya que inciden en el desarrollo, proliferación y supervivencia de las células y ponen de relieve la importancia de un enfoque integral en este tipo de patologías.

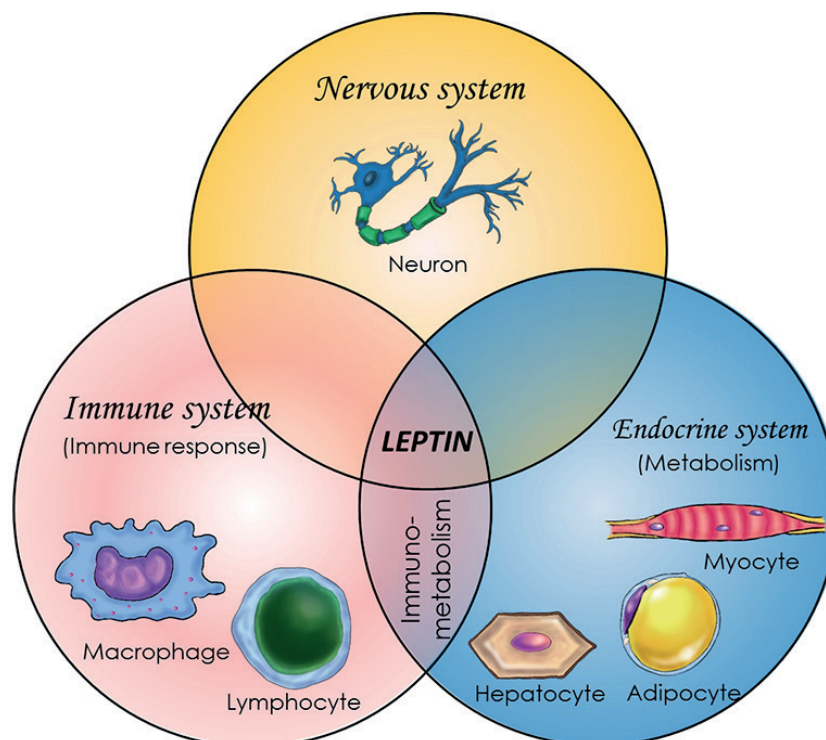


Figura 2: Sistema inmunitario neuroendocrino. Imagen procedente de: Efrain Chavarria-Avila, Rosa Elena Navarro Hernández, Milton Omar Guzmán-Ornelas, Fernanda Isadora Corona Meraz, Sandra Luz Ruíz Quezada and Mónica Vázquez-Del Mercado (March 22nd 2017). Immunometabolism in Obesity, Adiposity - Omics and Molecular Understanding, Jan Oxholm Gordeladze, IntechOpen, DOI: 10.5772/65444. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/52570>. (Bajo licencia <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Nos queda preguntarnos si, ¿las estrategias anti-inflamatorias que apunten a los mecanismos involucrados en la enfermedad, deben ser abordados?

Y si es así, ¿los iniciaremos pronto, a manera de prevención, o lo iniciaremos ya en progresión manifiesta de la enfermedad?

Las respuestas a estas preguntas y el mayor entendimiento del inmunometabolismo nos permitirá poner en marcha enfoques terapéuticos más adaptados a nivel inmunológico, como la microinmunoterapia o inmunoterapia en bajas dosis, la cual apunta principalmente a esa interacción entre inmunidad y metabolismo.

Referencias:

1. Domínguez-Andrés J, et al. Rewiring monocyte glucose metabolism via C-type lectin signaling protects against disseminated candidiasis. *PLoS Pathog.* 2017 Sep 18;13(9): e1006632. doi: 10.1371/journal.ppat.1006632.
2. Kammoun HL., et al. Adipose tissue inflammation in glucose metabolism; *Rev. Endocr. Metab. Disord* 2014. 15(1):31-44.
3. Ogando J, et al. PD-1 signaling affects cristae morphology and leads to mitochondrial dysfunction in human CD8+ T lymphocytes. *J Immunother Cancer.* 2019 Jun 13;7(1):151. doi: 10.1186/s40425-019-0628-7. PMID: 31196176; PMCID: PMC6567413.
4. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr* 2002; 88: S165-S177.
5. OMS. Obesidad y sobrepeso. Abril 2020. Disponible a través de. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
6. Soltani N, Marandi SM, Kazemi M, Esmail N. The Exercise Training Modulatory Effects on the Obesity-Induced Immunometabolic Dysfunctions. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Mar 19;13:785-810. doi: 10.2147/DMSO.S234992. PMID: 32256095; PMCID: PMC7090203.

Referencias:

1. Domínguez-Andrés J, et al. Rewiring monocyte glucose metabolism via C-type lectin signaling protects against disseminated candidiasis. PLoS Pathog. 2017 Sep 18;13(9): e1006632. doi: 10.1371/journal.ppat.1006632.
2. Kammoun HL., et al. Adipose tissue inflammation in glucose metabolism; Rev. Endocr. Metab. Disord 2014. 15(1):31-44.
3. Ogando J, et al. PD-1 signaling affects cristae morphology and leads to mitochondrial dysfunction in human CD8+ T lymphocytes. J Immunother Cancer. 2019 Jun 13;7(1):151. doi: 10.1186/s40425-019-0628-7. PMID: 31196176; PMCID: PMC6567413.
4. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? Br J Nutr 2002; 88: S165-S177.
5. OMS. Obesidad y sobrepeso. Abril 2020. Disponible a través de. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
6. Soltani N, Marandi SM, Kazemi M, Esmail N. The Exercise Training Modulatory Effects on the Obesity-Induced Immunometabolic Dysfunctions. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Mar 19;13:785-810. doi: 10.2147/DMSO.S234992. PMID: 32256095; PMCID: PMC7090203.