

ENTREVISTA A SOPHIE JULIANE VEIGL: ¿MEMORIA INMUNOLÓGICA A TRAVÉS DE LAS GENERACIONES?

Jordi Gómez Castilla

Estimada Sofía, me gustaría que nos explicases tus investigaciones acerca de las diferencias conceptuales entre la memoria inmunológica y la memoria genética.

(Sophie) Mi investigación se centra en los problemas relacionados con los procesos de herencia de los ARN reguladores pequeños (sRNA, en inglés) en el nematodo *C.elegans*. He desarrollado el concepto de memoria inmunológica como una estructura explicativa que permite dar cuenta de dichos procesos^[2, 3]. En esencia, la memoria inmunológica describe la herencia de un estado de los ARN pequeños que se mantiene y se adapta en la medida que refleja la respuesta a un estímulo adverso. La herencia inmunológica confiere inmunidad frente a diferentes estímulos adversos, tales como las infecciones virales, el calor, el frío o la inanición, y dicha inmunidad se preserva a través de las generaciones.

La memoria genética y la inmunológica se fundamentan en distintas formas de herencia. Ambas son específicas debido respectivamente a las capacidades codificantes del ADN y el ARN, y las dos se fundamentan en un ciclo de amplificación en cada generación. Sin embargo, mientras que la memoria genética opera de una manera cualitativa, la memoria inmunológica lo hace de una forma cuantitativa. Es decir, es



Sophie Juliane Veigl (Fotografía enviada por la entrevistada).

En esencia, la memoria inmunológica describe la herencia de un estado de los ARN pequeños que se mantiene y se adapta en la medida que refleja la respuesta a un estímulo adverso. La herencia inmunológica confiere inmunidad frente a diferentes estímulos adversos

la composición específica de la población de ARN pequeño la que define el fenotipo (por ejemplo, la resistencia a estímulos adversos específicos). Además, a diferencia de la memoria genética, que es estática y opera a lo largo de una escala temporal muy extensa, la memoria inmunológica es maleable e inmediata^[5].

Encuentro una analogía con la dinámica molecular que da lugar a la memoria en las cuasiespecies virales^[1]. Esta propiedad está mediada por el incremento de la eficacia replicativa de un subgrupo de genomas portadores de mutaciones relevantes que aparecen cuando el virus responde a un reto selectivo. Una vez ese reto desaparece, y las mutaciones ya no son necesarias,

los genomas con esas mutaciones ya no desaparecen o retornan a su nivel de frecuencia previo al reto. Su nivel es más alto, y esto sucede así porque su nivel es dependiente de la eficacia replicativa, y ésta ha aumentado. Esta mayor frecuencia es la que define la memoria en las cuasiespecies virales, y ha sido documentada en varios virus. Este tipo de memoria se añade a la que está representada por la secuencia de nucleobases unida covalentemente (véase figura).

(Sophie) Aunque el ejemplo de las cuasiespecies víricas es, en cierto modo, análogo, hay algunas diferen-

cias importantes que debemos discutir. En el caso de la herencia de ARN pequeño en *C. elegans*, la memoria inmunológica es resultado de un modo de herencia alternativo producido por un sustrato alternativo. En las cuasiespecies virales tanto la memoria genética como la inmunológica comparten un único sustrato que es el genoma viral. También se deben considerar problemas de escala. Mientras que mi modelo de memoria inmunológica describe grupos de ARN pequeños dentro de un organismo, en el ejemplo de las cuasiespecies virales, lo que entra en juego son grupos de genomas virales dentro de una población.

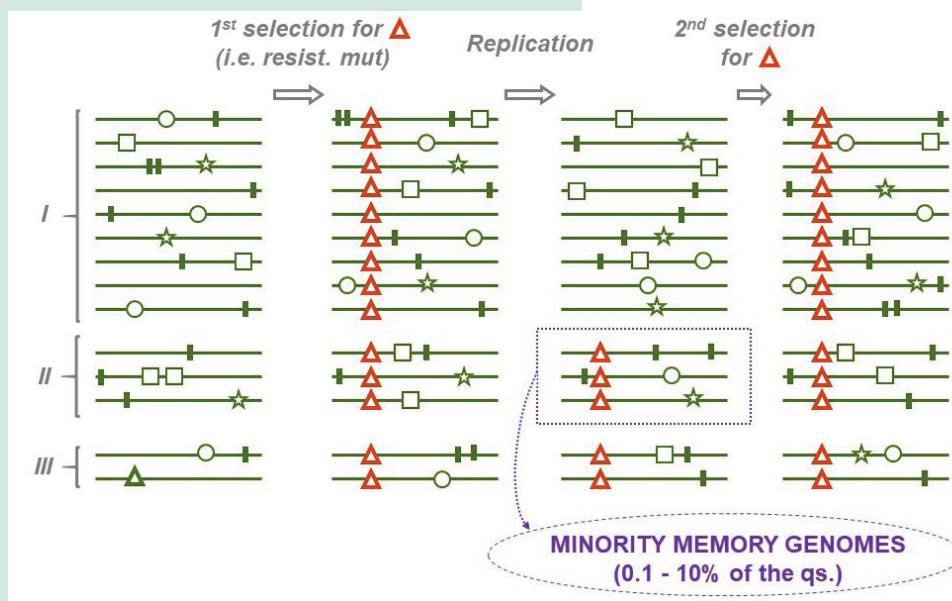
Dicho esto, pienso que la memoria inmunológica puede representar una herramienta adecuada para la explicación de la memoria en las cuasiespecies víricas. En ambos casos, la inmunización es el resultado de una respuesta frente a un estímulo adverso, y puede persistir a través de las generaciones. Y, tanto en el caso de los RNA pequeños como en el caso de las cuasiespecies, la respuesta no se restringe a un estímulo específico, ni tampoco está predeterminada. Asimismo, ambos casos dan pie a explicaciones cuantitativas, en vez de cualitativas. En el caso de las cuasiespecies víricas, esto significa que la memoria inmunológica no puede explicarse como consecuencia de una mutación en un gen vírico concreto, sino como consecuencia de las

propiedades del grupo de genomas virales dentro de la población.

Tal y como argumentaba anteriormente, cabe remarcar que en las cuasiespecies virales solamente un sustrato es responsable tanto de la memoria genética como de la inmunológica. Pero también en el caso de la memoria inmunológica en cuasiespecies virales se requiere una cierta flexibilidad e inmediatez en la disposición adaptativa de los genomas que, normalmente, no sería esperable. Esto apunta a la pregunta más importante en relación a la memoria inmunológica en las cua-

siespecies virales: ¿cómo opera? ¿Qué factores aseguran la persistencia de un nivel de frecuencia genómico? Las herramientas explicativas importadas del concepto de memoria inmunológica podrían ayudar a contestar estas preguntas.

El filósofo Nietzsche pensaba que la memoria es un factor de naturaleza reactiva porque evita que los organismos se involucren en aventuras que fueron mal en el pasado. En otro contexto dice: “Es la mano de hierro de la necesidad la que sacude el cuerno de la fortuna”. ¿Podría Nietzsche estar anticipando el anti-



Representación esquemática de memoria molecular en las cuasiespecies virales. El espectro de mutantes de una cuasiespecie puede ser dividido en tres niveles que corresponderían a los (I) genomas mayoritarios; (II) genomas minoritarios con frecuencias desde el 0,1% al 20% de la población que replica; y (III) componentes minoritarios cuya representación basal es el resultado de la fuerte presión mutacional. Inicialmente, un genoma mutante (portador de una mutación representada por un triángulo rojo) se encuentra como un componente basal de una cuasiespecie. Tras la selección de esa mutación (por ejemplo, a través de una droga antiviral o un anticuerpo monoclonal hacia la cual la mutación confiere resistencia), el genoma portador incrementa su eficacia promedio gracias a la acumulación de mutaciones secundarias (representadas por distintos símbolos). Una vez que la presión selectiva desaparece, los genomas mutantes se encuentran en desventaja en relación a los mutantes seleccionados de *novo*, genomas salvajes, y su representación decrecerá en el conjunto de la población. Sin embargo, se mantendrán a niveles de representación más elevados en relación a los niveles basales originales, como consecuencia del incremento de eficacia producido mientras eran dominantes. Se llama nivel “memoria” a esta representación intermedia dentro de la cuasiespecie (nivel II). Estos genomas minoritarios pueden entonces ser rápidamente seleccionados a partir de la población si se aplica una presión selectiva parecida a la anterior (Imagen cortesía de Carlos Briones).

doto de la *evolvabilidad* contra la memoria?

(*Sophie*) Como sucede en muchos otros casos, debemos ser precavidos para evitar cometer anacronismos, una cautela que debe extenderse al pretendido carácter “lamarckiano” de este tipo de fenómenos^[4]. En principio, yo diría que Nietzsche crea una armazón conceptual que nunca puede ser erróneo. En sus *Meditaciones últimas*, Nietzsche evalúa las posibles ventajas y desventajas de ser consciente de la historia. Por consiguiente, está claro que considera formas de memoria distintas de la cognitiva, una circunstancia que favorece considerar la memoria inmunológica desde esa perspectiva. Sin embargo, desde el nivel molecular, que es el que nos interesa, nos debemos preguntar si realmente memoria y *evolvabilidad* se encuentran en tensión entre sí. Por ejemplo, si ambas tareas pueden delegarse

a distintos procesos y a distintas entidades moleculares, entonces ambas podrían considerarse dentro del repertorio de posibilidades que podría aprovechar el organismo o la población.

Tampoco debemos olvidar que la memoria inmunológica pone el énfasis en las explicaciones cuantitativas. En el caso de la herencia de los ARN pequeños, la memoria inmunológica que confieren depende del modo en que un organismo ha respondido a los estímulos adversos en generaciones previas. Esta situación representa el punto de partida para lanzar una nueva respuesta. Pero, dado que los grupos de ARN pequeños son también sensibles a nuevos estímulos, hay espacio para modular la respuesta de manera que pueda incorporar fluctuaciones. Pequeños cambios en los grupos de ARN pueden contribuir a esta flexibilidad, por ejemplo, a través de

cambios en las concentraciones relativas de las distintas especies de ARN pequeños.

Todavía sería posible otra explicación más. La memoria inmunológica basada en ARN pequeños se considera en ocasiones una suerte de amortiguador que confiere tiempo a la memoria genética y a la *evolvabilidad* para reaccionar frente a cambios más duraderos o permanentes. Esto significaría que la memoria inmunológica es una precondition necesaria para la *evolvabilidad*. En conclusión, creo que Nietzsche estaba en la línea correcta al apuntar a una tensión específica entre los conceptos de memoria e innovación, que también se refleja en el modo en que entendemos hoy en día la adaptación. Sin embargo, una tensión puede ser también la fuerza que genere la innovación.

✉ sophie.juliane.veigl@univie.ac.at

✉ jgomez@ipb.csic.es

Sophie Juliane Veigl es *Bachelor* en Literatura Comparada y en Microbiología y Genética, y Máster en Inmunología y en Historia & Filosofía de la Ciencia. Realiza su tesis doctoral en el programa de *The Sciences in Historical, Philosophical and Cultural Contexts*, en el Departamento de Historia de la Universidad de Viena.

Jordi Gómez es Investigador Científico en el Departamento de Biología Molecular del Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra” (CSIC), de Granada. Como autor de esta entrevista manifiesta su agradecimiento al Dr. Carlos Briones (CAB-CSIC Torrejón de Ardoz) por la figura de memoria molecular, y a Javier Suárez-Díaz, (Universidad de Barcelona y Universidad de Exeter) por la corrección de la traducción al castellano del texto de la entrevista.

REFERENCIAS

[1] Briones, C. y Domingo, E. (2008). “Minority report: hidden memory genomes in HIV-1 quasispecies and possible clinical implications”. *AIDS Rev.* **10**: 93-109.

[2] Nietzsche, F. (1874): *Vom Nutzen und Nachteil der Historie für das Leben* (segunda parte de *Unzeitgemässe Betrachtungen*). Editorial Reclam. Ditzingen (Alemania).

[3] Veigl, S. J. (2017). “Use/disuse paradigms are ubiquitous concepts in characterizing the process of inheritance”. *RNA biology* **14**: 1700-1704.

[4] Veigl, S. J. (2019a). “A use/disuse paradigm for CRISPR-Cas systems”. *Biology & philosophy* **34**: 13.

[5] Veigl, S. J. (2019b). “Seeing ‘Lamarckian’ more positively: the use/disuse paradigm increases understanding”. *BioEssays* **41**: 1900054.

■ Veigl, S. J. [en preparación]. “Immunological memory”.

