



Revisión | Inmunología

# Inmunidad entrenada: Mecanismos, modelos y perspectivas para la investigación en Costa Rica

Ariel Brenes-Glenn<sup>1,2,3</sup> y Javier Mora<sup>1,2,3</sup>

**AFILIACIONES:** <sup>1</sup>Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José Costa Rica; <sup>2</sup>Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; <sup>3</sup>Centro de Investigación en Cirugía y Cáncer, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

**RESUMEN.** La inmunidad entrenada (IE) es un concepto novedoso en inmunología que expone cómo las células de la inmunidad innata, además de responder rápidamente y de forma generalizada contra patógenos, también pueden desarrollar una forma de “memoria”. Esta memoria se da gracias a etiquetas epigenéticas y una reprogramación metabólica que permite que las células respondan con mayor potencia al volverse a enfrentar a un estímulo distinto al inicial. En esta revisión se presentan los mecanismos básicos de la IE, los principales modelos experimentales empleados para estudiarla y su relevancia clínica, que incluye beneficios y riesgos, como una mayor protección a infecciones o el favorecimiento de una inflamación excesiva, respectivamente. Finalmente, se comentan las investigaciones en curso y sus aportes sobre este fenómeno en Costa Rica, además de los retos y oportunidades de realizar este tipo de proyectos en el país.

**PALABRAS CLAVE.** Inmunidad entrenada, memoria inmune innata, vacunas, inflamación, enfermedades crónicas no transmisibles, Costa Rica.

**ABSTRACT.** Trained immunity is a novel concept in immunology that highlights how innate immune cells, in addition to mounting rapid and broad responses against pathogens, can also develop a form of “memory”. This memory arises through epigenetic marks and metabolic reprogramming that enable cells to respond more strongly when facing a secondary stimulus different from the initial one. In this review, we describe the basic mechanisms of trained immunity, the main experimental models used to study it, and its clinical relevance, which includes both benefits and risks, such as enhanced protection against infections or the promotion of excessive inflammation. Finally, we discuss ongoing research and its contributions to this field in Costa Rica, as well as the challenges and opportunities for carrying out such projects in the country.

**KEYWORDS.** Trained immunity, innate immune memory, vaccines, inflammation, chronic diseases, Costa Rica.

**Dirección para correspondencia,**  
dirigida a:

Javier Mora

[javierfrancisco.mora@ucr.ac.c](mailto:javierfrancisco.mora@ucr.ac.c)

**Recibido:** 10 de setiembre del 2025

**Aceptado:** 7 de enero del 2026

**Publicado:** 30 de abril del 2026

Los artículos publicados en La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos se distribuyen bajo la licencia **Creative Commons Atribución–NoComercial–CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**.

[doi.org/10.66675/EBHR2296](https://doi.org/10.66675/EBHR2296)

### **Memoria Inmunológica: fundamentos clásicos y nuevas perspectivas.**

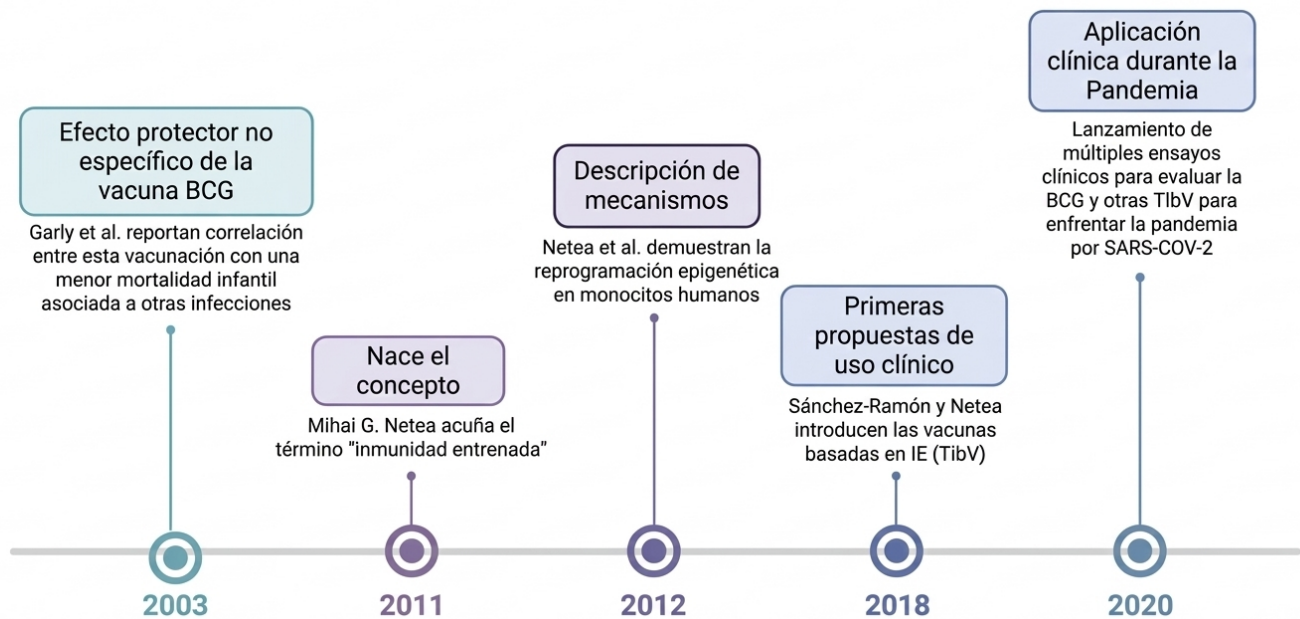
En inmunología, la palabra “memoria” tradicionalmente se ha relacionado con el estado de protección conferido por la función efectora derivada de las células adaptativas del sistema inmune tales como células T y B de memoria. Estas células son capaces de inducir una respuesta más rápida y potente ante una segunda exposición al mismo patógeno (Bahl et al., 2025; Quintin et al., 2012). Por otra parte, la respuesta inmune innata se ha caracterizado por respuestas rápidas y no específicas ante patógenos (Medzhitov & Janeway, 2000). Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha descubierto que algunas células innatas del sistema inmune también son capaces de adaptarse y adquirir una memoria persistente, pero no específica, contra antígenos heterólogos (Netea et al., 2011). Este fenómeno denominado “inmunidad entrenada” (IE) o “memoria inmune innata”, ha generado nuevas perspectivas en la investigación en vacunas y alternativas terapéuticas para enfermedades infecciosas y no infecciosas (Lérias et al., 2020; Netea & Joosten, 2024).

### **Inmunidad entrenada: definición y bases moleculares.**

Las observaciones preliminares de este fenómeno se remontan al año 1964, cuando G.B. Mackaness observó que unos ratones presentaban una “resistencia adquirida” cruzada al ser expuestos a bacterias no relacionadas (Mackaness, 1964). En ese momento, se concluyó que a pesar de que esta protección era mediada por macrófagos, el mecanismo involucraba a células T secretoras de IFN- $\gamma$ , por lo que esta protección se trataba de un beneficio indirecto de la respuesta inmune adaptativa desarrollada contra el primer patógeno. No obstante, posteriormente se generó evidencia científica que ayudó a descifrar el papel de un mecanismo de memoria inmunológica independiente de células T, estableciendo la idea de que la inmunidad innata podía tener un rol clave en esta respuesta persistente (Netea et al., 2011).

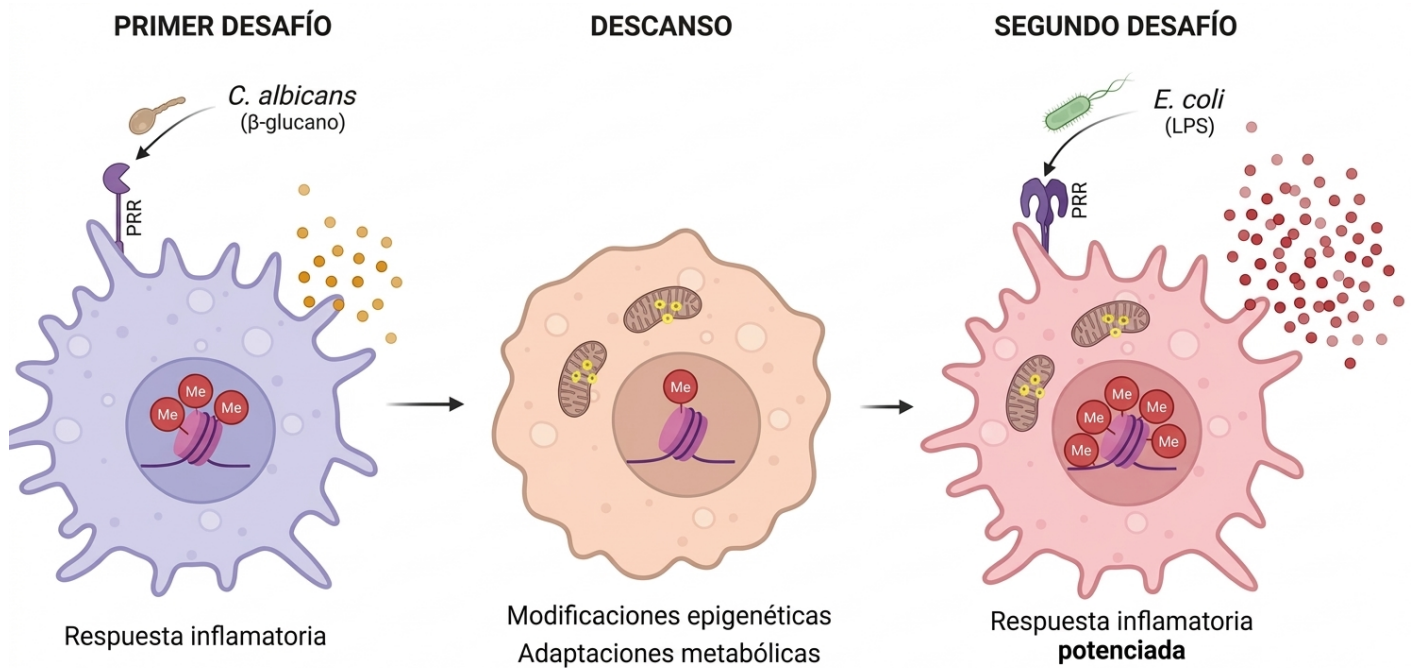
Entre estos hallazgos, los estudios del sistema inmune de plantas e invertebrados fueron clave. Se han documentado funciones efectoras sugestivas de una “memoria” a pesar de que la inmunidad adaptativa está restringida a vertebrados desde su aparición en los ancestros de peces cartilaginosos (e.g. gnatostomados). En plantas, posterior a una inoculación con algún microorganismo atenuado, se desarrolla una “resistencia adquirida sistémica”, que les confiere protección contra otros microorganismos no relacionados como virus, bacterias, hongos y oomicetos. Para esta “memoria”, se conocen detalles mecánicos como moléculas de señalización (e.g. ácido salicílico) o los genes implicados (e.g. NPR1). Similarmente, en invertebrados como el gusano de la harina (*Tenebrio molitor*) se ha observado que la exposición a lipopolisacárido les confiere protección ante algunas infecciones fúngicas (Gourbal et al., 2018; Netea et al., 2020).

Posteriormente, varios estudios en modelos murinos de ratones sin timo demostraron que estos animales eran capaces de adquirir este tipo de protección inespecífica. Además, el descubrimiento de los receptores de reconocimiento de patógenos (PRRs) generó las bases para el entendimiento de los mecanismos de esta memoria inmunológica mediada por células innatas. Finalmente, la observación de una fuerte correlación entre la vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) – una versión atenuada de *Mycobacterium bovis* – con una mayor supervivencia infantil en el occidente africano permitió que, tras la generación de sólida evidencia científica, Netea y colaboradores acuñaran el término de “inmunidad entrenada” en el 2011 (Netea et al., 2011) (**Figura 1**). Desde ese momento, lo que se solía interpretar como un simple efecto indirecto, comenzó a reconocerse como un fenómeno inmunológico independiente.



**Figura 1.** Eventos principales asociados al desarrollo conceptual de la IE y su estudio en la respuesta inmune innata en humanos.

La IE se ha observado en múltiples células de la inmunidad innata en mamíferos, tanto en poblaciones mieloides (e.g. monocitos, células dendríticas) como linfoides (e.g. células NK y células linfoides innatas) (Mulder et al., 2019). Esta memoria se manifiesta en una hiperrespuesta no específica ante un segundo desafío distinto al estímulo inductor de IE (Netea et al., 2016; Quintin et al., 2012) (**Figura 2**). Varios patógenos, como *Candida albicans*, *Plasmodium falciparum*, el virus de la hepatitis B, o *Fasciola hepática* poseen o secretan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), los cuales promueven diferentes tipos de inflamación, y han sido descritos como inductores de IE tanto in vitro como in vivo (Bekkering et al., 2021; Hartung & Esser-von Bieren, 2022).



**Figura 2.** Modelo simplificado de la IE en monocitos humanos. Ante el reconocimiento de un estímulo inflamatorio, la activación del PRR favorece cambios transcripcionales acompañados de modificaciones epigenéticas que tendrán implicaciones funcionales como la producción de citoquinas. Después del primer encuentro, en un estado de homeostasis durante el descanso, se adquieren modificaciones epigenéticas que se suelen acompañar de adaptaciones metabólicas que persisten en el tiempo. En el segundo desafío, el estado epigenético potenciado del monocito se manifiesta con funciones efectoras más fuertes, como la producción de más citoquinas en comparación con una célula no entrenada.

Incluso, recientemente se ha descrito la capacidad de patrones moleculares asociados al metabolismo (MAMPs) de inducir IE en humanos, incluyendo moléculas como el ácido úrico, la lipoproteína LDL oxidada y los productos de glicación avanzada (Panda et al., 2024; Thiem et al., 2021). Estos hallazgos extienden el alcance de la IE como un mecanismo valioso y disponible para explorar el entendimiento del sistema inmune, su impacto en enfermedades crónicas no transmisibles, y la posibilidad de desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas (Bahl et al., 2025).

Con respecto al mecanismo de inducción de la IE, el estímulo inductor desencadena cambios epigenéticos y metabólicos que reprograman las células innatas y les permite responder con una respuesta inflamatoria más eficiente tras exponerse a un segundo estímulo inespecífico (Novakovic et al., 2016). A nivel molecular, los cambios epigenéticos se dan a través de modificaciones de histonas (e.g. H3K4me3, H3K27ac) y de una adaptación metabólica basada en la glicólisis en lugar de la fosforilación oxidativa, lo que se evidencia con un aumento de metabolitos como el lactato, fumarato y el succinato (Cheong et al., 2023; Mulder et al., 2019; Saeed et al., 2014). Estas adaptaciones se manifiestan como capacidades funcionales aumentadas, como una mayor producción de citoquinas y quimioquinas inflamatorias, un incremento en la fagocitosis y la maduración de lisosomas en macrófagos (Novakovic et al., 2016), una mayor expresión de PRRs que se correlaciona con una respuesta inmune más eficiente (Kleinnijenhuis et al., 2014), o incluso mejorando la respuesta hacia inmunoterapias para el tratamiento de algunos tipos de cáncer (Geller et al., 2022).

## Relevancia clínica de la inmunidad entrenada: aplicaciones

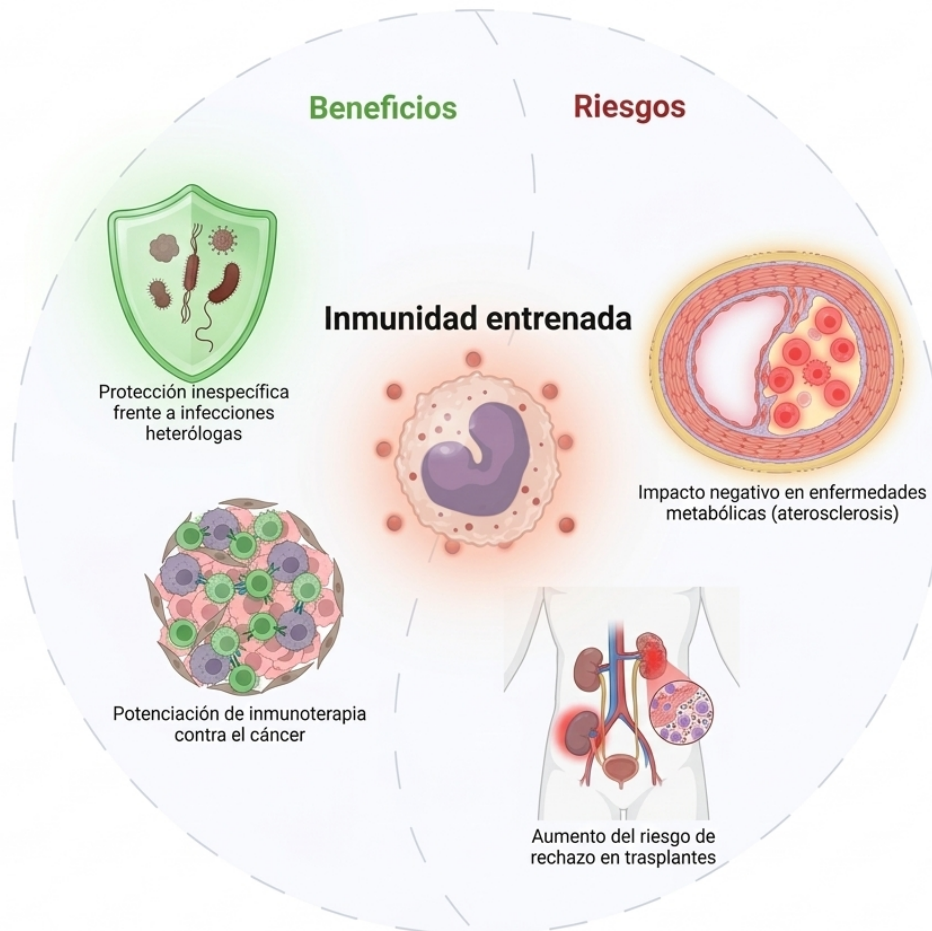
**y riesgo.** Desde el momento de la descripción de la IE, sus implicaciones clínicas fueron evidentes y cruciales para el hallazgo de este tipo de memoria innata. En primer lugar, se observaron beneficios no específicos de la vacunación con BCG en humanos. Por ejemplo, esta vacunación en el Occidente de África se asoció con una menor mortalidad infantil (Garly et al., 2003). Estudios clínicos aleatorizados y controlados posteriores sobre este hallazgo epidemiológico confirmaron que esta reducción en mortalidad se debía a una menor incidencia de sepsis neonatal e infecciones respiratorias (Arts et al., 2018). Incluso, después de confirmar la inducción de IE persistente en monocitos humanos que perduró por más de 3 meses (Kleinnijenhuis et al., 2014), la vacunación con el BCG actualmente es una inmunoterapia aprobada por el FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) para el cáncer de vejiga, el linfoma y el melanoma (Bahl et al., 2025; Mulder et al., 2019).

Además, a raíz de todos estos hallazgos relacionados con esta vacuna, varios estudios clínicos exploraron su efecto hacia el COVID-19, donde no se observaron diferencias en el número de infecciones, sin embargo, sí se encontraron diferencias importantes con respecto a infecciones severas y la mortalidad. Asimismo, se han encontrado asociaciones similares con otras vacunas, como la vacuna contra la influenza, las vacunas que contienen el virus de sarampión e incluso las mismas vacunas diseñadas para el SARS-CoV-2 (Cheong et al., 2023; Madsen et al., 2024; Netea & Joosten, 2024).

No obstante, si bien la IE se ha asociado con efectos beneficiosos ante infecciones heterólogas y algunos tipos de cáncer, también se ha reportado tener un papel perjudicial ante algunas condiciones donde la inflamación excesiva es perjudicial, como en alergias, el rechazo a trasplantes, trastornos autoinmunes o enfermedades cardiovasculares (Drummer et al., 2021; Jeljeli et al., 2019; Mulder et al., 2019; Netea & Joosten, 2024). En el contexto de enfermedades metabólicas tales como la enfermedad cardiovascular asociada a la aterosclerosis, se ha observado que algunos estímulos como la LDL-C oxidada, el ácido úrico o los productos de glicación avanzada son capaces de inducir IE y tener manifestaciones inflamatorias que resultan desfavorables para el pronóstico de los eventos isquémicos o de las crisis de gota (Drummer et al., 2021; Flores-Gomez et al., 2021; Thiem et al., 2021).

La naturaleza dual de la IE es interesante e importante de comprender para poder encontrar vías terapéuticas específicas y poder hacer uso de este mecanismo para mejorar el pronóstico de múltiples enfermedades (Figura 3). Por ejemplo, Sánchez-Ramón y colaboradores recientemente introdujeron el concepto de “vacunas basadas en IE” (o TlbV, por sus siglas en inglés) para describir la formulación de vacunas basadas en moléculas que activen PRRs de forma eficiente con el fin de cumplir 2 propósitos principales: 1) incrementar la respuesta no-específica de células inmunes innatas y a la vez, 2) fortalecer la activación de células dendríticas para potenciar la respuesta de la respuesta inmune adaptativa.

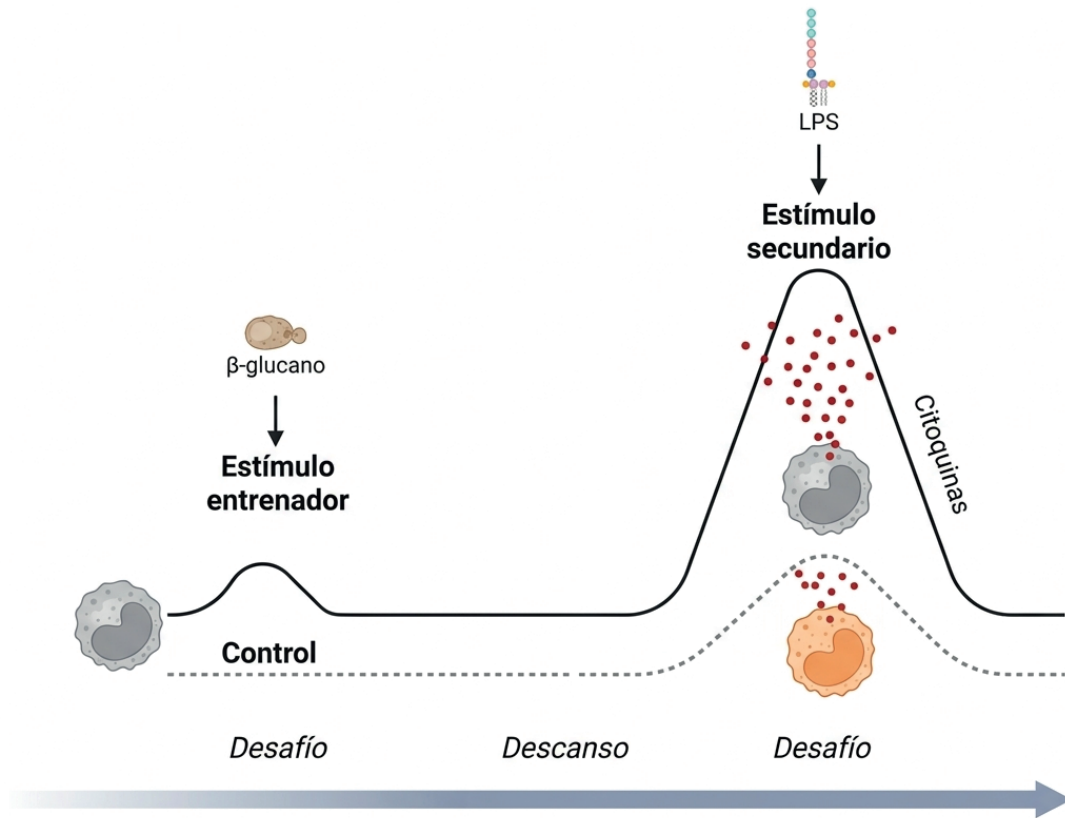
Este enfoque puede ser muy valioso ante panoramas emergentes como la pandemia de COVID-19, donde hubo un período de tiempo donde vacunas específicas contra el patógeno no estaban disponibles (Sánchez-Ramón et al., 2018).



**Figura 3.** Naturaleza dual de la IE en células innatas. La IE puede generar beneficios, como la protección inespecífica frente a infecciones heterólogas y la potenciación de inmunoterapias contra el cáncer (e.g. cáncer de vejiga). Sin embargo, entre los riesgos destaca la exacerbación de la inflamación crónica y con ello el empeoramiento de enfermedades metabólicas como la aterosclerosis y el riesgo aumentado de rechazo de trasplantes. Esta dualidad refleja el potencial terapéutico y los desafíos clínicos de la memoria inmune innata.

### Modelos experimentales para el estudio de la inmunidad entrenada.

El estudio de la IE se puede llevar a cabo con modelos in vitro, in vivo o ex vivo (Tabla 1). Sin embargo, la clave para una investigación efectiva sobre este tipo de inmunidad consiste en asegurar que la célula o el organismo en estudio se exponga al fenómeno de la siguiente manera: primero se debe utilizar un estímulo entrenador, seguido por una etapa de descanso en la que se dan las reprogramaciones epigenéticas y metabólicas, y finalmente, la exposición a un estímulo secundario heterólogo (Figura 4). Con base en esto, es posible evaluar la inducción y/o manifestaciones de la IE en modelos in vitro con líneas celulares, en modelos in vivo con ratones o humanos vacunados, o bien con células primarias purificadas de humanos o ratones (Saeed et al., 2014).

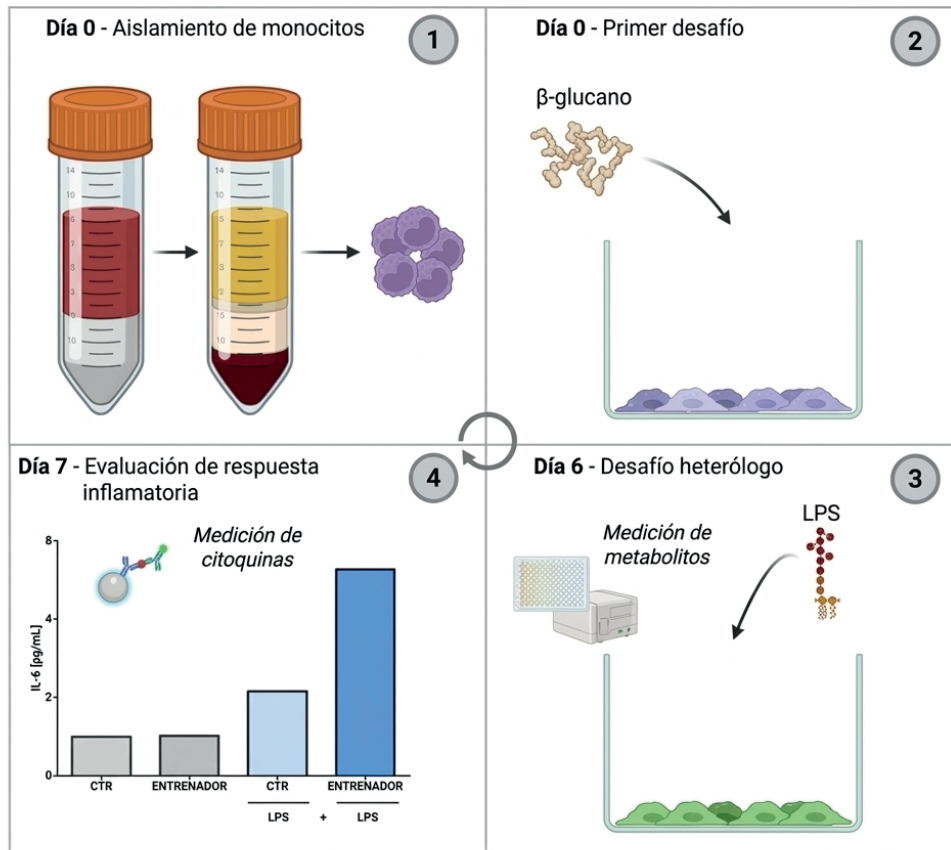


**Figura 4.** Esquema experimental básico de un ensayo de validación de IE. Las células se exponen a un estímulo inductor de IE, usualmente por 24 horas. Durante un período de descanso, donde las células se encuentran en homeostasis, se desarrollan las adaptaciones metabólicas que permiten que estas respondan de una forma más potente ante un segundo estímulo heterólogo.

Modelo	Descripción	Ventajas	Limitaciones
<b>In vitro</b> (monocitos humanos, líneas celulares)	Células expuestas a estímulo inductor a descanso a estímulo secundario	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Control experimental estricto</li> <li>- Alta reproducibilidad</li> <li>- Menor costo y complejidad</li> <li>- Permite manipulación directa (epigenética, metabolismo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduccionismo: no refleja la complejidad del organismo</li> <li>- Limitado a células de vida corta</li> <li>- Hallazgos menos extrapolables a humanos</li> </ul>
<b>Ex vivo</b> (células primarias de donantes "entrenados")	Células obtenidas de individuos vacunados o expuestos a estímulos primarios a estímulo secundario	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejor representación de fisiología humana</li> <li>- Permite estudio de variabilidad individual (edad, comorbilidades)</li> <li>- Aporte de relevancia clínica directa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dependencia de cohortes humanas</li> <li>- Costoso y número limitado de donantes</li> <li>- Complejo control de variables externas</li> </ul>

<p><b><i>In vivo – animales</i></b> (modelos murinos)</p>	<p>Animales vacunados o expuestos a estímulos inductores à descanso à estímulo secundario</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Permite evaluación de mecanismos en organismo completo</li> <li>- Útil en estudios longitudinales</li> <li>- Posible manipulación genética</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diferencia en especie limita traslación a humanos</li> <li>- Alto costo y carga ética</li> <li>- Complejidad logística</li> </ul>
<p><b><i>In vivo –humanos</i></b> (ensayos clínicos, infecciones controladas)</p>	<p>Evaluación de IE en individuos vacunados o expuestos a patógenos à descanso à estímulo secundario</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor relevancia clínica</li> <li>- Permite evaluación de desenlaces reales (protección morbilidad, mortalidad)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Complejidad ética y regulatoria</li> <li>- Alto costo</li> <li>- Requisito de cohortes amplias y seguimiento prolongado</li> </ul>

Uno de los modelos experimentales más comunes para evaluar la IE en humanos es el ensayo in vitro con monocitos primarios estandarizado por Bekkering y colaboradores (Bekkering et al., 2016) (Figura 5). Debido a la baja cantidad de esta población celular en relación con el resto de los leucocitos en sangre periférica, es recomendable obtener estas células a partir de capas leucocitarias de donantes de sangre. El aislamiento de monocitos se puede hacer por múltiples métodos, como la separación de células por activación magnética (MACS), la separación libre de columna (e.g. EasySep™), o aprovechando la mayor adherencia de los monocitos a platos de cultivo (Flores-Gomez et al., 2024; Gill et al., 2022; Hellinga et al., 2020).



**Figura 5.** Esquema experimental básico con diagrama cronológico de un ensayo de validación de IE in vitro. Los monocitos humanos primarios se aíslan por centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll y después con Percoll. Seguidamente, se exponen al primer estímulo inductor de IE por 24 horas. La reprogramación epigenética manifestada como adaptaciones metabólicas se desarrollan a lo largo de 5 días, y antes de exponer a los monocitos al segundo desafío heterólogo, se puede cuantificar metabolitos indicativos de una ruta glicolítica aumentada (e.g. lactato). Tras exponer a las células al estímulo secundario, la respuesta inflamatoria potenciada se puede evaluar al cuantificar la producción de citoquinas y quimioquinas en el día 7.

No obstante, la separación por centrifugación en gradiente de densidad con los reactivos de Ficoll y Percoll brinda una alta cosecha de monocitos y la independencia de instrumentación o kits comerciales costosos. La centrifugación de la capa leucocitaria diluida con PBS con la solución de Ficoll con una densidad de 1,077 g/mL permite la separación de PBMCs de la sangre completa. Seguidamente, la centrifugación con la solución hiperosmótica de Percoll genera una suspensión con un 75% de monocitos, gracias a la mayor tolerancia de estas células a la solución hiperosmótica en comparación con otras células mononucleares. La pureza de los monocitos aumenta hasta un 90% al aprovechar la mayor adherencia de esta población celular. Después de 1 hora de incubación a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub> un lavado elimina las otras células mononucleares con menor adherencia (e.g. células T, NK) (Repnik et al., 2003).

Para evaluar la inducción de IE, se suelen sembrar entre 100 000 – 200 000 células por pocillo en placas de 96 hoyos de fondo plano. Después de eliminar las células mononucleares distintas a los monocitos, se incuban los monocitos con los antígenos por evaluar, un control positivo de IE (e.g. β-glucano de *C. albicans*) y un control negativo con medio de cultivo suplementado con suero.

Los antígenos inductores deben actuar por 24 horas, y luego se deben remover para entrar a la etapa de descanso, donde los monocitos sufren las modificaciones epigenéticas y metabólicas asociadas a la IE. Estos cambios se evalúan en el día 5 o 6 por medio de la cuantificación de metabolitos (e.g. lactato, succinato) o la evaluación de modificaciones epigenéticas por varios métodos. Después de la etapa de descanso, los monocitos son expuestos a un desafío heterólogo al agente inductor y nuevamente después de una incubación de 24 horas, se evalúa el fenotipo adquirido de IE por medio de cuantificación de citoquinas, la expresión de genes asociados a inflamación, u otras pruebas funcionales (Bekkering et al., 2016; Xu et al., 2024).

En el caso de los modelos in vivo, un abordaje clásico es la infección de los animales de laboratorio con el BCG para evaluar la inducción de IE. Kaufmann y colaboradores desarrollaron este método en ratones para encontrar un mecanismo detrás de la protección persistente característica de la IE, ya que a pesar de que las células inmunes innatas, como los monocitos, suelen tener una vida media de 5 a 7 días, la protección persiste por periodos prolongados de tiempo. En este trabajo, se vacunaron ratones con BCG o PBS como control, se extrajeron y aislaron por selección magnética las células madre hematopoyéticas y hallaron que la vacunación de estos ratones conllevó a un aumento en el número de la población de células madre. Posteriormente, en ensayos ex vivo de secuenciación de ARN masivo con este mismo diseño, comprobaron que las células madre hematopoyéticas de los ratones vacunados presentaron un sesgo hacia la mielopoiesis a expensas de la linfopoiesis, lo que brindó un mecanismo para entender las manifestaciones funcionales prolongadas de la IE (Kaufmann et al., 2018).

Continuando con la vacuna con el BCG como modelo y para ejemplificar la diversidad de enfoques que se pueden emplear para evaluar las características de la IE, Arts y colaboradores procedieron a vacunar seres humanos voluntarios y llevaron a cabo múltiples ensayos funcionales. En primer lugar, acudieron a ensayos ex vivo de monocitos aislados de personas vacunadas para estudiar las diferencias en la distribución de la acetilación de la histona H3 en la lisina 27 (H3K27ac), un marcador de promotores y potenciadores en todo el genoma. Esta modificación epigenética se evaluó por medio de secuenciación por inmunoprecipitación de cromatina (ChIP-seq) un mes antes de la vacunación y un mes después, sin el uso de un desafío secundario. Este diseño experimental les permitió encontrar un enriquecimiento en vías de señalización asociadas a respuestas inflamatorias, producción de citoquinas y otras. Sin embargo, al realizar secuenciación de ARN, no encontraron diferencias significativas en los programas transcripcionales. Estos hallazgos permitieron determinar que estos monocitos entrenados se encontraban reprogramados epigenéticamente para responder con mayor potencia a un estímulo secundario, pero al estar en reposo no presentaron diferencias significativas en la expresión génica. Seguidamente, con la participación de otros voluntarios procedieron a vacunarlos con el BCG y esta vez validaron funcionalmente la IE con un modelo in vivo al exponer a los voluntarios vacunados o no a una vacuna atenuada del virus de la fiebre amarilla (VFA)

Los sujetos que fueron expuestos al VFA un mes posterior a la vacunación con BCG presentaron una viremia menor a los no vacunados, demostrando el efecto protector mediado por la IE (Arts et al., 2018).

Estas investigaciones mencionadas fueron descritas con mayor detalle para ejemplificar los diferentes ángulos disponibles para evaluar la IE, pero existen muchas otras posibilidades. Se puede evaluar la diferencia en supervivencia de ratones a infecciones o enfermedades autoinmunes, o evaluar la capacidad fagocítica de macrófagos posterior a la inducción de IE con otros patógenos no relacionados (Kleinnijenhuis et al., 2014; Quintin et al., 2012). Recientemente, se ha comenzado a implementar el uso de inhibidores farmacológicos para identificar pasos clave en las rutas de señalización responsables de la inducción de IE, como el caso de la inhibición de la enzima HMG-CoA-reductasa y su papel en el acúmulo de malveonato para la inducción de la IE en humanos (Bekkering et al., 2018). Adicionalmente, además de evaluar las capacidades funcionales relacionadas a la respuesta inmune contra infecciones, también se están desarrollando modelos para evaluar el impacto de la IE en enfermedades cardiovasculares y otras condiciones no transmisibles como el envejecimiento (Flores-Gomez et al., 2021; Gill et al., 2022; Van Der Heijden et al., 2020).

**Investigación en Costa Rica: avances iniciales, retos y oportunidades.** A nivel nacional, la investigación en IE es incipiente, pero existen condiciones únicas para su desarrollo: un sistema de salud centralizado de amplia cobertura, grupos de investigación con capacidad colaborativa interdisciplinaria y una capacidad creciente en inmunología experimental. La colaboración entre estos componentes ofrece un terreno fértil para estudios traslacionales y clínicos sobre la IE, lo que permitiría conectar hallazgos de laboratorio con aplicaciones en la parte médica.

Estudios recientes de nuestro grupo se han encargado de evaluar el papel de la IE en distintos escenarios inflamatorios. En primer lugar, se determinó la capacidad de antígenos helmínticos accidentales en el humano como *Toxocara canis* de inducir IE. Además, con base en esta confirmación, se estudió cómo monocitos humanos entrenados con estos antígenos parasitarios presentaron una mayor respuesta inflamatoria hacia alérgenos, lo que abre un panorama para entender cómo la exposición a algunos parásitos podría empeorar cuadros alérgicos en lugar de evitarlos.

Los siguientes contextos inflamatorios que nos interesan explorar se relacionan con la diabetes mellitus. Actualmente nos encontramos estudiando cómo un entorno hiperglicémico afecta la inducción y las manifestaciones de la IE en modelos in vitro de monocitos humanos primarios, así como en líneas celulares de queratinocitos y células endoteliales. En particular, utilizando estos modelos será posible explorar cómo la IE afecta la reparación de heridas y la alta susceptibilidad a infecciones que se observa en pacientes diabéticos.

**Conclusión y perspectivas.** La memoria inmune innata no solo redefine conceptos fundamentales en inmunología, sino que tiene el potencial de encontrar oportunidades terapéuticas innovadoras. Los efectos desfavorables de la IE demandan un mejor entendimiento para encontrar formas de controlar la inflamación crónica asociada. Las vacunas inespecíficas, como las TlbV, tienen el potencial de contribuir con el control de múltiples enfermedades desde una perspectiva novedosa.

Por lo tanto, más allá de la inmunología de las infecciones, la memoria inmune innata está surgiendo como un enlace novedoso entre el sistema inmune y enfermedades crónicas no transmisibles. En este panorama, los factores ambientales y de estilo de vida podrían cobrar protagonismo al explicar desde una perspectiva distinta la susceptibilidad a enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, la aterosclerosis, y otras. Costa Rica, a pesar de sus limitaciones en recursos, puede tener un papel relevante en esta área de investigación emergente.

**Agradecimientos.** Los estudios de la IE en nuestro grupo de investigación no hubieran sido posibles sin la colaboración del Dr. Gerardo Calvo, MQC, Esp. y el Laboratorio Clínico de la UCR. Las figuras fueron creadas con BioRender.com [Mora, J. (2025) <https://BioRender.com/xac6ri0>, <https://BioRender.com/vnqizsu>].

## BIBLIOGRAFÍA

Arts, R. J. W., Moorlag, S. J. C. F. M., Novakovic, B., Li, Y., Wang, S. Y., Oosting, M., Kumar, V., Xavier, R. J., Wijmenga, C., Joosten, L. A. B., Reusken, C. B. E. M., Benn, C. S., Aaby, P., Koopmans, M. P., Stunnenberg, H. G., van Crevel, R., & Netea, M. G. (2018). BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host and Microbe*, 23(1), 89-100.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>

Bahl, A., Pandey, S., Rakshit, R., Kant, S., & Tripathi, D. (2025). Infection-induced trained immunity: a twist in paradigm of innate host defense and generation of immunological memory. En *Infection and Immunity* (Vol. 93, Número 1). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/iai.00472-24>

Bekkering, S., Arts, R. J. W., Novakovic, B., Kourtzelis, I., van der Heijden, C. D. C. C., Li, Y., Popa, C. D., ter Horst, R., van Tuijl, J., Netea-Maier, R. T., van de Veerdonk, F. L., Chavakis, T., Joosten, L. A. B., van der Meer, J. W. M., Stunnenberg, H., Riksen, N. P., & Netea, M. G. (2018). *Metabolic Induction of Trained Immunity through the Mevalonate Pathway*. *Cell*, 172(1-2), 135-146.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.025>

Bekkering, S., Blok, B. A., Joosten, L. A. B., Riksen, N. P., Van Crevel, R., & Netea, M. G. (2016). In Vitro experimental model of trained innate immunity in human primary monocytes. *Clinical and Vaccine Immunology*, 23(12), 926-933. <https://doi.org/10.1128/CVI.00349-16>

Bekkering, S., Domínguez-Andrés, J., Joosten, L. A. B., Riksen, N. P., & Netea, M. G. (2021). *Annual Review of Immunology Trained Immunity: Reprogramming Innate Immunity in Health and Disease* Keywords. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119>

Cheong, J. G., Ravishankar, A., Sharma, S., Parkhurst, C. N., Grassmann, S. A., Wingert, C. K., Laurent, P., Ma, S., Paddock, L., Miranda, I. C., Karakaslar, E. O., Nehar-Belaid, D., Thibodeau, A., Bale, M. J., Kartha, V. K., Yee, J. K., Mays, M. Y., Jiang, C., Daman, A. W., ... Josefowicz, S. Z. (2023). Epigenetic memory of coronavirus infection in innate immune cells and their progenitors. *Cell*, 186(18), 3882-3902.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.019>

Drummer, C., Saaoud, F., Shao, Y., Sun, Y., Xu, K., Lu, Y., Ni, D., Atar, D., Jiang, X., Wang, H., & Yang, X. (2021). Trained Immunity and Reactivity of Macrophages and Endothelial Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 41(3), 1032-1046. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315452>

Flores-Gomez, D., Bekkering, S., Netea, M. G., & Riksen, N. P. (2021). Trained immunity in atherosclerotic cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 41(1), 62-69. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314216>

Flores-Gomez, D., Hobo, W., van Ens, D., Kessler, E. L., Novakovic, B., Schaap, N., Rijnen, W. H. C., Joosten, L. A. B., Netea, M. G., Riksen, N. P., & Bekkering, S. (2024). Interleukin-1 $\beta$  induces trained innate immunity in human hematopoietic progenitor cells in vitro. *Stem Cell Reports*, 19(12), 1651-1664. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2024.09.004>

Garly, M. L., Martins, C. L., Balé, C., Baldé, M. A., Hedegaard, K. L., Gustafson, P., Lisse, I. M., Whittle, H. C., & Aaby, P. (2003). BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa: A non-specific beneficial effect of BCG? *Vaccine*, 21(21-22), 2782-2790. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00181-6](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00181-6)

Geller, A. E., Shrestha, R., Woeste, M. R., Guo, H., Hu, X., Ding, C., Andreeva, K., Chariker, J. H., Zhou, M., Tieri, D., Watson, C. T., Mitchell, R. A., Zhang, H. ge, Li, Y., Martin, R. C. G., Rouchka, E. C., & Yan, J. (2022). The induction of peripheral trained immunity in the pancreas incites anti-tumor activity to control pancreatic cancer progression. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28407-4>

Gill, P. S., Ozment, T. R., Lewis, N. H., Sherwood, E. R., & Williams, D. L. (2022). Trained Immunity Enhances Human Monocyte Function in Aging and Sepsis. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.872652>

Gourbal, B., Pinaud, S., Beckers, G. J. M., Van Der Meer, J. W. M., Conrath, U., & Netea, M. G. (2018). Innate immune memory: An evolutionary perspective. En *Immunological Reviews* (Vol. 283, Número 1, pp. 21-40). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imr.12647>

Hartung, F., & Esser-von Bieren, J. (2022). Trained immunity in type 2 immune responses. En *Mucosal Immunology* (Vol. 15, Número 6, pp. 1158-1169). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00557-0>

Hellinga, A. H., Tsallis, T., Eshuis, T., Triantis, V., Ulfman, L. H., & van Neerven, R. J. J. (2020). In vitro induction of trained innate immunity by blgG and whey protein extracts. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 1-15. <https://doi.org/10.3390/ijms21239077>

Jeljeli, M., Riccio, L. G. C., Doridot, L., Chêne, C., Nicco, C., Chouzenoux, S., Deletang, Q., Allanore, Y., Kavian, N., & Batteux, F. (2019). Trained immunity modulates inflammation-induced fibrosis. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13636-x>

Kaufmann, E., Sanz, J., Dunn, J. L., Khan, N., Mendonça, L. E., Pacis, A., Tzelepis, F., Pernet, E., Dumaine, A., Grenier, J. C., Mailhot-Léonard, F., Ahmed, E., Belle, J., Besla, R., Mazer, B., King, I. L., Nijnik, A., Robbins, C. S., Barreiro, L. B., & Divangahi, M. (2018). BCG Educates Hematopoietic Stem Cells to Generate Protective Innate Immunity against Tuberculosis. 172(1-2), 176-190.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.031>

Kleinnijenhuis, J., Quintin, J., Preijers, F., Joosten, L. A. B., Jacobs, C., Xavier, R. J., van der Meer, J. W. M., van Crevel, R., & Netea, M. G. (2014). BCG-induced trained immunity in NK cells: Role for non-specific protection to infection. *Clinical Immunology*, 155(2), 213-219. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.10.005>

Lérias, J. R., de Sousa, E., Paraschoudi, G., Martins, J., Condeço, C., Figueiredo, N., Carvalho, C., Dodoo, E., Maia, A., Castillo-Martin, M., Beltrán, A., Ligeiro, D., Rao, M., Zumla, A., & Maeurer, M. (2020). Trained Immunity for Personalized Cancer Immunotherapy: Current Knowledge and Future Opportunities. En *Frontiers in Microbiology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02924>

Mackness, G. B. (1964). The Immunological Basis of Acquired Cellular Resistance. *Journal of Experimental Medicine*, 120. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2137723/>

Medzhitov, R., & Janeway, C. (2000). Innate immune recognition: Mechanisms and pathways. En *Immunological Reviews* (Vol. 173, pp. 89-97). <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2000.917309.x>

Mulder, W. J. M., Ochando, J., Joosten, L. A. B., Fayad, Z. A., & Netea, M. G. (2019). Therapeutic targeting of trained immunity. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(7), 553-566. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0025-4>

Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L. B., Chavakis, T., Divangahi, M., Fuchs, E., Joosten, L. A. B., van der Meer, J. W. M., Mhlanga, M. M., Mulder, W. J. M., Riksen, N. P., Schlitzer, A., Schultze, J. L., Stabell Benn, C., Sun, J. C., Xavier, R. J., & Latz, E. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. En *Nature Reviews Immunology* (Vol. 20, Número 6, pp. 375-388). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>

Netea, M. G., & Joosten, L. A. B. (2024). Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives. En *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 154, Número 5, pp. 1079-1084). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.005>

Netea, M. G., Joosten, L. A. B., Latz, E., Mills, K. H. G., Natoli, G., Stunnenberg, H. G., O'Neill, L. A. J., & Xavier, R. J. (2016). Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. En *Science* (Vol. 352, Número 6284, p. 427). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>

Netea, M. G., Quintin, J., & Van Der Meer, J. W. M. (2011). Trained immunity: A memory for innate host defense. En *Cell Host and Microbe* (Vol. 9, Número 5, pp. 355-361). <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.04.006>

Novakovic, B., Habibi, E., Wang, S. Y., Arts, R. J. W., Davar, R., Megchelenbrink, W., Kim, B., Kuznetsova, T., Kox, M., Zwaag, J., Matarese, F., van Heeringen, S. J., Janssen-Megens, E. M., Sharifi, N., Wang, C., Keramati, F., Schoonenberg, V., Flicek, P., Clarke, L., ... Stunnenberg, H. G. (2016).  $\beta$ -Glucan Reverses the Epigenetic State of LPS-Induced Immunological Tolerance. *Cell*, 167(5), 1354-1368.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.034>

Panda, S., Arora, A., Luthra, K., Mohan, A., Vikram, N. K., Kumar Gupta, N., & Singh, A. (2024). Hyperglycemia modulates M1/M2 macrophage polarization in chronic diabetic patients with pulmonary tuberculosis infection. *Immunobiology*, 229(2). <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2024.152787>

Quintin, J., Saeed, S., Martens, J. H. A., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Ifrim, D. C., Logie, C., Jacobs, L., Jansen, T., Kullberg, B. J., Wijmenga, C., Joosten, L. A. B., Xavier, R. J., Van Der Meer, J. W. M., Stunnenberg, H. G., & Netea, M. G. (2012). *Candida albicans* infection affords protection against reinfection via functional reprogramming of monocytes. *Cell Host and Microbe*, 12(2), 223-232. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.06.006>

Repnik, U., Knezevic, M., & Jeras, M. (2003). Simple and cost-effective isolation of monocytes from buffy coats. *Journal of Immunological Methods*, 278(1-2), 283-292. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(03\)00231-X](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(03)00231-X)

Saeed, S., Quintin, J., Kerstens, H. H. D., Rao, N. A., Aghajani-refah, A., Matarese, F., Cheng, S. C., Ratter, J., Berentsem, K., Van Der Ent, M. A., Sharifi, N., Janssens-Megens, E. M., Ter Huurne, M., Mandoli, A., Van Schaik, T., Ng, A., Burden, F., Downes, K., Frontini, M., ... Stunnenberg, H. G. (2014). Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science*, 345(6204). <https://doi.org/10.1126/science.1251086>

Sánchez-Ramón, S., Conejero, L., Netea, M. G., Sancho, D., Palomares, Ó., & Subiza, J. L. (2018). Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. En *Frontiers in Immunology* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02936>

Thiem, K., Keating, S. T., Netea, M. G., Riksen, N. P., Tack, C. J., van Diepen, J., & Stienstra, R. (2021). Hyperglycemic Memory of Innate Immune Cells Promotes In Vitro Proinflammatory Responses of Human Monocytes and Murine Macrophages. *The Journal of Immunology*, 206(4), 807-813. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901348>

Van Der Heijden, C. D. C. C., Keating, S. T., Groh, L., Joosten, L. A. B., Netea, M. G., & Riksen, N. P. (2020). Aldosterone induces trained immunity: The role of fatty acid synthesis. *Cardiovascular Research*, 116(2), 317-328. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz137>

Xu, J. C., Hu, Z., & Fan, X. Y. (2024). Protocol for analyzing BCG-induced trained immunity in murine bone marrow-derived macrophages. *STAR Protocols*, 5(3). <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2024.103267>