

REVISIONES NARRATIVAS

Inmunología y homeóstasis: conceptos actuales y perspectivas.

William Bracamonte-Baran, MD PhD¹



RESUMEN

La inmunología es un campo que no solo ha tenido un crecimiento enorme en cuanto a su comprensión intrínseca y práctica clínica, sino además en el descubrimiento de su influencia en otros sistemas del organismo de los cuales parecía estar aislada. Es de importancia vital el hecho de que dicha interacción del sistema inmunológico con otros no ocurre solo durante una noxa externa, sino también durante la homeostasis fisiológica. Se ha descubierto que el sistema inmunológico, mas allá de su función de defensa, funge un rol esencial en la regulación de múltiples funciones biológicas, incluyendo la integridad de las mucosas, la hemodinámica e incluso el metabolismo, entre muchos otros. La independencia de los sistemas y sub-sistemas ha de ser revisada, pues una comprensión integradora es requerida. Modificaciones importantes han de ser implementadas en nuestros sistemas educativos a fin de lograr una enseñanza adecuada de los conceptos ubicuos de la inmunología. En esta revisión/artículo de opinión serán discutidos los conceptos modernos no-clásicos de la inmunología, con énfasis especial en: infiltración y residencia, microentorno (microenvironment), interacción con células no leucocitarias (estroma/parénquima), funciones no canónicas del sistema inmunológico y leucocitos reguladores. Esta revisión contiene además opiniones e hipótesis de las cuales como autor me hago enteramente responsable. Más que una revisión fáctica puntual, este artículo pretende dibujar la visión holística del sistema inmunológico en la homeostasis fisiológica basado en los conceptos y evidencias más modernas.

Palabras clave: Inmunología; homeostasis; regulación.

Immunology and homeostasis: current concepts and perspectives.

Immunology is a field that has grown enormously in terms of its intrinsic understanding and clinical practice. It has been also remarkable the discovery of its influence in other systems of the organism, of which it seemed to be isolated. It is key to point out that interaction of the immune system with others does not occur only during an external insult, but also during physiological homeostasis. It has been discovered that the immune system, beyond its anti-microbial function, plays a critical role in the regulation of many biological functions; including mucosal integrity, hemodynamics and even metabolism, amongst others. The independence of systems and sub-systems has to be revised, since an integrative understanding is required. Important modifications have to be implemented in our educational systems in order to achieve an appropriated teaching method of the ubiquitous concepts of immunology. In this review/opinion article, the modern non-classical concepts of immunology will be discussed, with special emphasis on: infiltration and residence, microenvironment, interaction with non-leukocyte cells (stroma/parenchyma), non-canonical functions of the immune system and leukocytes regulators. This review also contains opinions and hypotheses of which as author I am entirely responsible. Finally, more than a specific revision, this article aims to draw the holistic view of the immune system in physiological homeostasis, considering the most modern concepts and evidence.

Keywords: : immunolgy, homeostasis, regulation.

1. Inmunólogo / Internista
Johns Hopkins University
Department of Pathology /
Division of Immunology

Baltimore, Maryland,
USA. Zip Code 21205

E-mail:
wbracam1@jhmi.edu

Recibido: 11 ene 2018
Aceptado: 15 ene 2018

Para citar este artículo/
For reference this article:
Bracamonte-Baran W,
Inmunología y homeostasis:
conceptos actuales y perspectivas.
Acta Cient Estud. 2017;12(2):21-29

INTRODUCCIÓN

La inmunología es una de las áreas de las ciencias biomédicas que se ha expandido a pasos más agigantados en la última década, no solo en su comprensión biológica a nivel de ciencias básicas sino también en su aplicación clínica. Sin embargo, el impacto del sistema inmunológico en la homeostasis de virtualmente todos los órganos y en la patogénesis de la vasta mayoría de las enfermedades no se deriva del concepto arcaico y simplista de la ubicuidad tisular de los leucocitos a través de la irrigación sanguínea y el sistema linfático.

Los conceptos actuales implican dinámicas inmunológicas altamente dependientes del microentorno específico de cada tejido. De esta manera, la respuesta inflamatoria es mucho más compleja que una simple infiltración de células inmunes innatas seguida de componentes adaptativos en una cadena dependiente de gradientes quimiotácticos.

Actualmente resulta esencial que el sistema inmunológico sea comprendido como un conjunto de poblaciones celulares plásticas e interactuantes multidireccionalmente, gobernado por bucles de retroalimentación y diversos mecanismos de control (celulares y moleculares) altamente específicos, aunque dicha comprensión sea siempre inevitablemente parcial. No son los inmunofenotipos rígidamente definidos lo que debe conocerse preferencialmente, tal como sugiere el enfoque didáctico actual, sino que ha de comprenderse la funcionalidad de la dinámica de dicho sistema. Hay diversos conceptos estrechamente interdependientes involucrados en ello, pero quisiera esbozar, empleando ejemplos paradigmáticos modernos, las ideas que quizás aún están ajenas a la enseñanza clásica, esto es: *infiltración y residencia, microentorno (microenvironment), interacción con células no leucocitarias (estroma/parénquima), funciones no canónicas del sistema*

inmunológico y leucocitos reguladores.

Empecemos con este repaso, quizás de estructura arbitraria, esperando que sea didáctico, y si no, al menos informativo. Las referencias han sido restringidas sólo a las más esenciales para el lector general.

INFILTRACIÓN Y RESIDENCIA

Existen poblaciones tisulares residentes, es decir, leucocitos derivados embrionariamente de la hematopoyesis primitiva, por ejemplo, del saco de Yolck. Este subgrupo “siembra” los tejidos en la vida embrionaria/fetal y tiene la capacidad de sostenerse, repleenificarse y mantener funciones homeostáticas de manera relativamente independiente de las poblaciones migratorias que circulan en el torrente sanguíneo, y por ende, de la hematopoyesis después del nacimiento [1]. Conceptos más complejos como las razones del estatus tolerogénico de sistema inmunológico fetal escapan al alcance de estas líneas, pero abunda la literatura para los interesados [2]. La dinámica del balance entre leucocitos residentes e infiltrantes es variable dependiendo del órgano. Así, por ejemplo, la población monocitaria en el cerebro, de la cual una porción da lugar a la microglía, es esencialmente residente y es mínimamente reemplazada por segundas oleadas de infiltración tras el nacimiento. En contrapartida, en órganos como la piel, la población monocitaria residente que parcialmente da lugar a células dendríticas (células de Langerhans), es progresivamente reemplazada por monocitos infiltrantes [3]. Similar situación ocurre en órganos como el pulmón y el corazón, incluso en condiciones normales. Ahora bien, el microentorno basal de citoquinas/quimioquinas de cada órgano modula la diferenciación final de las poblaciones infiltrantes. Así, fisiológicamente, una significativa proporción de monocitos retiene dicho estatus en la piel, en tanto que en el pulmón la vasta mayoría se convierte

en macrófagos alveolares [3]. La importancia de ello estriba en que entre las funciones de las células residentes está usualmente la regulatoria homeostática, mostrando incluso capacidades anti-inflamatorias. A su vez, las células infiltrantes pueden cumplir funciones similares a las residentes en condiciones de normalidad, pero el desarrollo patológico de un microentorno pro-inflamatorio, como infección o autoinmunidad, puede modificar significativamente su comportamiento [4]. Considérese aquí las implicaciones de esto en el diagnóstico, la prognosis y la terapéutica precoz, es decir, en los tres problemas esenciales de la Medicina. En esencia, qué célula o molécula modular (o evaluar), en dónde y cuándo hacerlo se hacen preguntas inseparables que están bajo el escrutinio científico actualmente como un conjunto.

Existen estudios sugerentes de la existencia de una población aparentemente infiltrante de monocitos en el cerebro que puede jugar un rol importante en la progresión de la enfermedad de Alzheimer, solo por dar un ejemplo impensable como entidad inmunomediada hace pocos lustros [5]. Otro ejemplo lo constituyen las células linfoides innatas (*Innate lymphoid cells*, ILCs). Dichas ILCs son células similares a linfocitos en cuanto a su perfil de producción de citoquinas, pero que carecen de receptores antígeno-específicos tal como el TCR. Las ILCs son estimuladas por citoquinas derivadas de las células estromales/parenquimales y células inmunes clásicamente consideradas innatas (monocitos, macrófagos, células dendríticas) y en respuesta a ello producen citoquinas que reclutan tanto granulocitos como linfocitos, produciendo no solo amplificación, pero también diversificación y balance de la respuesta inflamatoria global [6]. De manera supremamente simplificada podría decirse que las ILC tipo 1 complementan la respuesta Th1 antiviral, las tipo 2 la respuesta Th2 anti-helmíntica y alérgica, en tanto que los Tipo 3 amplifican la respuesta Th17, primordialmente anti-bacteriana y autoinmune [7]. Resulta de importancia el

hecho de que, hasta ahora, los estudios sugieren que las ILCs tienen poca capacidad transmigratoria agudamente, con lo cual su efecto se deriva esencialmente de activación y expansión de una población residente y por ende de un microentorno restringido [8]; implicando diferentes balances en cada órgano aunque el estímulo antigénico pueda ser similar.

MICROENTORNO (*MICROENVIRONMENT*)

La dinámica residencia vs. infiltración demuestra la importancia del microentorno. Este es quizás uno de los conceptos modernos de mayor importancia, pues la función de ningún leucocito puede ser definida sin contextualizar su entorno en espacio (órgano) y tiempo (respecto al inicio de un proceso dado) [9, 10]. Bajo esta óptica, la posibilidad de que ciertos tipos de leucocitos o citoquinas/quimioquinas tengan roles duales no es contradictoria. Así, por ejemplo, el desarrollo de los linfocitos T reguladores (Tregs), con funciones anti-inflamatorias regulatorias que se describirán más adelante, requiere de la presencia de Interleucina 10 (IL-10) y el Factor Transformador de Crecimiento β (TGF β) [11]. Ahora bien, la activación de una población de células T potentemente pro-inflamatoria denominada Th17, parcialmente antagónica a los Tregs y de importancia clave en respuestas contra ciertos patógenos como *Klebsiella* y *Candida* así como en el desarrollo de autoinmunidad, requiere de la combinación de IL-6 y también de TGF β , confiriéndole a esta última molécula un rol dual [12,14]. De manera didáctica pudiéramos decir que la presencia de un patógeno lleva a la producción local de TGF β en relación al daño tisular, acción de trombospondina y producción de IL-6 por parte de macrófagos vía *Toll Like Receptors* (TLR). Ese microentorno transitorio favorece la respuesta inflamatoria Th17. Una vez que el patógeno ha sido eliminado, la desaparición del mismo (*antigen clearance*) no basta para la resolución del proceso inflamatorio ya que este amortiguamiento

no es un proceso pasivo. La desaparición del patógeno, o en términos generales del antígeno, conlleva a una disminución local de las concentraciones de IL-6, generando una situación de relativa predominancia de IL-10, con lo cual se desarrollan y activan los linfocitos Tregs. Estos últimos de manera activa, a través de la producción de moléculas anti-inflamatorias (IL-10 y IL-35), llevan a la resolución del proceso inflamatorio [15]. La ruptura de dicha homeostasis por razones innatas o adquiridas es lo que genera el daño tisular anormal tras un proceso inflamatorio. Por ejemplo, pensamos que un desbalance entre la expansión de células T efectoras y Tregs es lo que genera el Síndrome de Reconstitución Inmunológica tras el inicio de la terapia anti-retroviral HIV en ciertos pacientes. Por otra parte, la llamada “paradoja del TGFβ” en tumorigénesis, claramente descrita en cáncer de mama, también ilustra este concepto, pues en estadios tempranos TGFβ funge un rol antitumoral restringiendo la proliferación celular neoplásica, pero en estadios avanzados contribuye a suprimir la respuesta inmune anti-tumoral [16] (véase mas adelante lo relacionado a ejes supresores como PD-L1/PD-1 en tolerancia a tumores).

INTERACCIÓN INTERCELULAR

La inmunología tumoral es otro ejemplo de la plasticidad y dinamicidad del microentorno, y que nos sirve también para introducir el concepto de interacción leucocito-estroma/parénquima. No solo ciertos macrófagos infiltrantes de tumores sólidos (clásicamente melanoma y cáncer pulmonar) sino también las células malignas en sí, todas potenciales presentadoras de antígenos tumorales via MHC, expresan un ligando llamado PD-L1 (*Programmed Death Ligand-1*; un nombre no del todo correcto funcionalmente, en mi opinión) [17]. Al ocurrir interacción de la célula tumoral expresora de PD-L1 con un linfocito T CD8 antitumoral vía TCR-MHC clase I (“cargado” de un péptido neoplásico), el acoplamiento

de PD-L1 en el lado tumoral con PD-1 en el lado linfocitario conlleva a la anergia, y en ocasiones a la apoptosis, de dicha célula T [17]. Un fenómeno similar está relacionado a una molécula supresora linfocítica llamada CTLA4 y, a pesar de diferencias de importancia respecto a PD-1 que escapan a esta revisión, el fundamento es similar. De esta manera el tumor genera tolerancia inmunológica hacia sí mismo, entendiendo por tolerancia la falta de reactividad (o anergia) de ciertos clones linfocitarios hacia su antígeno específico; en este caso el tumor genera supresión de la respuesta que fisiológicamente habría de atacar sus antígenos neoplásicos. El razonamiento de la terapia anti-PD-L1, anti-PD-1 y anti-CTLA4 es bloquear ese eje inhibidor (*checkpoint blockade*) y así “liberar” (*unleash*) la respuesta anti-tumoral [18]. El asunto es más complejo aún en términos de microentorno y temporalidad, pues se ha descubierto que es necesaria una respuesta antitumoral inicial, mediada por IFNγ (una citoquina pro-inflamatoria) para que las células malignas expresen PD-L1 [19]. Más aún, la vía CTLA4 regula activación temprana de células T naive, mientras que el PD-L1 modula la estimulación de células ya diferenciadas. Como resulta obvio, uno de temas de debate actual es la temporalidad y los pre-tratamientos óptimos para que el inicio de la inmunoterapia de *checkpoint blockade* sea efectivo y sustentable. Estudios en curso en nuestro laboratorio sugieren que lo contrario puede ocurrir durante el rechazo de trasplante cardíaco, ya que la pérdida de PD-L1 en el endotelio tras el trasplante parece estar asociada con el desarrollo de episodios de rechazo agudo (investigación en curso). Otro ejemplo de la interacción entre leucocitos con células estromales y no leucocitarias en general, es la importancia de la IL-33. Dicha interleucina es considerada una “alarmina”, dado que se produce predominantemente en presencia de daño tisular, incluso en estadios pre-apopticos y pre-necróticos. IL-33 es liberada por un espectro extremadamente amplio de células, hematopoyéticas o no, y

también puede ser liberada ante influencia citoquímica [20, 21]. En el caso de la rinitis alérgica y el asma, la generación de un entorno inflamatorio innato inicial hace que las células epiteliales de la mucosa produzcan IL-33, la cual recluta y activa mastocitos así como ILCs tipo 2, los cuales potencian a su vez la inflamación que activa molecularmente al mismo epitelio, cerrándose un bucle de retroalimentación positivo que perpetúa el proceso alérgico. De allí que se teorice sobre el bloqueo de IL-33 y/o su receptor (ST2) como posible intervención terapéutica [22, 23]. Es interesante que la deficiencia de células Tregs alérgeno-específicas es considerada también una potencial causa de atopia en ciertos casos [22], de nuevo demostrando la complejidad de los mecanismos de control inmunológicos. Estudios en curso en nuestro laboratorio sugieren que los fibroblastos cardíacos producen IL-33 en un amplio rango de enfermedades agudas, tal como infarto miocárdico y miocarditis autoinmune independientemente del tenor de la noxa inicial. Ello lleva a una potenciación inflamatoria vía ILCs tipo 2 y mastocitos activados. Otros grupos han encontrado que dichos fibroblastos cardíacos también producen GM-CSF durante isquemia y que ello estimula la respuesta inflamatoria [24]. En el mismo orden de ideas, otro de nuestros proyectos en curso coloca al epitelio salivar ductal y su expresión de un receptor de prostanoides (CRTH2) como potenciales perpetuadores de la inflamación de las glándulas salivales (epitelitis) en el síndrome de Sjögren.

En general, la interacción entre leucocitos y estroma/parénquima resulta cada vez más crucial en la homeostasis global. El mensaje es que la trama de complejas interacciones entre los leucocitos residentes, infiltrantes y las células estromales/parenquimales, en conjunto a la carga antigénica (sea microbial, alogénica o autógena), llevan a la modulación local de la respuesta inmunológica siguiendo la lógica de la teoría de sistemas en cuanto a los patrones

de control y regulación.

FUNCIONES NO CANÓNICAS

Existen también funciones no clásicas del sistema inmunológico que demuestran la amplitud de su impacto. Sólo por citar algunos ejemplos brevemente: se ha descubierto que la respuesta inflamatoria Th17 es requerida para la regeneración epitelial tanto respiratoria como intestinal, y que solo su exacerbación es patológica [25, 26]; las ILCs residentes en el tejido adiposo modulan el metabolismo [27, 28]; la respuesta autoinmune al colágeno tipo V está involucrada en la progresión de la aterosclerosis [29, 30]; las células endoteliales censan el esfuerzo cortante y en respuesta sobre-expresan los receptores de quimiocinas CXCR1/2 con lo cual se hacen más proclives a su activación proinflamatoria y proliferativa [31]; entre muchos otros ejemplos. Respecto al impacto de la dinámica de fluidos en la biología endotelial quisiera mencionar estudios que hemos llevado a cabo enteramente en la Universidad Central de Venezuela (Escuela “Luis Razetti” y la Escuela de Ingeniería Mecánica) sugieren que las áreas proclives a aterosclerosis en el cayado aórtico y sus ramas son aquellas sometidas a mayores fluctuaciones de esfuerzo cortante y no necesariamente a mayores presiones [32], lo cual hace factible la importancia del eje esfuerzo cortante-endotelio-inflamación en la génesis de la aterosclerosis más allá del daño mecánico *per se*. Ello nos llevo a plantear la hipótesis de la “inmunohemodinamia”, aún por ser demostrada, según la cual las variables físicas derivadas de los patrones de flujo tienen impacto primordial en los procesos inflamatorios en las paredes vasculares debido a un fenómeno en el que las células endoteliales se comportan como transductor mecánico-químico.

Los enunciados previamente son sólo una pequeña muestra de ejemplos de las múltiples funciones ejercidas por el sistema inmunológico más allá de la defensa contra

patógenos externos. Es indudable que dicha lista seguirá expandiéndose rápidamente, pues el mismo término “sistema” irá en decaimiento como definición en aras de un entendimiento integrado.

LEUCOCITOS REGULADORES

Los conceptos esbozados anteriormente están claramente interconectados, de manera que en los párrafos previos emergió la importancia de los leucocitos reguladores. Hasta medio siglo atrás se creía que la regulación inmune era esencialmente pasiva, es decir, que el decaimiento de la respuesta inflamatoria era consecuencia de la mera desaparición del estímulo antigénico y que la auto-tolerancia se derivaba exclusivamente de la selección clonal en el timo [33, 34]. Dichos mecanismos no son suficientes para mantener la homeostasis del sistema, tal como lo evidencia la existencia de una significativa proporción de clones B y T autorreactivos y potencialmente auto-efectores en individuos sanos [35].

A pesar de que casi cinco décadas han pasado desde que el concepto teórico de regulación activa fue propuesto, ha sido durante los últimos 15 años que sus mecanismos moleculares y celulares se han elucidado. Inicialmente fueron descubiertos los linfocitos Tregs, los cuales pueden derivarse directamente del timo (tTregs, previamente enunciados nTregs) o desarrollarse en la periferia dependiendo del microentorno, tal como se describió previamente (pTregs, anteriormente iTregs). Muchos de estos linfocitos son técnicamente autoreactivos, es decir, expresan un TCR que reconoce antígenos propios presentados por MHCs. Sin embargo, estos Tregs “autorreactivos” producen citoquinas potentemente anti-inflamatorias como IL-10 y IL-35 cuando son estimulados. De esta manera los Tregs son los responsables de mantener suprimidos a sus contrapartes T efectoras de similar afinidad antigénica [11, 36, 37]. Similar fenómeno regulatorio es

requerido para el decaimiento normal de la inflamación post-infecciosa o alérgica, quizás a través de mecanismos periféricos. Resulta interesante que el desarrollo central de Tregs implica una “tercera vía” de selección tímica, pues los clones altamente autorreactivos son mayoritariamente eliminados en el timo (selección negativa según la visión clásica), pero una fracción minoritaria no sufre apoptosis sino que emerge como clones tTregs funcionales, es decir clones autorreactivos controladores de la autoinmunidad [38].

Posteriormente se ha ido descubriendo que múltiples tipos de células tienen su contraparte reguladora, de manera que se han caracterizado células B reguladoras e incluso monocitos con potencial anti-inflamatorio, caracterizados por producción de citoquinas inmunosupresoras [39, 40]. De igual manera existen células dendríticas reguladoras, previamente consideradas de manera errónea como meramente inmaduras, que aparte de producir citoquinas anti-inflamatorias también expresan ligandos inhibitorios tal como PD-L1, contribuyendo a la supresión de la respuesta T incluso durante la presentación de antígeno en sí [41]. Recientes publicaciones contentivas de parte de mi tesis doctoral en la Universidad de Wisconsin sugieren que, en ciertas condiciones particulares, ocurre espontáneamente (y se podría inducir) un estatus tolerogénico de la alorespuesta que minimiza el rechazo al trasplante mediante células dendríticas regulatorias reprogramadas por nanovesículas llamadas exosomas [42,43,44].

Es así como se ha planteado que las enfermedades autoinmunes son incluso más heterogéneas de lo que se cree, ya que ciertos casos están mediados por un incremento de clones efectoras autorreactivas mientras que en otras ocasiones lo predominante es la deficiencia de clones reguladores, lo cual explicaría el subgrupo de pacientes que responden pobremente a fármacos inmunosupresores. Por citar una posibilidad teórica en estudio: es factible que el subgrupo de pacientes con artritis reumatoidea con

escasa respuesta a terapia anti-TNF α tenga una inmuno-patogénesis primordialmente dependiente de respuesta Th17; y no Th1 como la mayoría estadística. De ser cierto, ello llevaría a algo tan fundamental como la redefinición de muchas enfermedades, no solo en base al “cuadro” clínico (siempre útil y mandatorio) sino también en base a su inmunopatogénesis, con las implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas inherentes.

CONCLUSIONES

El reto en el futuro de la inmunología es la generación de terapias específicas para subtipos determinados de células efectoras, el desarrollo de tratamientos que induzcan actividad reguladora sin afectar el componente efector/inflamatorio de manera directa, así como el bloqueo específico de las vías de interacción patológica entre leucocitos y células estromales o parenquimales.

Sin embargo, en el plazo más corto es imperante avanzar en algo que, lamentablemente, está dando pasos muy lentos, esto es: llevar los conceptos inmunológicos avanzados a la práctica clínica, de tal manera que las enfermedades inmunomediadas (no necesariamente todas autoinmunes) puedan ser más finamente caracterizadas en base al subtipo de respuesta o inmunopatogénesis predominante, a fin de diseñar estrategias terapéuticas realmente individualizadas. La medicina individualizada no necesariamente debe ser planteada desde la perspectiva genética. A ese respecto resulta sorprendente cuán subutilizada es la citometría de flujo en la práctica clínica, consecuencia de lo cual no se determina aún de manera rutinaria el principal mecanismo efector y/o deficiencia reguladora subyacente en cada paciente. Es de recalcar ejemplos como el caso del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), una enfermedad mediada celularmente y en la que la respuesta humoral es esencialmente una consecuencia de restringido impacto inmunopatológico y en ocasiones de aparición

mediata y tardía. Aun así, los autoanticuerpos son el estándar diagnóstico y pronóstico en LES actualmente, y no la caracterización de clones y subpoblaciones de células T. Pienso que es debatible que biológicamente existan la “Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo” o la “Enfermedad Autoinmune Indiferenciada”, pues pueden ser solo “artefactos” de nuestra incapacidad actual de diagnóstico inmunológico temprano.

Mi propuesta concreta es plantear que la inmunología se entienda desde perspectivas dinámicas y holísticas, sin pretensión de énfasis innecesario en detalles moleculares. Esta integración no solo requiere de esfuerzo académico, clínico, pedagógico y científico, sino también del esfuerzo humano e intelectual para aceptar la verdadera interdisciplinariedad en la investigación y la práctica médica, hoy en día meramente discursiva y quimérica en el mundo entero.

Los múltiples ejemplos científicos enunciados en estas líneas no tienen en lo más mínimo la intención de hacer una revisión amplia ni autocontentiva de hechos y fenómenos específicos, sino de ilustrar conceptos claves de la inmunología moderna. Igualmente las citaciones se han restringido a lo estrictamente útil para el lector. La idea es generar la comprensión de que el sistema inmunológico es plástico, que interacciona de manera fisiológica con otros tipos de células de una manera específica en cada tejido, y que funcionalmente está caracterizado por procesos de compensación, control y bucles de retroalimentación.

El conjunto de clasificaciones dicotómicas, tales como respuesta innata vs. adaptativa, humoral vs. Celular ó Th1 vs. Th2, han quedado atrás. De hecho, existe el riesgo actual de que, debido a la persistencia inapropiada de la aproximación cartesiana, se genere una hiper-clasificación de las funciones y sub-poblaciones leucocitaria. Esta última aproximación llevaría a la perpetuación de la enseñanza memorística en las Universidades, y temo que lo mismo ocurra en cualquier área biomédica/clínica

en general. Ello sería deletéreo para la comprensión, enseñanza y aplicación clínica, pues el sistema inmunológico, más que un conjunto de poblaciones celulares, es un sistema dinámico con componentes altamente modulables cuya interacción intrínseca y con células no-inmunológicas genera propiedades emergentes específicas para cada tejido y microentorno espacio-temporal. En otras palabras: es un sub-sistema o incluso un sub-componente crítico del organismo como un todo. La tendencia en el futuro inmediato idealmente sería la comprensión de la “lógica y razonamiento fisiológico” del “sistema” inmunológico, de sus mecanismos de control y de sus bucles de retroalimentación derivados de las interacciones celulares/moleculares. Solo esto podrá evitar, al menos, que nuevos tratamientos y biomarcadores tomen por sorpresa a la mayoría de la comunidad clínica, tal como recientemente pasó con la revolución de la inmunoterapia oncológica del “*checkpoint blockade*”, además de permitir una investigación aplicada (*translational research*) realmente productiva.

Con ese enfoque realmente holístico se podría comprender y enseñar la funcionalidad del sistema inmunológico como un todo bajo circunstancias reales determinadas, y no solo como un conjunto rígido de poblaciones y funciones canónicas. Ese razonamiento

implicaría poder comprender la homeostasis e inmunopatología de la misma manera que se hace con otros sistemas aparentemente más tangibles, como el eje renina-angiotensina-aldosterona, el control de la hemodinamia a través de baroreflexos o de la ventilación mediante quimiorreceptores, entre otros. Es cierto que los modelos siempre serán parciales, pero también es cierto que mientras más holísticos sean más precisos y didácticos serán. De esta manera, los retos en el futuro de la inmunología van desde una comprensión más profunda de los mecanismos básicos hasta su aplicación clínica más precisa, pasando, importantemente, por generar nuevas estrategias pedagógicas.

AGRADECIMIENTOS

El financiamiento de la *American Heart Association* (16POST31330012, Investigador principal WBB) y la *American Autoimmune Related Disease Association (Young Investigator Award, Investigador principal WBB)*

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no tiene conflicto de interés que declarar

Referencias

1. Ginhoux F, Williams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity*, 2016. 44(3): p. 439-449.
2. Mold JE, Anderson CC. A discussion of immune tolerance and the layered immune system hypothesis. *Chimerism*, 2013. 4(3): p. 62-70.
3. Ginhoux F, Jung SD. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*, 2014. 14(6): p. 392-404.
4. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2011. 11(11): p. 762-74.
5. Theriault P, ElAli A, Rivest S. The dynamics of monocytes and microglia in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2015. 7(1): p. 41.
6. Eberl G, et al., Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. *Science*, 2015. 348(6237): p. aaa6566.
7. Diefenbach A, Colonna M, Koyasu S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells. *Immunity*, 2014. 41(3): p. 354-65.
8. Gasteiger, G., et al., Tissue residency of innate lymphoid cells in lymphoid and nonlymphoid organs. *Science*, 2015. 350(6263): p. 981-5.
9. Gajewski, T.F., H. Schreiber, and Y.X. Fu. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*, 2013. 14(10): p. 1014-22.
10. Rahat, M.A. and J. Shakya, Parallel Aspects of the Microenvironment in Cancer and Autoimmune Disease. *Mediators Inflamm*, 2016. 2016: p. 4375120.
11. Ohkura, N., Y. Kitagawa, and S. Sakaguchi, Development and

- maintenance of regulatory T cells. *Immunity*, 2013. 38(3): p. 414–23.
12. Burkett, P.R., G. Meyer zu Horste, and V.K. Kuchroo, Pouring fuel on the fire: Th17 cells, the environment, and autoimmunity. *J Clin Invest*, 2015. 125(6): p. 2211–9.
 13. Chen, X. and J.J. Oppenheim, Th17 cells and Tregs: unlikely allies. *J Leukoc Biol*, 2014. 95(5): p. 723–731.
 14. Tsai, H.C., et al., IL-17A and Th17 cells in lung inflammation: an update on the role of Th17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection. *Clin Dev Immunol*, 2013. 2013: p. 267971.
 15. Sehrawat, S. and B.T. Rouse, Interplay of Regulatory T Cell and Th17 Cells during Infectious Diseases in Humans and Animals. *Front Immunol*, 2017. 8: p. 341.
 16. Zhang, Q., N. Yu, and C. Lee, Mysteries of TGF-beta Paradox in Benign and Malignant Cells. *Front Oncol*, 2014. 4: p. 94.
 17. Nishino, M., et al., Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017. 14(11): p. 655–668.
 18. Korman, A.J., K.S. Peggs, and J.P. Allison, Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol*, 2006. 90: p. 297–339.
 19. Garcia-Diaz, A., et al., Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression. *Cell Rep*, 2017. 19(6): p. 1189–1201.
 20. Martin, N.T. and M.U. Martin, Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin. *Nat Immunol*, 2016. 17(2): p. 122–31.
 21. Kakkar, R. and R.T. Lee, The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*, 2008. 7(10): p. 827–40.
 22. Palomares, O., et al., Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev*, 2017. 278(1): p. 219–236.
 23. Saluja, R., et al., The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation. *Clin Transl Allergy*, 2015. 5: p. 33.
 24. Anzai, A., et al., The infarcted myocardium solicits GM-CSF for the detrimental oversupply of inflammatory leukocytes. *J Exp Med*, 2017. 214(11): p. 3293–3310.
 25. Guglani, L. and S.A. Khader, Th17 cytokines in mucosal immunity and inflammation. *Curr Opin HIV AIDS*, 2010. 5(2): p. 120–7.
 26. Kempski, J., et al., TH17 Cell and Epithelial Cell Crosstalk during Inflammatory Bowel Disease and Carcinogenesis. *Front Immunol*, 2017. 8: p. 1373.
 27. Bordon, Y., Immunometabolism. ILC2s skew the fat. *Nat Rev Immunol*, 2015. 15(2): p. 67.
 28. O'Sullivan, T.E. and J.C. Sun, Innate Lymphoid Cell Immunometabolism. *J Mol Biol*, 2017. 429(23): p. 3577–3586.
 29. Dart, M.L., et al., Interleukin-17-dependent autoimmunity to collagen type V in atherosclerosis. *Circ Res*, 2010. 107(9): p. 1106–16.
 30. Park, A.C., et al., Mucosal Administration of Collagen V Ameliorates the Atherosclerotic Plaque Burden by Inducing Interleukin 35-dependent Tolerance. *J Biol Chem*, 2016. 291(7): p. 3359–70.
 31. Zeng, Y., et al., Roles of mechanical force and CXCR1/CXCR2 in shear-stress-induced endothelial cell migration. *Eur Biophys J*, 2012. 41(1): p. 13–25.
 32. Bracamonte-Baran, W., Dinámica de fluidos computacional aplicada al estudio del flujo sanguíneo en el cayado aórtico humano y sus principales ramas. *Ingeniería, Investigación y Tecnología*, 2016. 17(1): p. 45–60.
 33. Vigano, S., et al., Positive and negative regulation of cellular immune responses in physiologic conditions and diseases. *Clin Dev Immunol*, 2012. 2012: p. 485781.
 34. Klein, L., et al., Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). *Nat Rev Immunol*, 2014. 14(6): p. 377–91.
 35. Danke, N.A., et al., Autoreactive T cells in healthy individuals. *J Immunol*, 2004. 172(10): p. 5967–72.
 36. Choi, J., et al., IL-35 and Autoimmunity: a Comprehensive Perspective. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015. 49(3): p. 327–32.
 37. Tomita, Y., et al., Kinetics of Alloantigen-Specific Regulatory CD4 T Cell Development and Tissue Distribution After Donor-Specific Transfusion and Costimulatory Blockade. *Transplant Direct*, 2016. 2(5): p. e73.
 38. Kieback, E., et al., Thymus-Derived Regulatory T Cells Are Positively Selected on Natural Self-Antigen through Cognate Interactions of High Functional Avidity. *Immunity*, 2016. 44(5): p. 1114–26.
 39. Ray, A. and B.N. Dittel, Mechanisms of Regulatory B cell Function in Autoimmune and Inflammatory Diseases beyond IL-10. *J Clin Med*, 2017. 6(1).
 40. Passos, L.S., et al., Regulatory monocytes in helminth infections: insights from the modulation during human hookworm infection. *BMC Infect Dis*, 2017. 17(1): p. 253.
 41. Liu, J. and X. Cao, Regulatory dendritic cells in autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*, 2015. 63: p. 1–12.
 42. Bracamonte-Baran, W., et al., Modification of host dendritic cells by microchimerism-derived extracellular vesicles generates split tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017. 114(5): p. 1099–1104.
 43. Morelli, A.E., W. Bracamonte-Baran, and W.J. Burlingham, Donor-derived exosomes: the trick behind the semidirect pathway of allorecognition. *Curr Opin Organ Transplant*, 2017. 22(1): p. 46–54.
 44. Bracamonte-Baran W. Burlingham WJ. Non inherited maternal antigens, pregnancy, and allotolerance. *Biomed J*, 2015. 38(1): p.39–51