

# Extracellular vesicles as mediators of immunopathology in infectious diseases

Elham Hosseini-Beheshti & Georges Emile Raymond Grau

Vascular Immunology Unit, Department of Pathology, School of Medical Sciences, Marie Bashir Institute and The University of Sydney Nano Institute (Sydney Nano), The University of Sydney, Camperdown, NSW, Australia

In the last decades, extracellular vesicles have emerged as important elements in cell–cell communication and as key players in disease pathogenesis via transmission of their cargo between different cells. Various works have described different subpopulations of these membrane structures, based on their cell of origin, biogenesis, size, biophysical properties and cargo. In addition to their pathophysiological role in the development and progression of different diseases including infectious diseases, neurodegenerative disorders and cancer, extracellular vesicles are now recognized for their potential as novel therapeutic targets and intelligent drug delivery system. Here, we have reviewed the most recent data on different subtypes of extracellular vesicles, focusing on microvesicles and exosomes and their subpopulations, their involvement in immune-mediated pathogenesis of various infectious diseases and their role as potential therapeutic targets.

Extracellular vesicles (EVs) are now recognized as major elements in cell–cell communication and, thereby, in homeostasis and pathophysiology. While they have been described originally in the 1960s, it is only recently that they have been studied from the angle of disease pathogenesis.

## EV SUBTYPES

### Apoptotic bodies

Apoptotic bodies/vesicles are 1–5-nm wide vesicles **formed during** the last stages of **apoptosis**. This characteristic separates these vesicles from the other two classes of EVs which are generated by viable cells (microvesicles and exosomes).

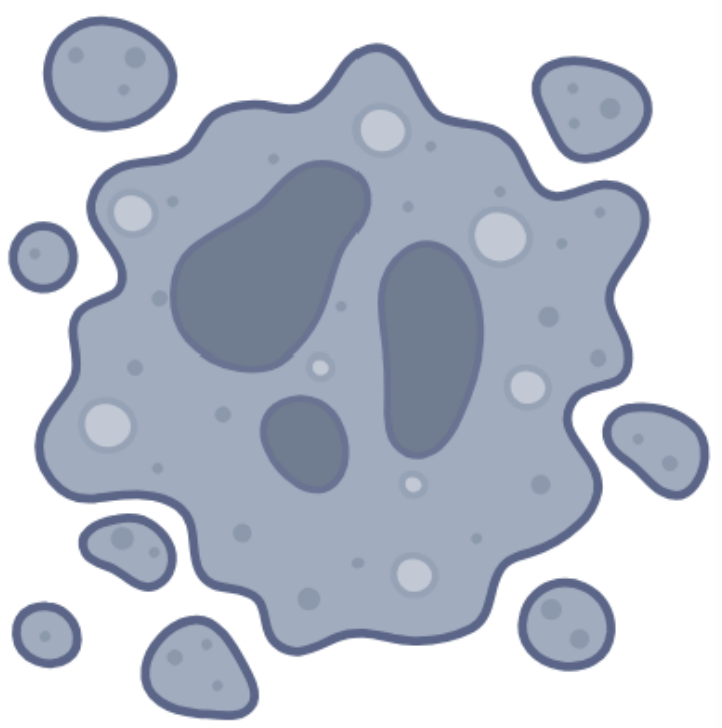


Figure 1. Generation of apoptotic bodies.

### Microvesicles (MVs)

MVs are plasma **membrane-derived**, 100–1000-nm diameter vesicles, released by vesiculation from all eukaryotic cells. MVs originate from a loss of phospholipid asymmetry associated with cytoskeletal remodeling and an increase in cytosolic calcium. Phosphatidylserine (PS) and other negatively charged phospholipids, normally sequestered at the inner leaflet of the plasma membrane, redistribute to the outer leaflet. MVs are distinct from exosomes and apoptotic bodies by virtue of their surface **expression of phospholipids and plasma membrane proteins**.

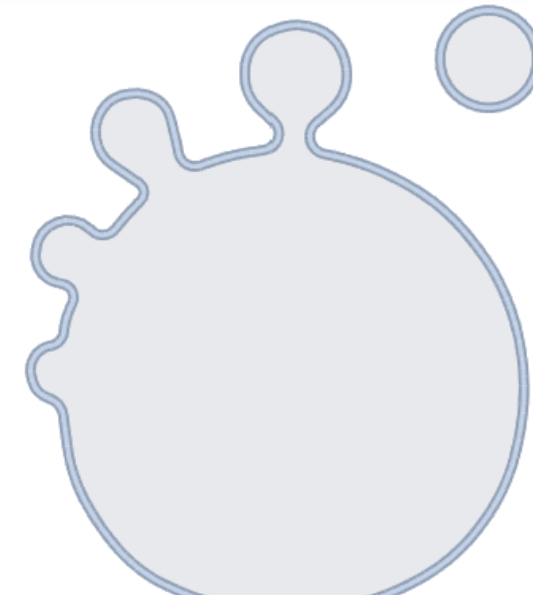


Figure 2. Generation of microvesicles.

### Exosomes

Exosomes are **cholesterol-rich** EVs, 30–150 nm in diameter, and secreted from all cell types. It is known that exosomes are formed in the endosomal compartment and are secreted upon fusion of multi-vesicular bodies with the plasma membrane. They confer changes in the surrounding cells and contribute to a **selective cell communication** mechanism via (1) direct stimulation of the target cells by membrane ligands, (2) receptor transfer between the donor cells and recipient cells, (3) transfer of genetic information to recipient cells and (4) direct stimulation of the target cells by endocytically expressed surface receptors.

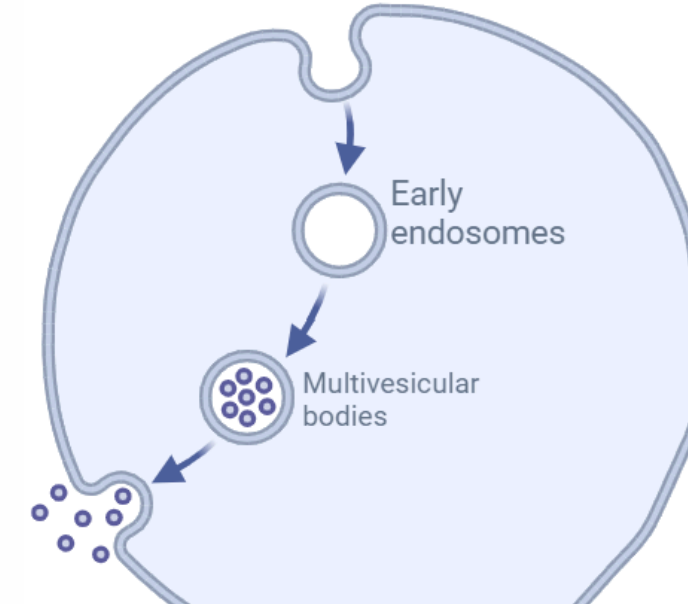


Figure 3. Generation of exosomes.

## Role in diseases

MVs help **infected erythrocytes adhesion to blood vessels in the brain**, which contributes to the spread of infections and inflammation. In mice, the deletion of ABCA1 (a gene related to the mechanisms of engulfment of dead cells) by homologous recombination leads to a dramatic impairment of MVs release and to a strong phenotype of protection against cerebral malaria, a cytokine-induced immunopathology.

MVs act as regulators of the immune system. In infectious diseases, MVs can **transport antigens** from the cells of origin and deliver them to antigen-presenting cells. Depending on their origin or stimuli, MVs can promote or reduce inflammation.

In the context of **homeostasis**, MVs are important because they represent a pool of bioactive molecules able to transmit a **proinflammatory message** to neighboring or target cells.

The first identified function of MVs was actually in **clot formation**, it was acknowledged that MVs are essential in the dissemination of a procoagulant potential via PS. Furthermore, MVs are one of the main sources of tissue factor (TF) that influences the hemostasis activation when targeted by various pathogens. MVs can deliver TF to the target cells, inducing the activated cell surface exposition of concomitant TF and PS.

In the context of brain diseases, MVs appear to be one of many modes of **cell–cell communication between brain endothelium and astrocytes**: the interactions between the various components of the blood–brain barrier clearly involve MVs and the kynurenine pathway.

## EXAMPLES OF INFECTIOUS DISEASES WITH EV INVOLVEMENT IN THEIR IMMUNE PATHOGENESIS

### Bacterial infections

#### Sepsis

MVs can be related to both pathogenic or protective properties depending on the cell of origin.

#### MVs pathogenic role:

- **Platelet-derived MVs** can increase monocyte binding to the vascular endothelium and extend the procoagulant state by carrying TF in the membrane.

#### MVs protective role:

- **MVs produced by septic patients** are able to induce LPS-mediated vascular hyporeactivity and stimulate the production of IL-10. MVs derived from monocytes can decrease vascular permeability.

#### Tuberculosis

**Macrophage-derived exosomes** carry MHC-II-antigen complexes and pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), which can trigger an **inflammatory response**, including TNF and IL-12 release, as well as T cell activation.

MVs produced are also involved in **granuloma** formation by macrophages, neutrophils and dendritic cells recruitment.

### Parasitic infections

#### Cerebral malaria (CM)

EVs in cerebral malaria are carriers of pathogenic nucleic acids and antigens that induce strong **inflammatory** responses in the brain vessels and **promote damage** to the blood–brain barrier by enhancing the interaction between infected erythrocytes and endothelium.

#### Toxoplasmosis

Exosomes produced by *Toxoplasma gondii* induce strong **proinflammatory** effects and influence host cell cycle and cell proliferation by specific miRNAs.

#### Trypanosomiasis

**Blood cells-derived MVs** are able to form complexes with C3 convertase **inhibiting the complement system**, while monocytic MVs carrying TGF- $\beta$  promote rapid cell invasion.

**Exosomes** produced by the **parasite** carry parasitic antigens that trigger the formation of immuno complexes that contribute to the **inflammation** during the chronic disease.

#### Leishmaniasis

Infected **macrophages** produce EVs that can enhance the production of **proinflammatory** cytokines such as TNF, IL-1 $\beta$  and IL-12 by naive macrophages. This stimulates an immune response, shifting toward a Th1 response, which helps eliminate *Leishmania* and control the infection.

### Viral infections

#### Human immunodeficiency virus (HIV)

EVs significantly contribute to HIV spread and immune system disruption.

- **MVs from HIV-infected cells** transfer the CCR5 receptor to other cells, enabling them to become susceptible to infection.

- **Exosomes** help HIV spread by allowing dendritic cells to transmit the virus to T cells. They also carry the Nef protein, which induces CD4+ T cell death, a key factor in AIDS progression.

- **Platelet-derived MVs** contribute to cardiovascular issues in HIV patients.

- **Apoptotic microparticles and EVs from activated monocytes** exacerbate inflammation and promote immune suppression.

#### Hepatitis C Virus (HCV)

Exosomes play a significant role in HCV infection by influencing immune responses and promoting disease progression.

- **Exosomes from infected cells** promote the expansion of T follicular helper (T<sub>fh</sub>) cells, which suppress the function of T<sub>h</sub>1 cells, leading to weakened antibody production and immune suppression.

- **Exosomes containing HCV RNA** drive macrophages toward an M2 phenotype, contributing to immune modulation.

- **Exosomes facilitate antiviral defense** by transferring immune signals between cells, as seen in hepatitis B virus (HBV) resistance.

### Mechanisms by which EVs influence target cells affecting immunopathological responses:

- Antigen transfer
- DNA sensing
- Endothelium adhesiveness modulation
- Altered permeability (increased or decreased, context-dependent)
- Antigen presentation
- Activation of different signaling pathways

### EVs AS POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS

Manipulating EVs release or their effects on target cells is a promising way to improve infectious disease outcome:

- **CM:** Decreasing MVs levels can lead to reduced brain pathology and decreased mortality rates.
- **HCV:** Inhibiting exosome release leads to reduced T<sub>fh</sub> expansion, which alleviates immuno suppression.
- **Drug Delivery System:** Beyond inhibition of EVs release, new therapeutic avenues include the use of exosomes as a drug delivery system for the treatment of infectious diseases.

**Future Perspectives.** Deeper knowledge of EVs biology is crucial for enhancing our understanding of immunopathological mechanisms. Expanding this knowledge will open up new therapeutic possibilities for managing infectious disease complications.

## HIGHLIGHTS

1. EVs are key elements in cell communication, playing a crucial role in homeostasis and the pathology of various diseases.
2. There are several subtypes of EVs, such as apoptotic bodies, microvesicles and exosomes, which differ based on their physical characteristics, cellular origin, and biogenesis.
3. EVs actively participate in disease pathogenesis by regulating immune processes and facilitating information transfer between cells.
4. Manipulating the release of EVs or their effects on target cells can significantly improve outcomes in infectious diseases.
5. A better understanding of EVs biology will provide new opportunities to develop more effective therapies against immunopathological complications in infectious diseases.

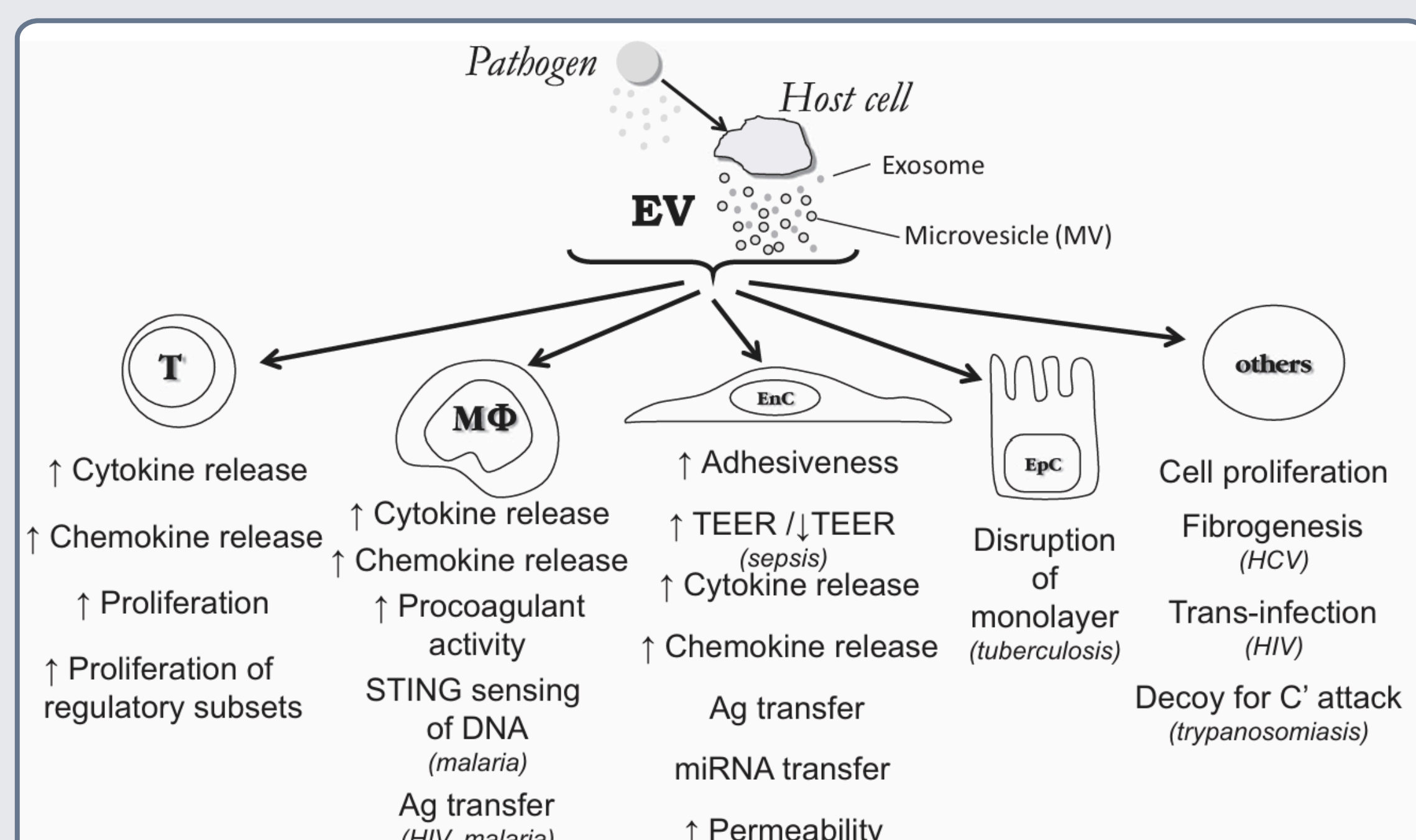


Figure 4. Some mechanisms by which EV modify relevant cells in immunopathology.

### Bibliography





# TOLERANCIA A LA ENFERMEDAD COMO ESTRATEGIA DE DEFENSA

Ruslan Medzhitov<sup>1\*</sup>, David S. Schneider<sup>2\*</sup>, Miguel P. Soares<sup>3\*</sup>

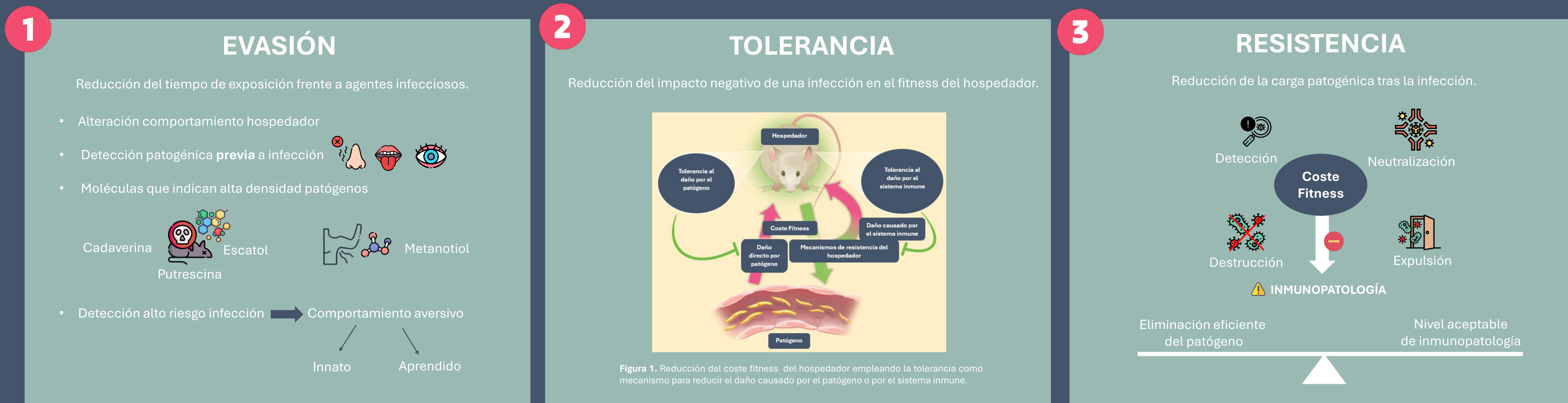
<sup>1</sup>Howard Hughes Medical Institute, Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, <sup>2</sup>Department of Microbiology and Immunology, Stanford University, Palo Alto, CA, <sup>3</sup>Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal

## INTRODUCCIÓN

La principal función del sistema inmune es **proteger** de las infecciones mediante la **detección** y **eliminación** de los patógenos invasores. Sin embargo, el organismo hospedador también puede protegerse reduciendo el impacto negativo de las infecciones sobre su fitness.

Existen 3 estrategias principales de defensa del anfitrión; **evasión** del patógeno, **resistencia** y **tolerancia** al daño causado por la infección.

El concepto de **tolerancia a la enfermedad** constituye una estrategia de defensa distinta a la tradicional evasión patogénica. Este enfoque puede abrir nuevas posibilidades para el tratamiento de infecciones, así como otras enfermedades.



### Capacidad de tolerancia

La capacidad de tolerancia varía entre los diferentes tejidos y procesos fisiológicos.

Susceptibilidad intrínseca al daño: ALTO (Cerebro, Corazón, Hígado, Piel) a BAJO.

Capacidad de renovación y reparación: BAJO (Neuronas, Cardiomiositos, Hepatocitos, Epitelio intestinal) a ALTO.

Autonomía funcional: BAJO (Neuronas, Epitelios sensoriales, Hepatocitos, Enteroцитos) a ALTO.

Secuela del daño: SEVERO (Cerebro, Sistema vascular y respiratorio, Hígado, Piel) a MODERADO.

Figura 2. Factores que definen el nivel de tolerancia; susceptibilidad intrínseca al daño, capacidad de renovación y reparación, autonomía funcional y secuela del daño.

### Estrategias generales de tolerancia al estrés

Las respuestas celulares al estrés son adaptaciones inducibles a condiciones adversas.

Tipo de estrés	Vía de respuesta	Función
Estrés Térmico	HSF-1	Replegamiento y degradación de proteínas mal plegadas
Estrés Oxidativo	Nrf2	Eliminación de radicales libres y reparación de DNA
Estrés del RE	ATF6, PERK, IRE1	Reducción de síntesis de proteínas y restauración de homeostasis.

Cada vía de respuesta opera a expensas del funcionamiento normal de las células y los tejidos.

Cuando las vías se activan por un estresor leve, se vuelven más tolerantes a un ataque más severo, un fenómeno conocido como **preacondicionamiento**.

Exposición a LPS → Protege contra dosis letales de LPS

Mutaciones HbS → Hemo libre → Tolerancia frente al daño inducido por Plasmodium

Estresor leve → Estresor fuerte

### Tolerancia basal e inducible

Cada tejido posee una capacidad intrínseca para tolerar cierto grado de estrés o daño, conocida como **tolerancia basal**, la cual es proporcionada por mecanismos citoprotectores constitutivos.

ALTO (Epitelio cornificado) a BAJO (Epitelio mucoso)

Figura 3. Diferencia de tolerancia basal entre tejidos

Los mecanismos de tolerancia que operan a expensas de las funciones normales de los tejidos son inducibles. La mayoría de genes citoprotectores se inducen solo en respuesta a estrés y daño tisular.

Tolerancia Regulada → Tolerancia Desregulada → Patología

### Tolerancia general y específica

Los mecanismos de tolerancia pueden ser **generales**, protegiendo contra la mayoría de los tipos de estrés, o **específicos**, protegiendo solo frente a ciertos daños.

Tolerancia general (ROS) vs Tolerancia específica (Entropoyosis)

Tipo de tolerancia	Precondicionamiento Positivo	Precondicionamiento negativo
General	↑ tolerancia a patógenos no relacionados	-
Específica	Compatible con otros patógenos	Incompatible con otros patógenos

Figura 4. Mecanismos de tolerancia general y específica

Figura 5. Tolerancia general y específica: efectos del preconditionamiento.

### Comportamiento durante la enfermedad: resistencia vs tolerancia

El comportamiento durante la enfermedad, como fatiga, fiebre y anorexia, podría no solo estar relacionado con la resistencia, sino con la **tolerancia del huésped** a la infección, promoviendo la protección del tejido.

RESISTENCIA vs TOLERANCIA

Figura 5. Relación de la resistencia y tolerancia con los comportamientos del huésped durante la enfermedad.

### Fallos en las defensas del huésped

RESISTENCIA FALLIDA: Incapacidad de eliminar los patógenos

TOLERANCIA FALLIDA: Respuesta inmune excesiva

Categoría	Resistencia fallida (%)	Tolerancia fallida (%)
Daño al Huésped	~60	~40
Carga patogénica	~40	~60

Figura 6. Daño producido al huésped por fallos en las defensas del huésped (resistencia y tolerancia).

### Virulencia del patógeno vs tolerancia del huésped

La virulencia de un patógeno depende de:

- Factores intrínsecos del patógeno
- Tolerancia del huésped al daño

Baja tolerancia → Alto daño a tejidos

Alta tolerancia → Bajo daño a tejidos

Célula infectada

Figura 7. Virulencia del patógeno en función del grado de tolerancia del huésped.

### Tolerancia como función de la edad

La tolerancia en función de la edad varía significativamente en los extremos de la vida. Tanto los muy jóvenes como los ancianos son más vulnerables a las infecciones debido a la **inmadurez** o el **deterioro** de sus sistemas inmunológicos.

Tolerancia vs Edad

Figura 8. Tolerancia en función de la edad.

## CONCLUSIONES Y FUTURAS PERSPECTIVAS

- La **resistencia** y **tolerancia** son dos estrategias de defensa del huésped alternativas pero **complementarias**.
- Comprender los mecanismos que son críticos para la supervivencia del huésped es importante para la elección de los **enfoques terapéuticos**.
- Esto tiene **aplicabilidad** a cualquier enfermedad asociada con daño tisular, estrés, disfunción o pérdida de la homeostasis.



# Innate lymphoid cells: Potent early mediators of the host immune response during sepsis

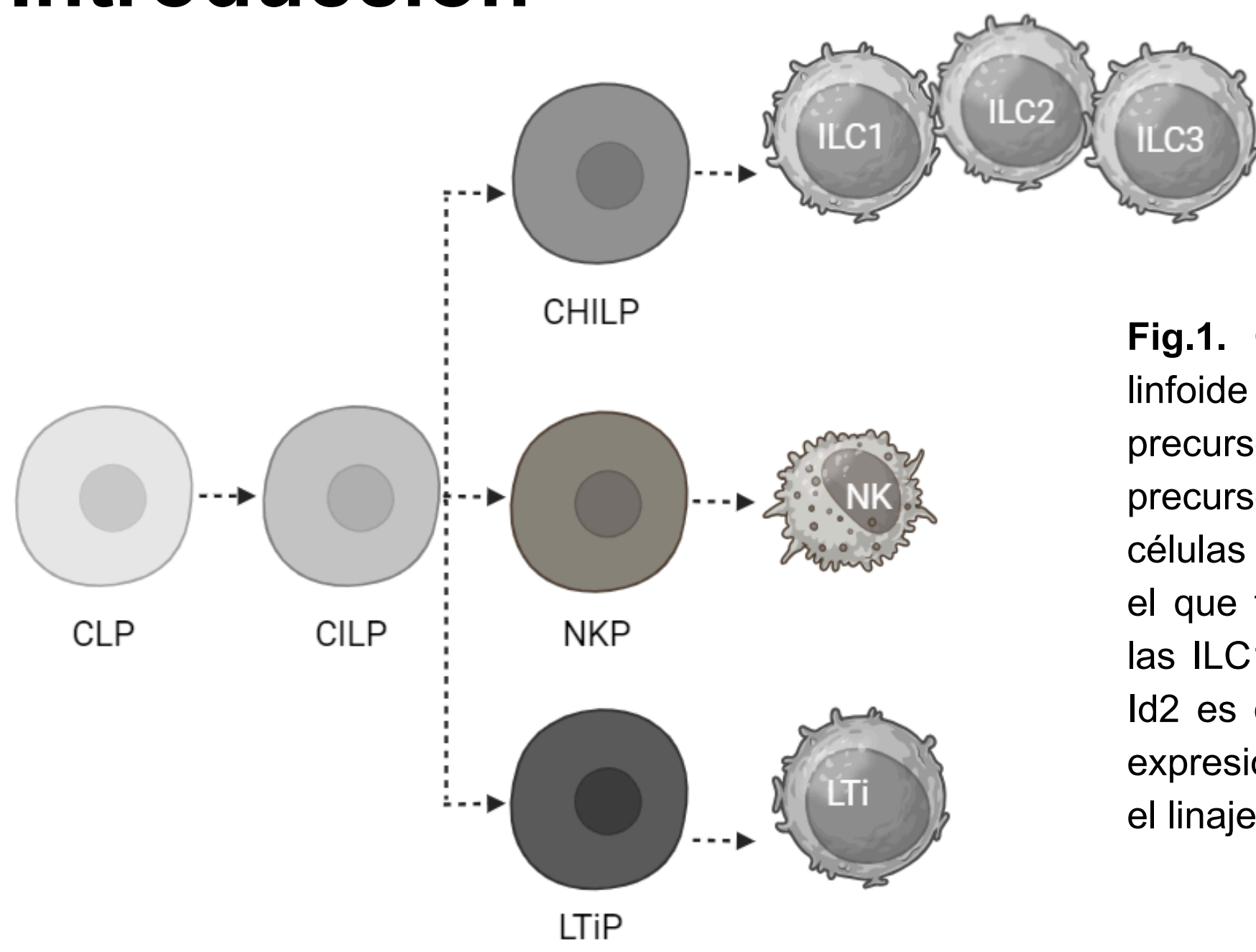
M. Theertha<sup>1</sup>, S. Sanju<sup>1</sup>, Veeraraghavan Vishnu Priya<sup>2</sup>, Paresh Jain<sup>3</sup>, Praveen K. Varma<sup>4</sup>, Ullas Mony<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Nanosciences and Molecular Medicine and <sup>4</sup>Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Amrita Institute of Medical Sciences and Research Center, Kerala, India

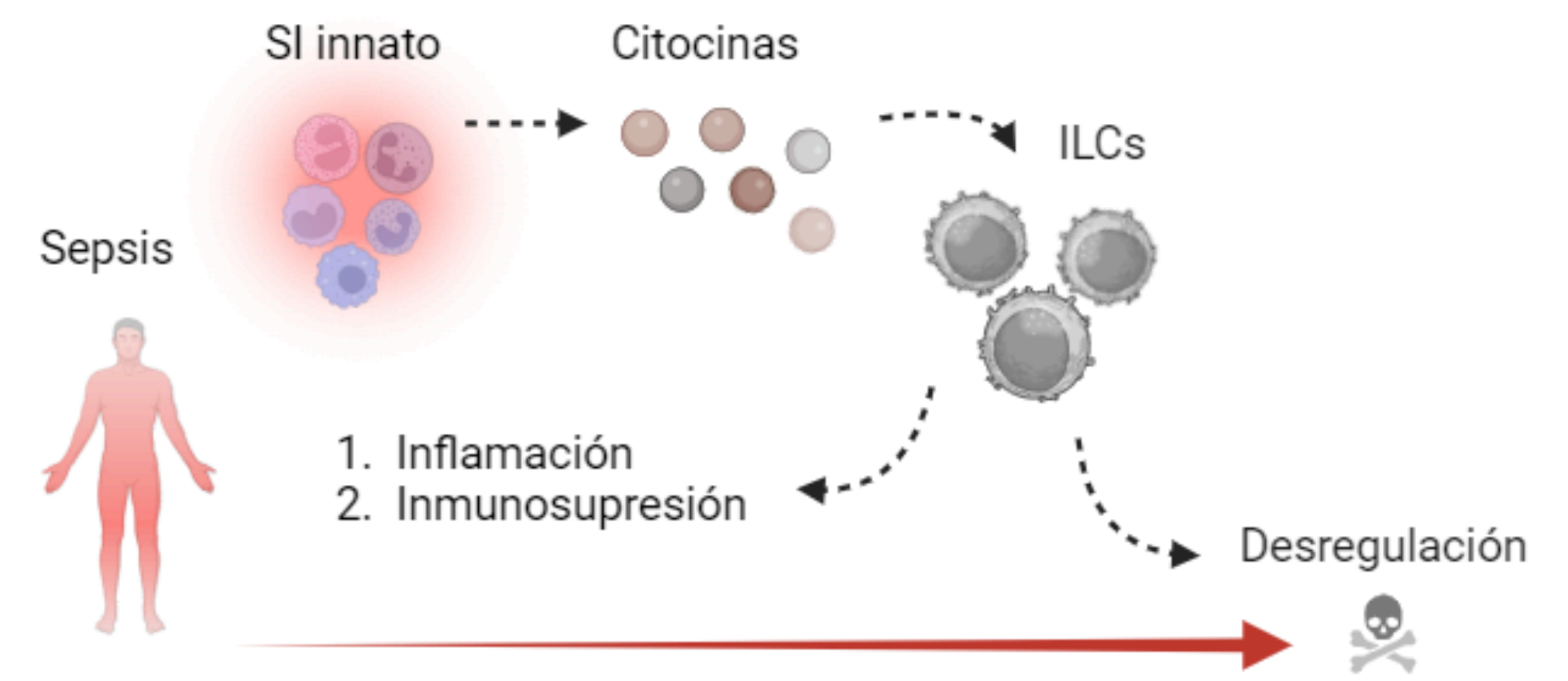
<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Saveetha Dental College, Saveetha Institute of Medical & Technical Sciences, Saveetha University, Chennai, India

<sup>3</sup>BD Biosciences, Singapore, Singapore

## Introducción

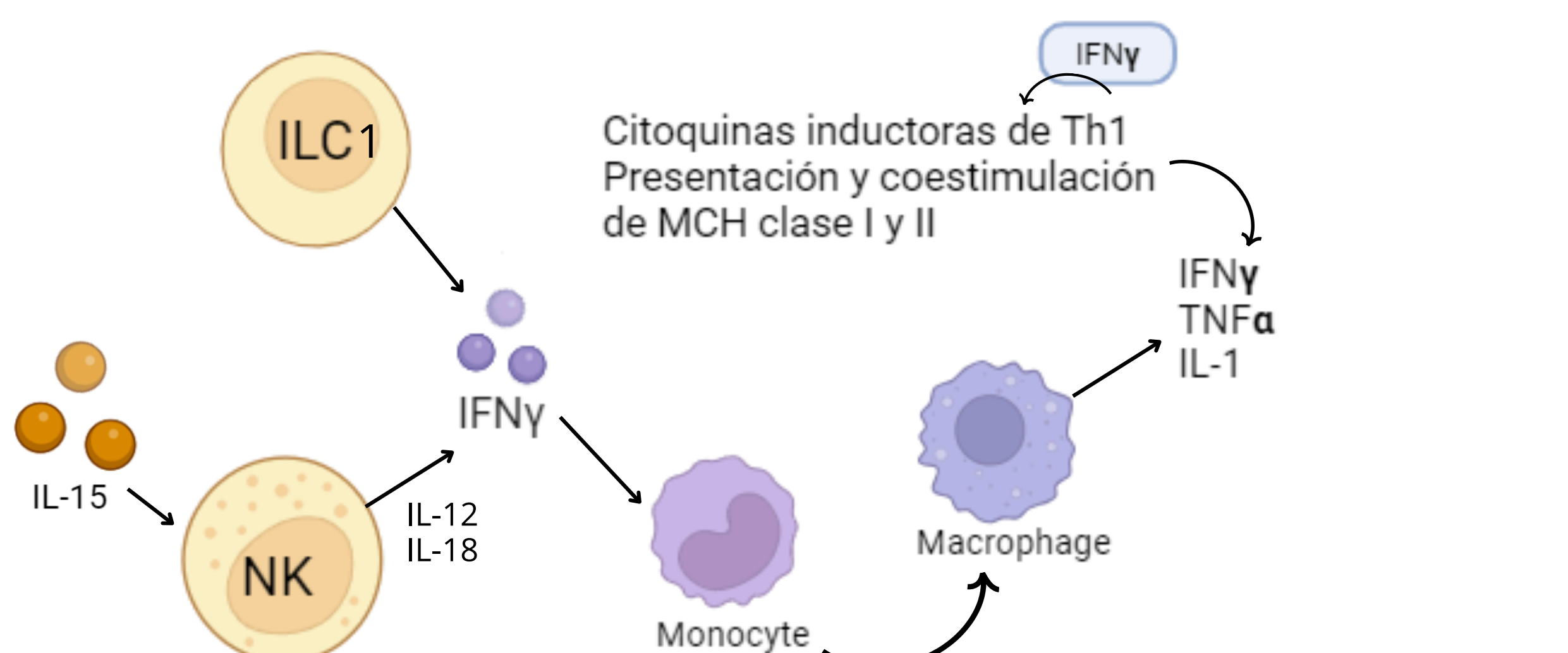


**Fig.1. Ontogenia de las ILCs.** El progenitor linfóide común (CLP) se diferencia hacia un precursor común de ILC (CILP) que da lugar al precursor de células NK (NKP), al precursor de células LTi y al progenitor helper común (CHILP), el que finalmente dará lugar a la generación de las ILC1, ILC2 e ILC3. El factor de transcripción Id2 es crítico para generar ILC debido a que su expresión sostenida evita la diferenciación hacia el linaje de los linfocitos T y B.

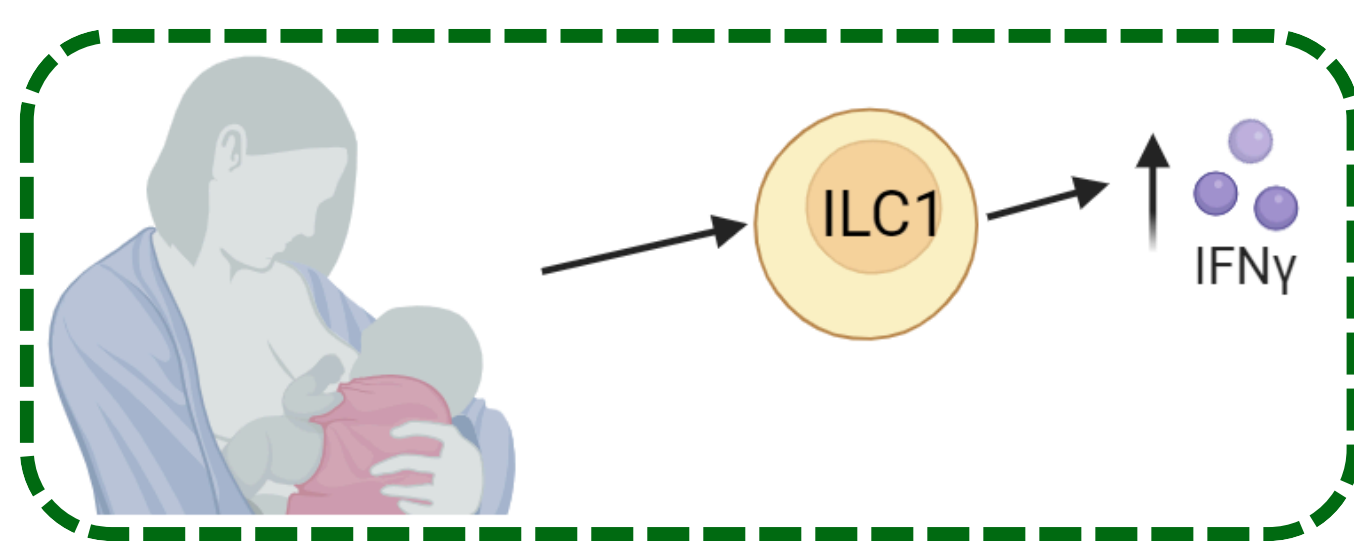


**Fig.2. Respuesta inmune durante la sepsis.** La sepsis es un síndrome desregulado generado como respuesta a una infección. Consta tanto de una inflamación exacerbada como de una inmunosupresión. En un inicio, las células mieloides generan un ambiente citoquina distinto debido a respuestas hipo e hiperinflamatorias prolongadas. Las ILCs responden a citoquinas o PRR, independientemente a la presentación de antígenos; no obstante, su disfunción puede generar un episodio séptico o el empeoramiento del síndrome séptico activo.

## ILC1

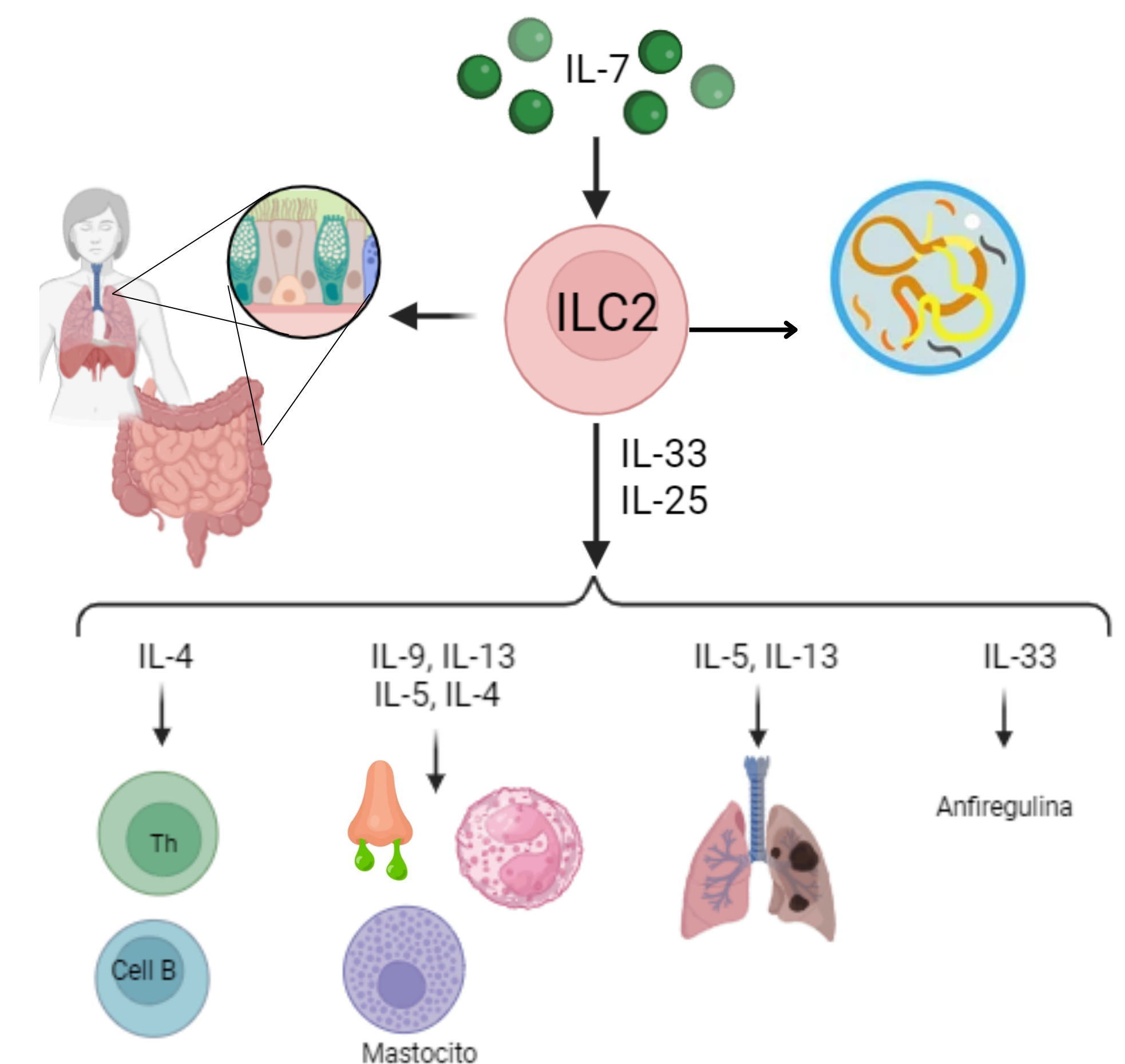


**Fig.3. ILC clase 1.** Se caracterizan por su capacidad para producir IFN y. Los miembros son células NK y ILC1 no citotóxicas. Las células NK son reguladas por IL-15 y bajo la influencia de IL-12 e IL-18, liberan IFN y, que conduce a la producción de citoquinas que inducen Th1.



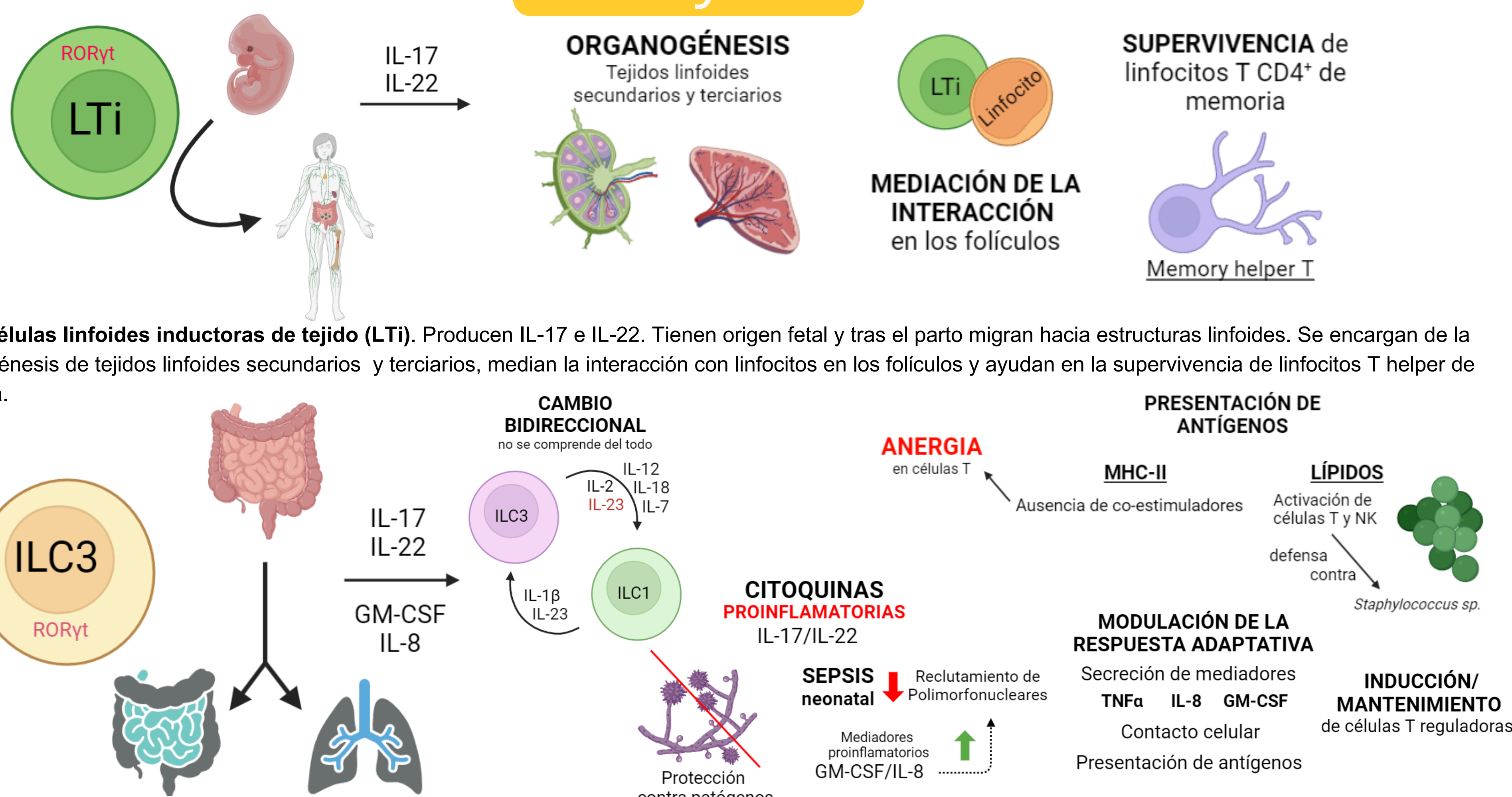
**Fig.4.** Los recién nacidos ingieren ILCs a través de la leche materna, por lo cual ILC1 son la población más grande, esto moldea el microbioma oral e intestinal de los infantes para adaptarlos al mundo real.

## ILC2



**Fig.5. ILC clase 2.** Se desarrollan por estímulo de IL-7. Se encuentran principalmente en tejidos linfoides asociados al intestino y barreras de las vías respiratorias. Expresan receptores para IL-33 e IL-25. Al ser activadas con IL-25, las ILC2 producen: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-13. Participan en la eliminación de helmintos y nematodos.

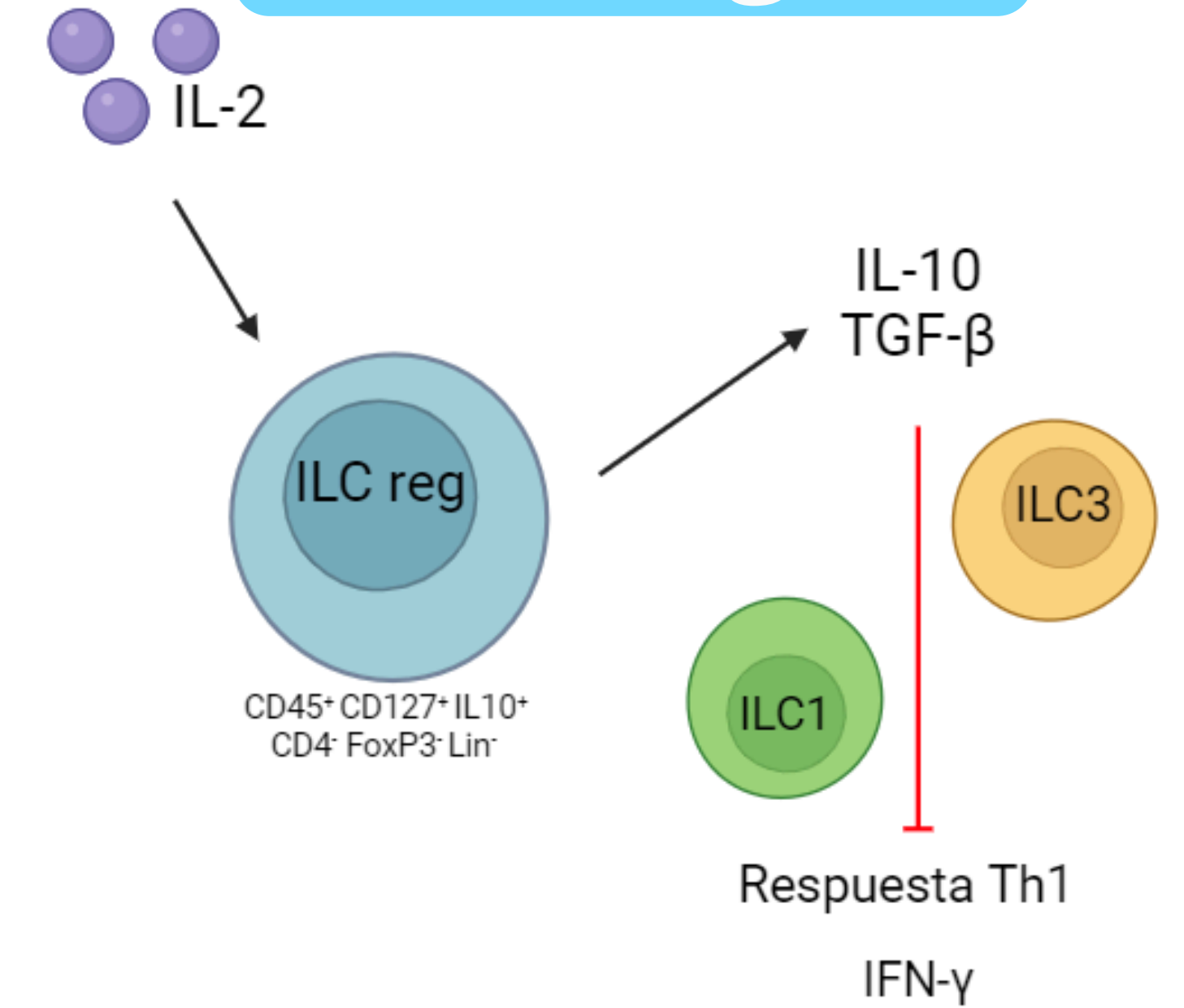
## ILC3 y LTi



**Fig.6. Células linfoides inductoras de tejido (LTi).** Producen IL-17 e IL-22. Tienen origen fetal y tras el parto migran hacia estructuras linfoides. Se encargan de la organogénesis de tejidos linfoides secundarios y terciarios, median la interacción con linfocitos en los folículos y ayudan en la supervivencia de linfocitos T helper de memoria.

**Fig.7. ILC3.** Producen IL-17, IL-22 y en determinadas ocasiones IL-8 y GM-CSF. Aparecen en el tracto intestinal tras dos semanas del parto y pueden migrar hacia barreras epiteliales intestinales o de las vías aéreas. Poseen diversas funciones como bidirectional switching, presentación de antígenos, producción de citoquinas, modulación de respuestas inmunes o inducción y mantenimiento de determinados tipos celulares.

## ILCregs



**Fig.8. ILC reguladoras.** Se caracterizan por su capacidad de producir IL-10 y TGF- $\beta$  (Factor de crecimiento transformante  $\beta$ ). Las ILC reguladoras se activan en respuesta a IL-2. Son capaces de inhibir respuestas de tipo Th1 a través de inhibir células ILC1 e ILC3, viéndose alterada la producción de interferón  $\gamma$ . Por todo ello, se promueve inmunosupresión dando lugar a sepsis.

## Autores

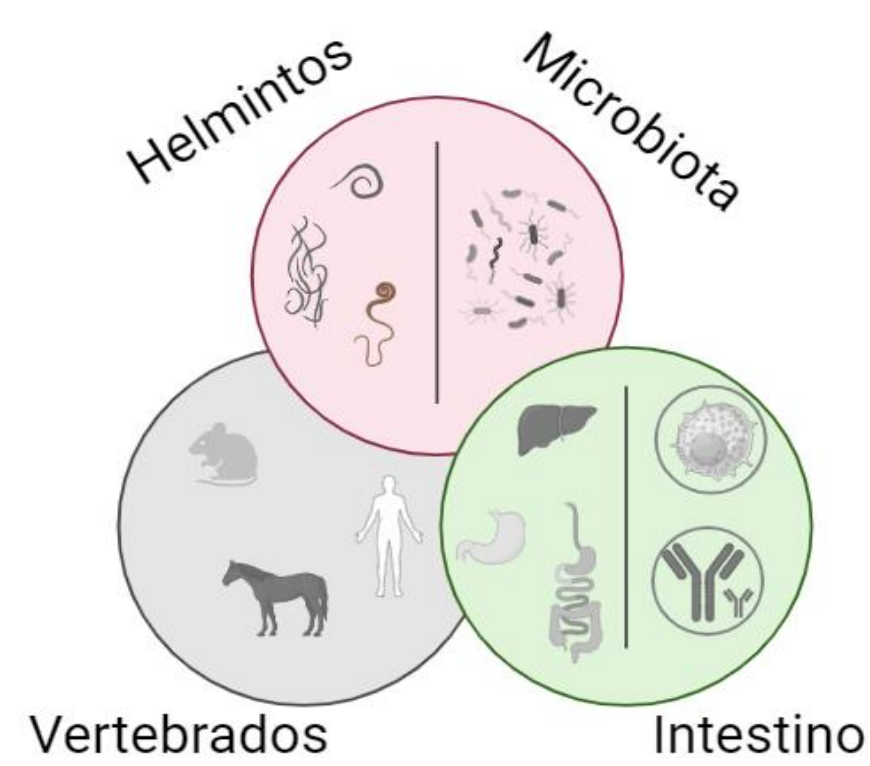
Bertín Meireles de Diego, Inés Pascual Laguna, Alisson Quezada Cuadrado

## Conclusiones

- Las ILCs como primera línea de defensa en la inmunidad innata gracias a su rápida activación independiente de antígeno.
- Su doble papel en inflamación e inmunosupresión como potencial diana terapéutica en la sepsis.
- Las interacciones entre las ILCs y otras células regulan tanto la amplificación de la respuesta inflamatoria como la resolución de la misma.

## Bibliografía

- Theertha, M., Sanju, S., Priya, V. V., Jain, P., Varma, P. K., & Mony, U. (2020). *Innate lymphoid cells: Potent early mediators of the host immune response during sepsis*. Cellular & Molecular Immunology, 17(10), 1114-1116.
- Nagasawa M, Spits H, Ros XR. (2018). *Innate Lymphoid Cells (ILCs): Cytokine Hubs Regulating Immunity and Tissue Homeostasis*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 10(12):a030304.



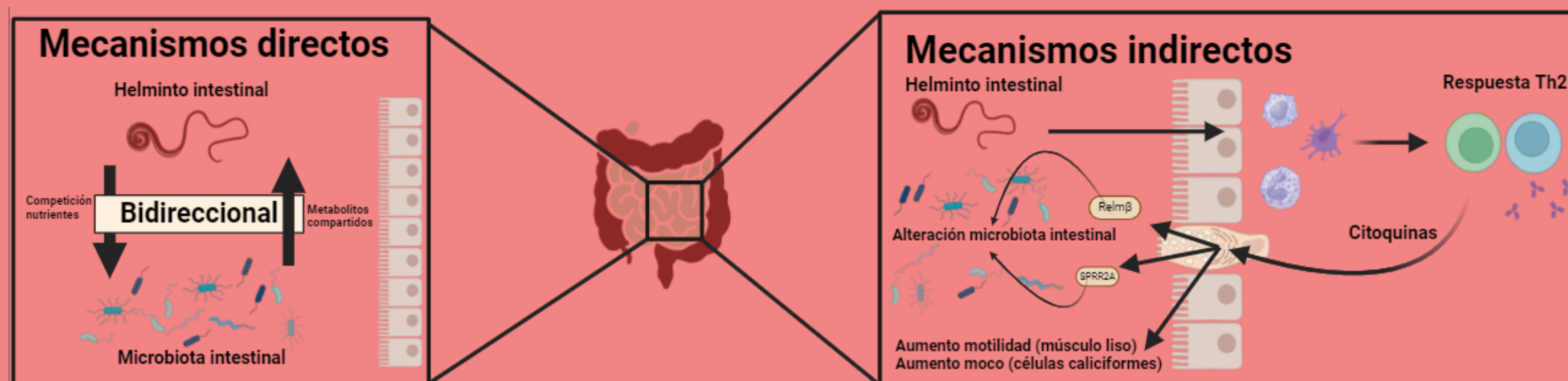
## Introducción y objetivos

La **coevolución** entre los helmintos parásitos, el huésped mamífero y su microbiota intestinal ha dado lugar a una compleja red de interacciones que influyen de manera significativa en la inmunidad del huésped y su susceptibilidad a diversas enfermedades. Estas relaciones bidireccionales, en las que los helmintos impactan sobre la microbiota y viceversa, son moduladas por el sistema inmunitario del huésped y tienen consecuencias tanto beneficiosas como perjudiciales para su salud.

Los **objetivos** de esta revisión son:

- Resaltar la coevolución de helmintos y poblaciones bacterianas en el intestino de mamíferos.
- Examinar los mecanismos de interacción entre helmintos y microbios.
- Discutir cómo las interacciones helminto-microbioma pueden modular la salud y la enfermedad del huésped.
- Describir los avances tecnológicos que permiten un estudio más profundo de las interacciones entre helmintos y bacterias.

## Mecanismos de interacción entre helmintos, la microbiota y el huésped mamífero



Los mecanismos indirectos de interacción helminto-microbiota implican la respuesta inmune tipo 2 del huésped

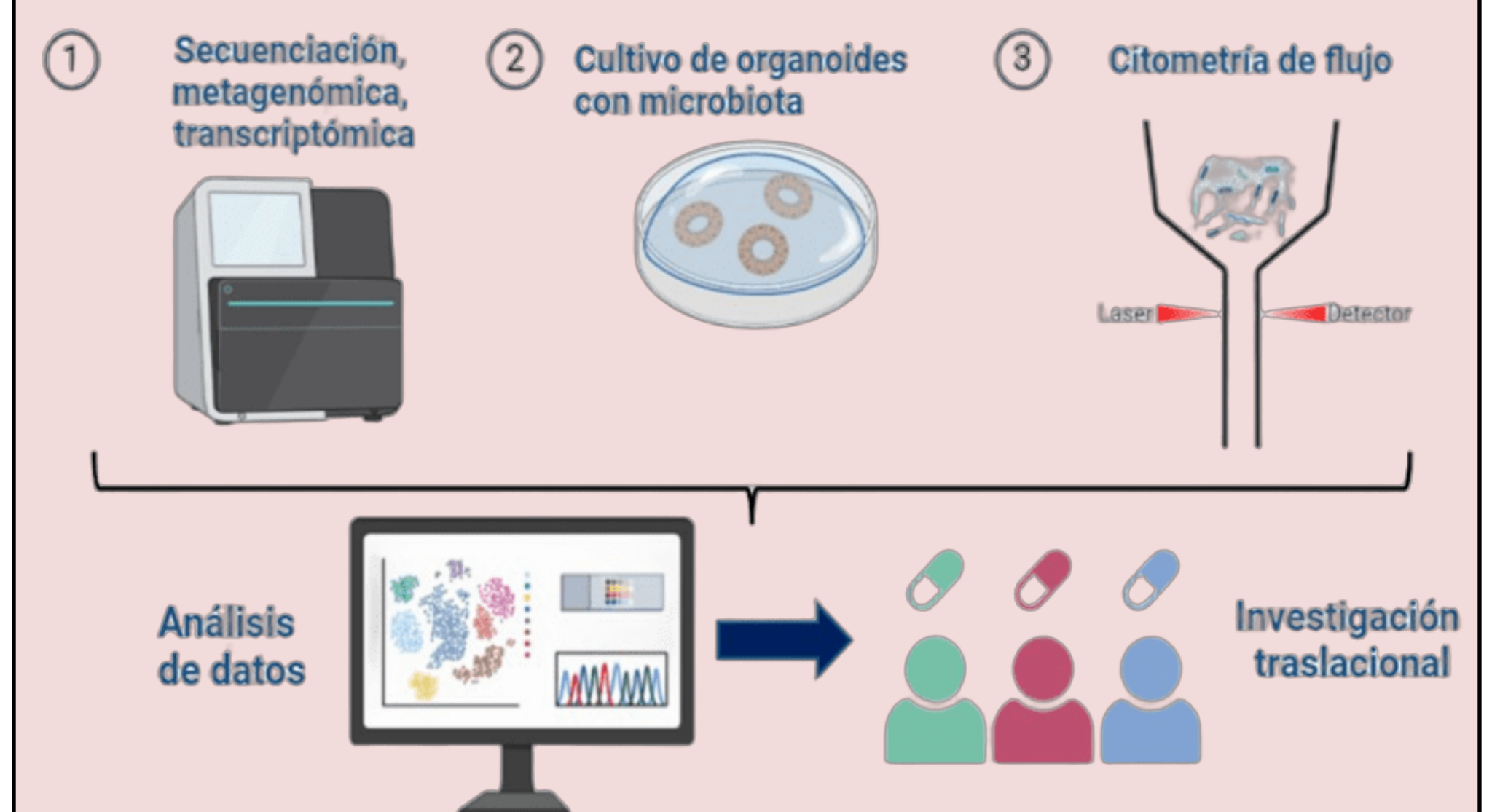
- **Alteración de la expresión génica:** en ratón, las células epiteliales cercanas a larvas de *H. polygyrus* cambian su programa genético para fomentar la reparación de los tejidos del huésped. Es un proceso dirigido por IFN $\gamma$ , que se produce durante la infección por el helminto y que parece que también es dependiente de la microbiota.
- **Alteración de metabolitos compartidos entre helmintos y microbiota:** se ha observado que en ratones con *E. coli* mutantes en el microbioma (que presentan alteraciones en las rutas de biosíntesis de ácidos grasos y del uso de etanolamina) se ve afectada la fertilidad del helminto en *C. elegans* y el desarrollo del helminto *T. muris*.
- **Competencia por nutrientes del intestino:** el hierro es un metabolito esencial en el desarrollo de *C. elegans*, y su disponibilidad en el intestino también está regulada por la microbiota.
- **Producción de proteínas antimicrobianas (AMPs):** son producidas por el huésped en respuesta a infecciones por helmintos intestinales, e implican citoquinas de tipo 2. Afectan de manera directa al sistema quimiosensorial de helmintos, pero también afectan a las bacterias comensales:
  - o **SPRR2A** afecta a bacterias gram-positivas.
  - o **RELM $\beta$**  limita la abundancia de bacterias gram-negativas.
- **Respuesta weep and sweep:** es característica de la respuesta inmune tipo 2. Implica dos procesos dirigidos a la eliminación de patógenos, que también acaban afectando al microbioma:
  - o **Aumento de producción de moco intestinal:** favorece el crecimiento de unas bacterias y dificulta la colonización de otras.
  - o **Cambios en la motilidad intestinal:** afectan a la distribución de la microbiota.

## Impacto de los helmintos en la salud del huésped

Helminto	Huésped	Metabolito o ruta de señalización	Efecto sobre el huésped			
<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Homo sapiens</i>	↑ metabolismo del ácido araquidónico	Altera la resistencia del huésped a helmintos intestinales			
<i>Necator americanus</i>						
<i>Trichuris trichiura</i>						
<i>T. muris</i>	<i>Mus musculus</i>	↑ uso de etanolamina	↑ eclosión de huevos de <i>T. muris</i>			
<i>H. diminuta</i>						
<i>A. vitea</i>						
<i>H. polygyrus</i>				↑ ácidos grasos de cadena corta	↓ inflamación alérgica de vías respiratorias	
						↓ ganancia de peso por dietas altas en grasas, ↓ intolerancia a la glucosa
	↑ noradrenalina					
	↓ metabolitos protectores	↑ invasión intestinal por <i>Salmonella typhimurium</i>				

## Desarrollo de tecnologías

Recientes avances tecnológicos están mejorando el estudio de las interacciones entre helmintos, microbiota y huésped, permitiendo analizar la microbiota intestinal y modelar las interacciones con helmintos en entornos controlados.



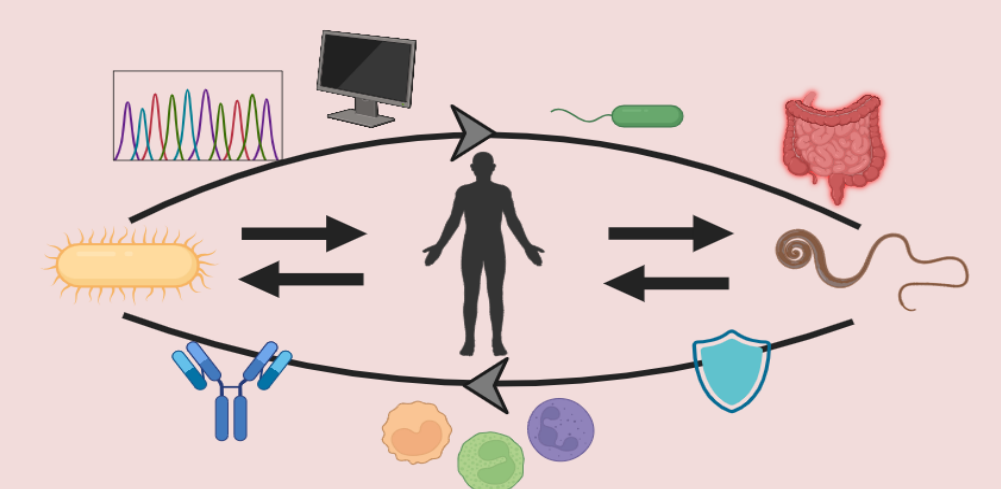
Adicionalmente, la biología computacional facilita el análisis de estos datos, impulsando el avance hacia aplicaciones clínicas y el desarrollo de nuevas terapias personalizadas.

## Perspectivas de futuro

La investigación debe seguir enfocada en conocer cómo la compleja interacción entre helmintos y la microbiota afecta a la salud del huésped. Esto permitirá el desarrollo de nuevas estrategias personalizadas de la terapia helmíntica, incluyendo el uso clínico de los productos de secreción-excreción de helmintos. Asimismo, la investigación en países tropicales, donde la exposición a helmintos es común, podría aportar información útil para el diseño de tratamientos de enfermedades inflamatorias y metabólicas.

## Conclusiones

- El estudio de la coevolución de helmintos, microbiota y huésped mamífero es fundamental para comprender cómo estas interacciones afectan la salud y enfermedad del huésped.
- La investigación en este campo está revelando la complejidad de estas relaciones y las implicaciones para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.
- Los avances tecnológicos y computacionales están impulsando este campo, permitiendo un análisis más profundo de la microbiota y su papel en la modulación de la respuesta inmune y la susceptibilidad a diversas enfermedades.





# The T cell immune response against SARS-CoV-2

Paul Moss

University of Birmingham, Birmingham, UK.

## 1. INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic was caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causing the death of millions since December 2019 (1). Thus, it is of the utmost importance to characterize the immune response against SARS-CoV-2 infection, in which the cellular component of the adaptive immunity plays a pivotal role (2).

The cellular response against other human coronaviruses (HCoV) should provide insight into the cellular response against SARS-CoV-2 (2). In the case of the four seasonal 'common cold' HCoVs, the antibody response is short-lived and cellular response is of low magnitude and uncertain longevity; as for SARS-CoV-1 and MERS, these produce a weakly sustained B-cell response; however, the T-cell response is more robust and sustained (2).

More recent studies have confirmed that symptomatic or mild COVID-19 patients display a robust T-cell response and a weak germinal center B cell response (3). Moderate and severe COVID-19 patients have a greater B cell response and scarcely any T-cell response (3). Moreover, the presence of highly conserved domains in HCoVs allows for the possibility of recruitment of HCoV-specific T cells into SARS-CoV-2 responses (2).

The inability to provide sterilizing immunity against the HCoVs raises concerns about the unknown longevity of the antibody and cellular responses to SARS-CoV-2; nevertheless, vaccination offers 87% protection against reinfection for at least 10 months (2). Furthermore, most T-cell immune responses are retained against Omicron, which contributes to the attenuated clinical severity (2).

**AIM: Asses the T cell immune response against SARS-CoV-2**

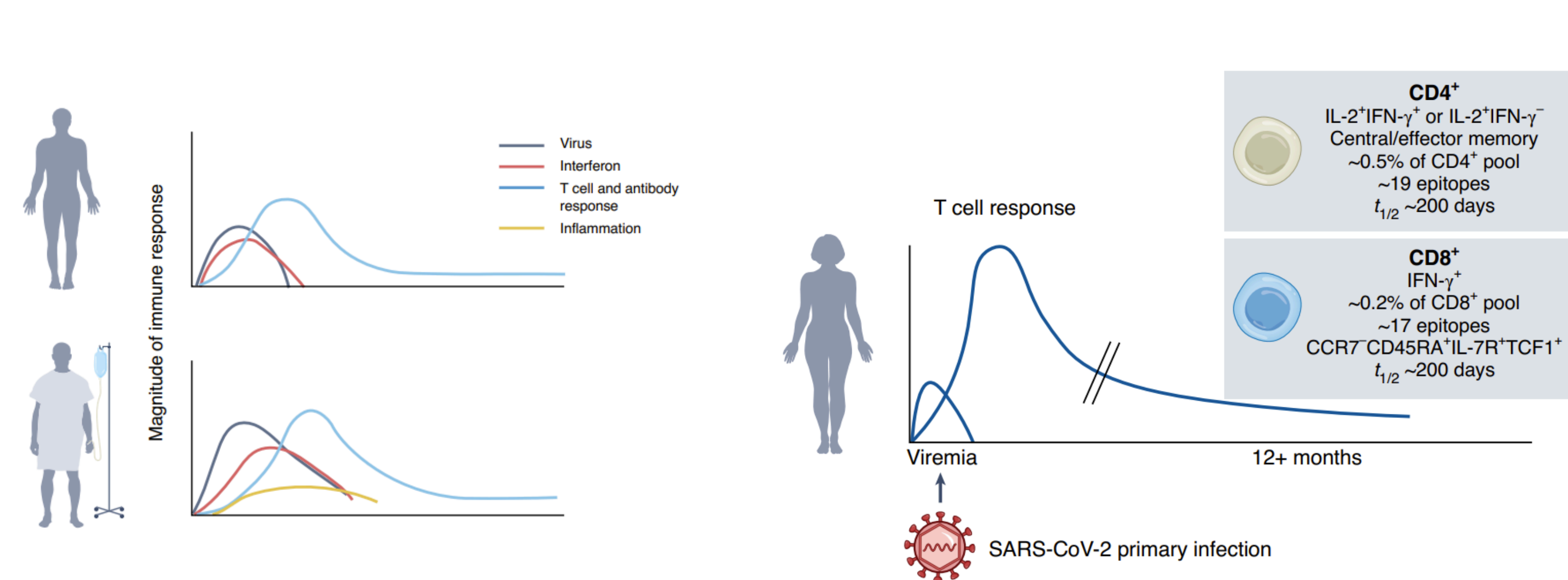
## 2. RESULTS

The initial viral load paired with the efficacy of the innate immune response are crucial for a proper adaptative response and a positive clinical outcome. The development of severe disease is linked to an early onset of inflammation and a delayed and excessive adaptative response, which leads to T cell exhaustion and lymphocytopenia. A critical factor for this excessive and delayed adaptative response is the suboptimal and delayed activation of the interferon type 1 pathway (Figure 1).

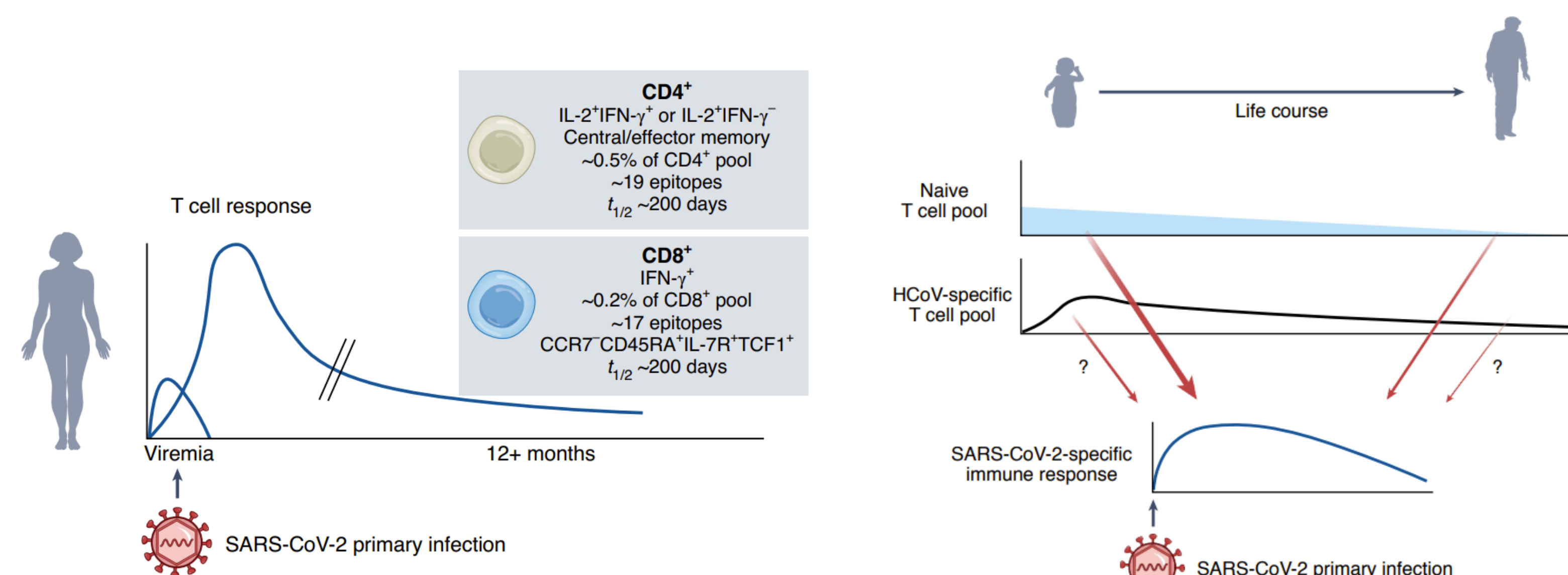
After the primary infection is cleared, memory T cells (CD4+ and CD8+) peaks. Following this peak response, the T cell response decreases but does not return to zero, indicating that a memory T cell response is maintained over time. This implies that there is a reserve of memory T cells that can respond rapidly upon reinfection. (Figure 2). There are six known human coronaviruses (HCoVs), including SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, and MERS-CoV, among others. Residual immune responses to SARS-CoV-1 persist in some individuals even years after the infection. These HCoVs demonstrate moderate amino acid conservation, particularly between SARS-CoV-1 and MERS-CoV when compared to SARS-CoV-2. Given the amino acid similarities, it is likely that T cell epitopes (specific sequences recognized by T cells) are shared among these coronaviruses. This cross-reactivity can play a crucial role in providing clinical protection against SARS-CoV-2. Children and young adults show higher levels of antibody cross-reactivity between HCoVs and SARS-CoV-2. This phenomenon may result from more recent infections with HCoVs, leading to antibodies capable of neutralizing SARS-CoV-2 even before exposure to the virus (Figure 3).

SARS-CoV-2 has undergone numerous mutations, resulting in variants with new characteristics, some of these are classified as "variants of concern" (VOCs) due to their increased transmissibility or ability to evade immune responses. Many mutations occur in the receptor-binding domain (RBD) of the spike protein, which is the target for many neutralizing antibodies, these spike mutations may also lead to a loss of T cell recognition in epitopes associated with common HLA alleles, such as A03:01, A11:01, and A\*01:01. (Figure 4).

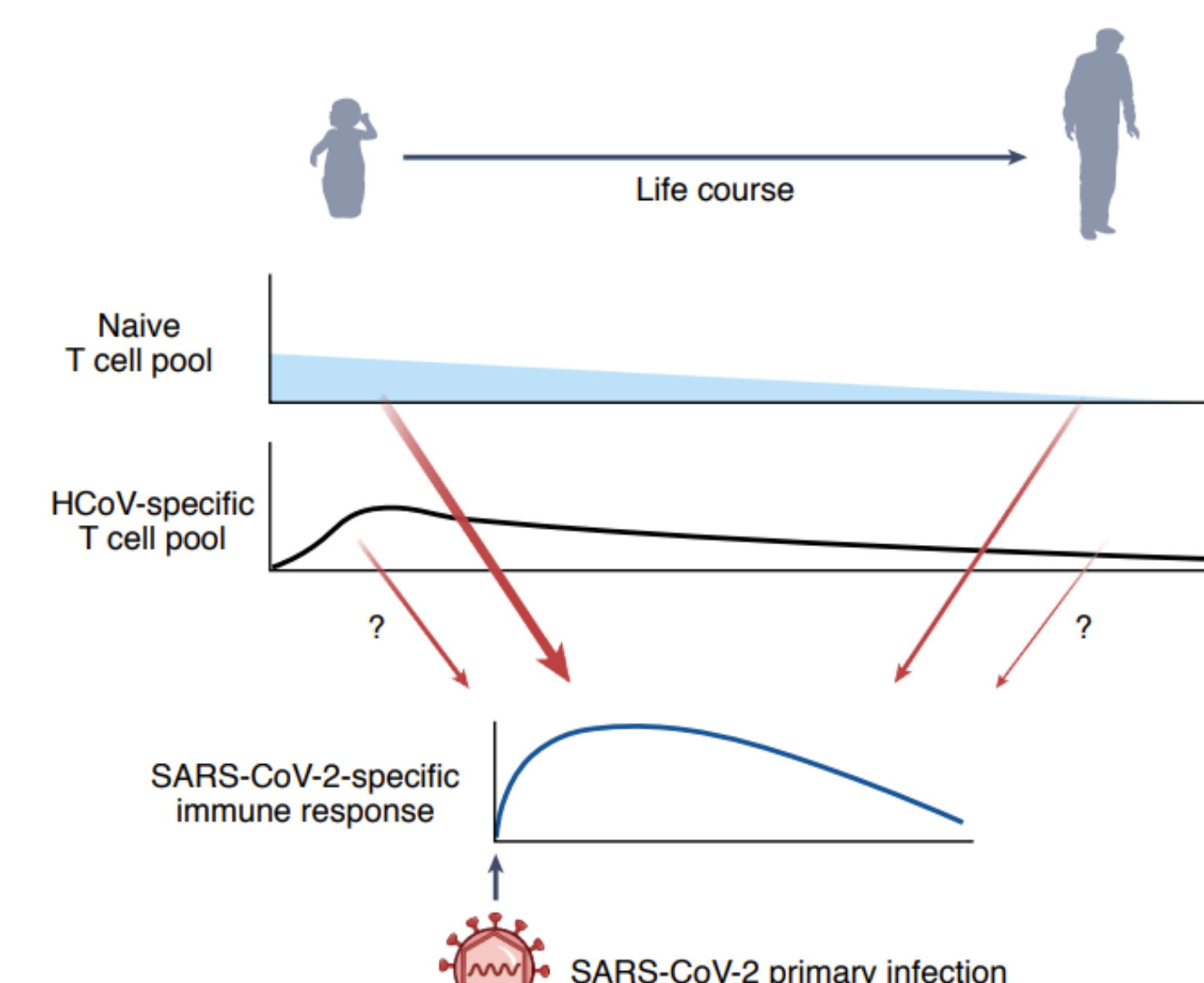
Increasing evidence now supports a potential role of cellular immunity in both preventing initial infection and, more importantly, limiting the extent of disease following infection. Added to that, SARS-CoV-2-specific T cell responses after vaccination are essential for protection (Table 1).



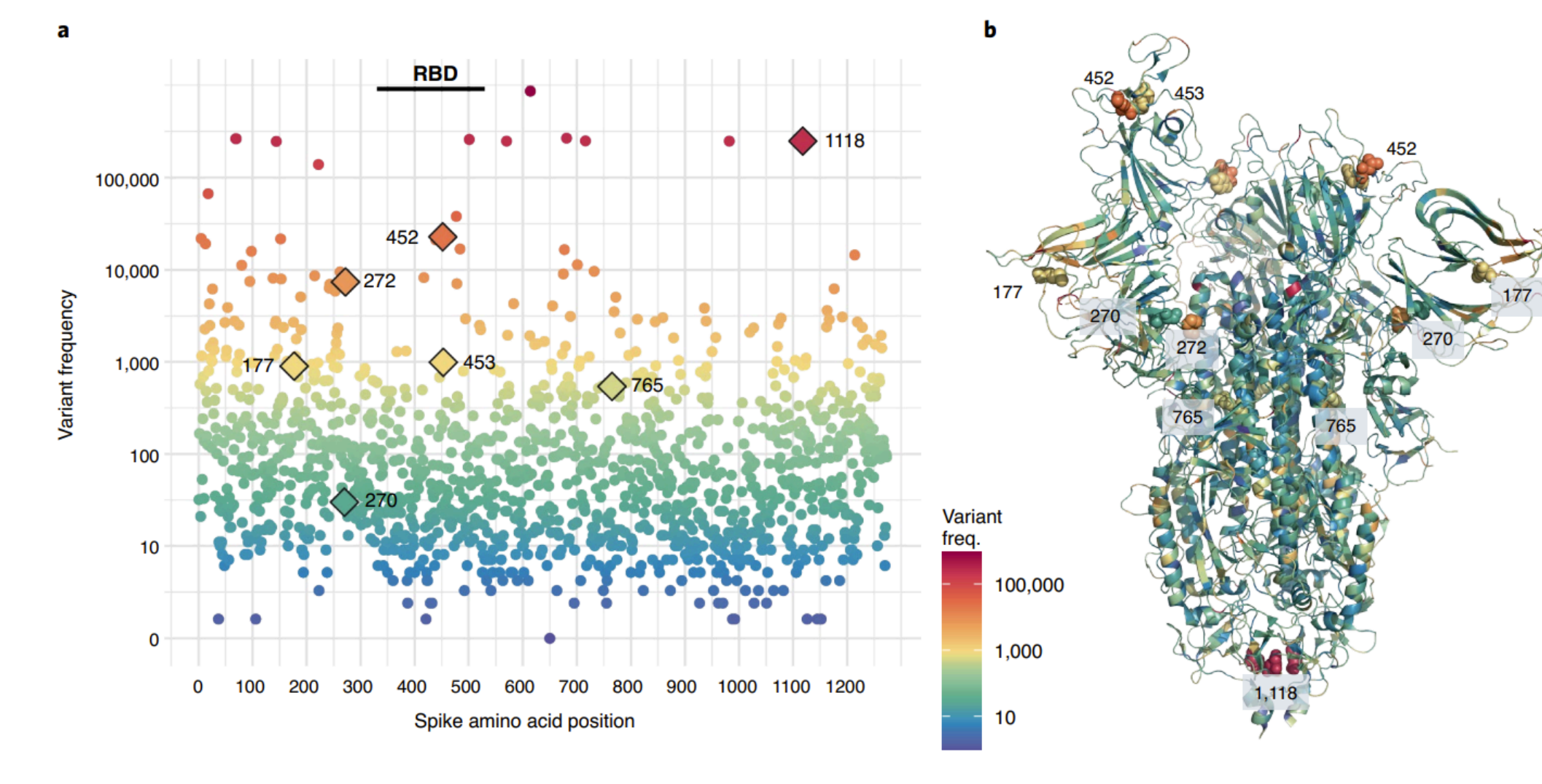
**Fig. 1 | Representation of immune correlates in relation to clinical severity during primary SARS-CoV-2 infection.** Effective clinical control of primary SARS-CoV-2 infection is associated with early and robust interferon and adaptive immune responses, which effectively control viral load. A delayed, inadequate, and prolonged interferon response seems to be associated with slowed and elevated cellular activation, with early inflammation and a poor clinical outcome.



**Fig. 2 | The profile of T cell immune memory to SARS-CoV-2 following clearance of primary infection.** Memory T cell responses are maintained within the first 12 months following clearance of infection by CD4+ T cell populations and CD8+ T cell populations, which comprise ~0.5% and ~0.2% of the repertoire and target at least 19 epitopes and 17 epitopes, respectively. t1/2, half-life.



**Fig. 3 | The potential contribution of HCoV-specific T cells to the cellular immune control of primary SARS-CoV-2 infection.** The size of the naive T cell repertoire decreases across the life course, and the magnitude of the memory T cell pool against seasonal HCoVs also seems to decrease. Following primary infection, the SARS-CoV-2-specific T cell response comprises de novo effector T cell clones derived from the naive repertoire and may potentially also include HCoV-specific cells that are cross-reactive with SARS-CoV-2.



**Fig. 4 | Mutations known to impact T cell recognition are not focused within the RBD.** Representation of frequency and structural context of amino acid substitutions known to affect T cell epitope recognition. a, Global frequency of amino acid variants relative to the Wuhan-Hu-1 reference sequence, including substitutions and deletions, at each amino acid position of the spike protein. Variants were identified using CoV-GLUE129, which filters out GISAID sequences identified as low quality or as being from non-human hosts (sequences retrieved from GISAID database on 6 April 2021). Diamonds highlight the positions of amino acid residues 177, 270, 272, 452, 453, 765, and 1118, where substitutions affect recognition of T cell epitopes. Points are colored to show variant frequency according to key. The location of the RBD (residues 330–530) is indicated. b, Structure of the spike protein ectodomain in open form (PDB ID: 6ZGG) in cartoon representation, with residues colored to show the global frequency of amino acid variants. Spheres highlight the locations of residues 177, 270, 272, 452, 453, 765, and 1118.

**Table 1. Evidence for a protective role of T cell immunity in the control of SARS-CoV-2 infection.**

Humoral Immunity	Cellular immunity
Neutralizing antibodies are protective against viral challenge.	CD8+ T cell response contributes to protection in the setting of low or waning antibody levels.
Provide protection against initial infection.	Evidence suggests that cellular responses may also play an important role in preventing initial infection.
Cell-to-cell contact viral dissemination is resistant to antibody neutralization.	T cell immunity may be essential for viral clearance in cell-to-cell contact virus dissemination.
People with impaired antibody responses, such as those with inherited or acquired immunodeficiencies, show reduced antibody protection.	T cell responses have been associated with protection, particularly in individuals undergoing B cell-depleting therapies (e.g., cancer patients treated with anti-CD20 antibodies).
Antibody titers rise after vaccination and provide protection against initial infection. However, antibody levels may wane over time, reducing the protection against infection and mild disease.	Antibody waning after vaccination remains a concern, but T cell memory subsets are induced after vaccination, and there is hope that cellular immunity will remain more robust.
Many viral VOCs can strongly evade humoral immunity.	Cellular responses induced by vaccines show strong cross-protection against VOCs and support the concept that cellular responses contribute substantially to disease control.

## 3. CONCLUSION

- The T cell response is essential for immune protection against SARS-CoV-2, its responses are crucial for viral clearance, can prevent infection without seroconversion, provide robust memory, and facilitate the recognition of viral variants. Antibody responses are also highly effective in providing clinical protection.
- There is an established T cell memory profile against SARS-CoV-2 infection, that is maintained more than 12 months after the first infection.
- Children and young adults have a protective profile against SARS-CoV-2 infection due to a more robust T cell naive pool, and due to HCoV-specific T cell pool.
- Cellular immunity plays a crucial role in both preventing initial SARS-CoV-2 infection and in limiting the severity of disease following infection.
- SARS-CoV-2-specific T cell responses generated after vaccination are essential for providing protection against the virus.

## 4. REFERENCES

1. Rümke LW, Smit WL, Bossink A, Limonard GJM, Muijwijk D, Haas LEM, et al. Impaired SARS-CoV-2 specific T-cell response in patients with severe COVID-19. *Front Immunol.* 2023 Apr 17;14:1046639.
2. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nature Immunology* 2022 23:2. 2022 Feb 1;23(2):186–93.
3. Yang Y, Miller H, Byazrova MG, Cndotti F, Benlagha K, Camara NOS, et al. The characterization of CD8+ T-cell responses in COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2024 Dec 31;13(1).



# INMUNIDAD HOMEOSTÁTICA Y LA MICROBIOTA

Yasmine Belkaid<sup>1,2</sup> y Oliver J. Harrison<sup>1</sup>

1. Laboratorio de Enfermedades Parasitarias, Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID), NIH, Bethesda, EE. UU.
2. Programa de Microbioma del NIAID, NIH, Bethesda, EE. UU.

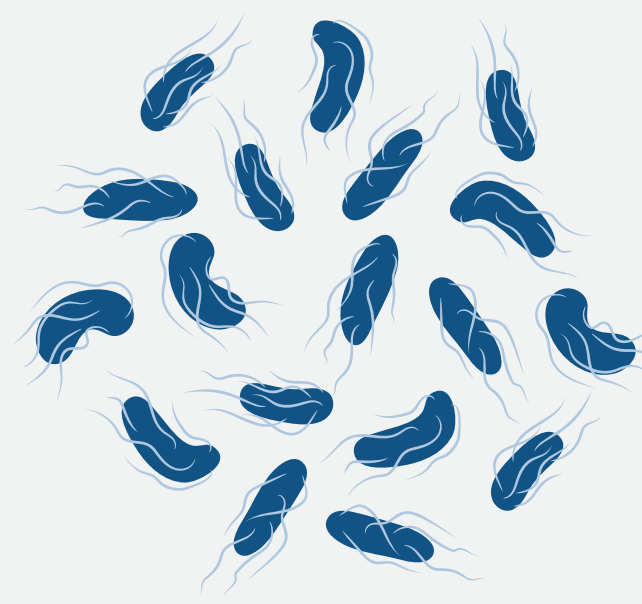
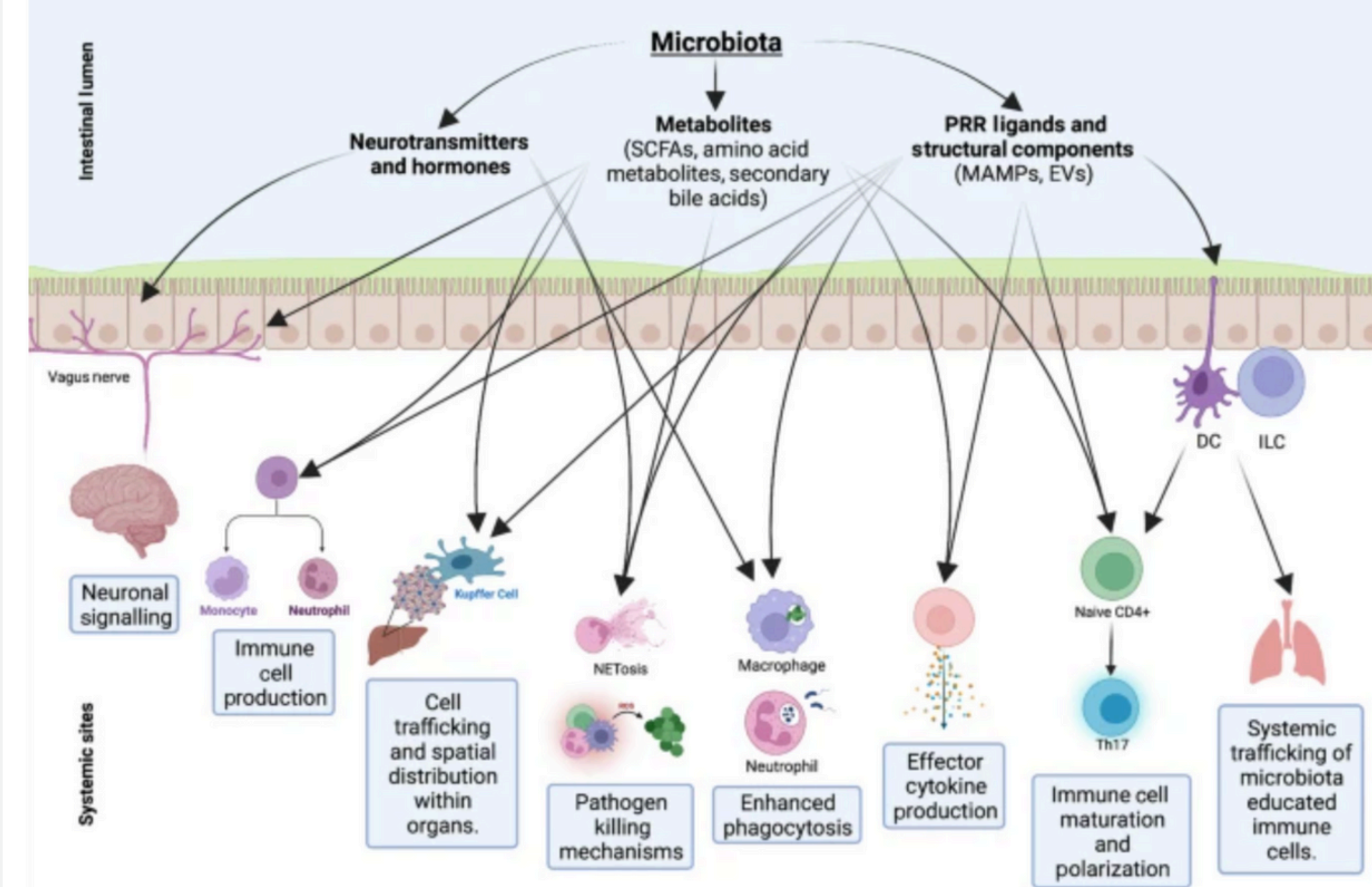
## 1. OBJETIVO



El objetivo de este estudio es investigar cómo la microbiota contribuye a mantener el equilibrio homeostático con el sistema inmunitario del huésped. Además, se analizará su papel como modulador de las respuestas inmunitarias, particularmente en contextos de infecciones, vacunación y terapias antitumorales, con el fin de comprender mejor su función adyuvante en la regulación y optimización de la inmunidad.

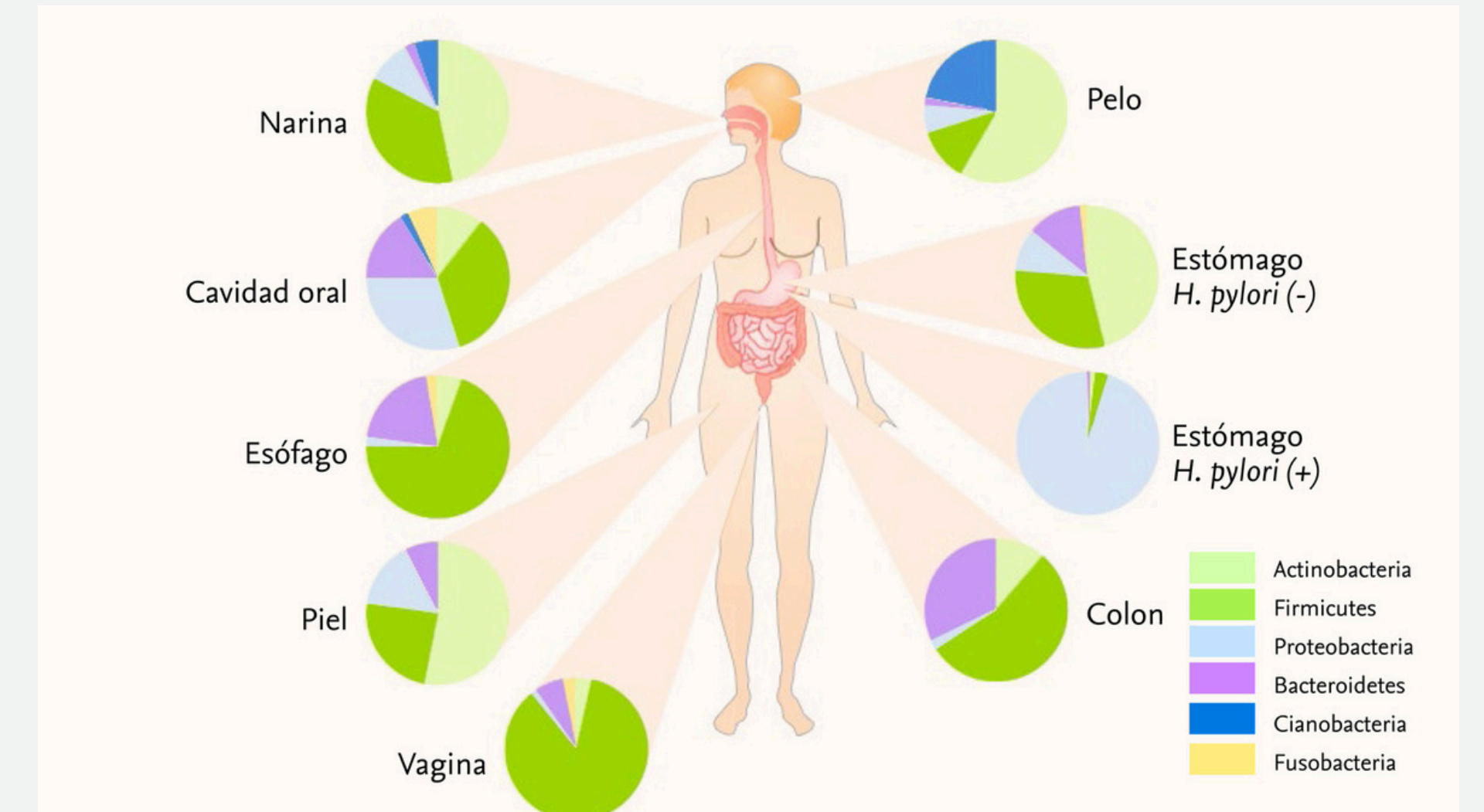
## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Interacción de la microbiota con el hospedador



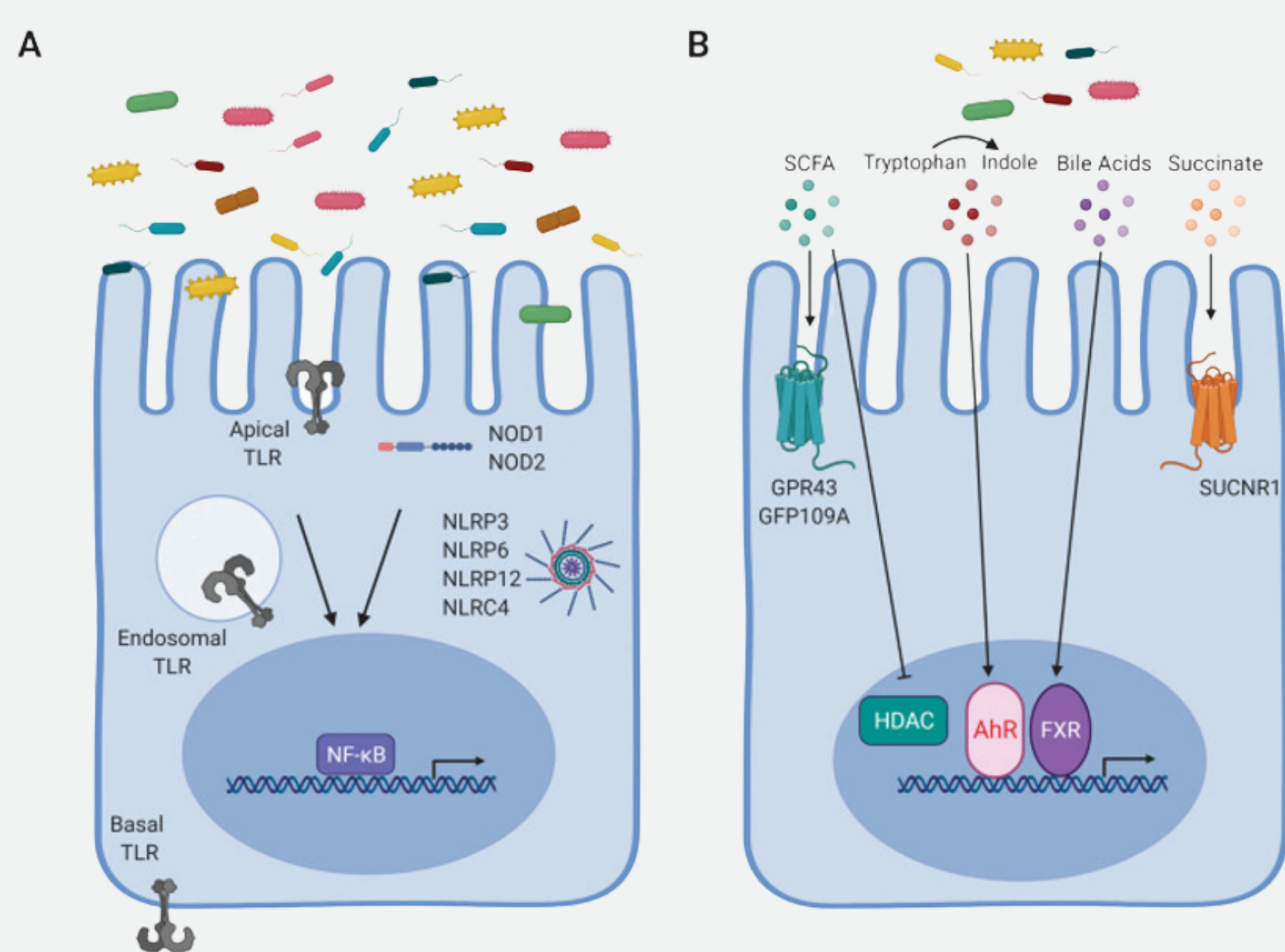
**Figura 1.** La interacción entre el sistema inmunológico y la microbiota es un proceso dinámico y bidireccional. Las células inmunitarias, como los macrófagos y los linfocitos T, pueden influir en la composición y función de la microbiota a través de la producción de citocinas y otras moléculas que afectan la colonización y el equilibrio microbiano. A su vez, los microbios modulan la respuesta inmune al presentar antígenos y desencadenar respuestas específicas que ayudan a mantener la homeostasis. Este diálogo es crucial para el desarrollo adecuado de la inmunidad, la tolerancia a los antígenos alimentarios y la defensa contra patógenos.

### 2.2. Variabilidad microbiana



**Figura 2.** La composición microbiana varía según la región anatómica. El intestino alberga la mayor densidad microbiana, la piel y pulmones presentan comunidades específicas, y la región urogenital destaca por su bajo número de especies pero con funciones inmunes importantes.

## 3. CONTROL DE CÉLULAS EPITELIALES Y HEMATOPOYESIS

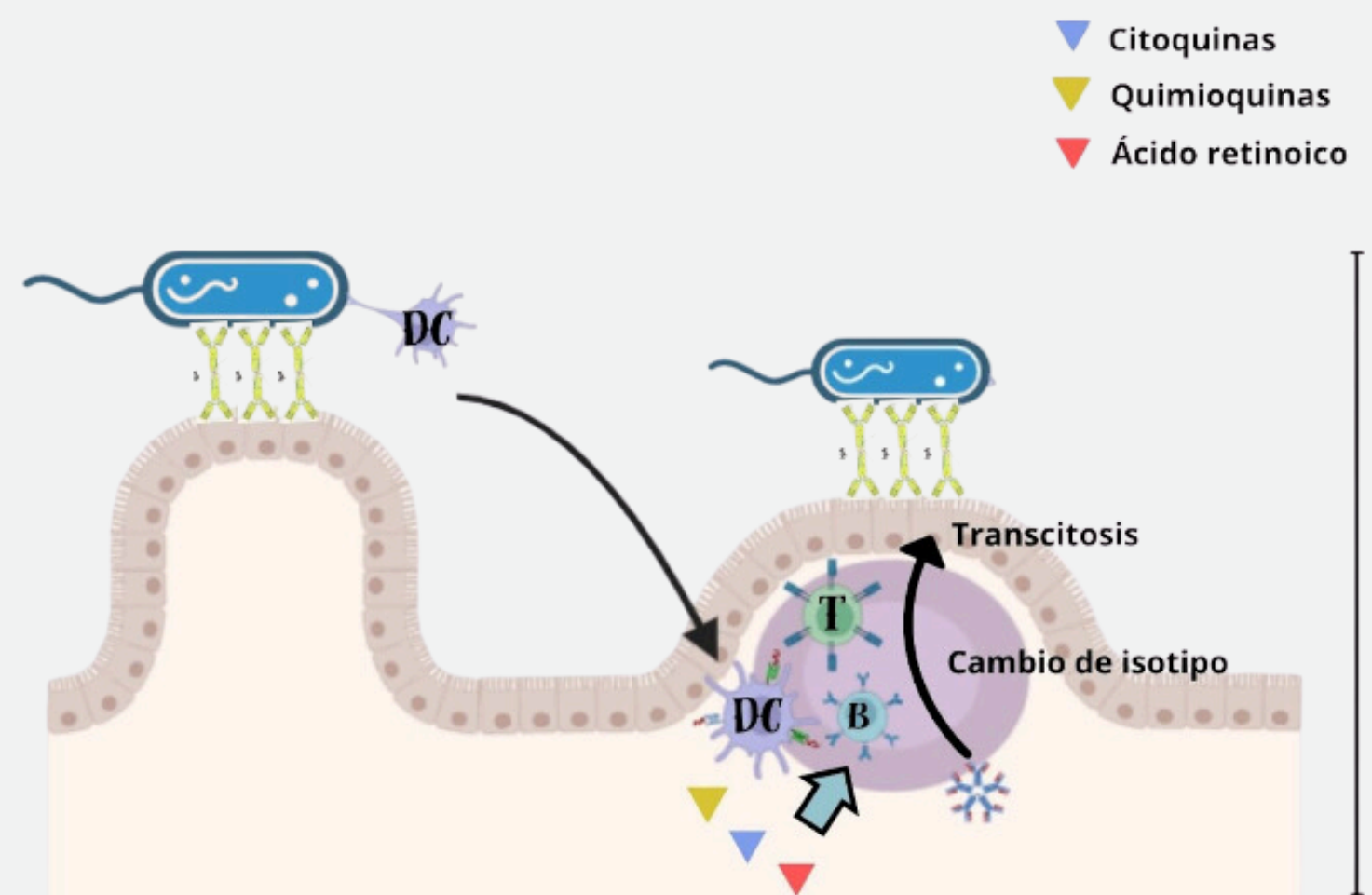


**Figura 3A.** Los patrones moleculares asociados a microbios y patógenos (PAMPs) son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones (TLRs y NLRs) en las células epiteliales, activando la respuesta inmune innata.

**Figura 3B.** Los metabolitos de la digestión microbiana se detectan en las células epiteliales (IECs) y pueden influir en la salud del huésped. Para mantener la homeostasis, el intestino minimiza el contacto entre microorganismos y células epiteliales, limitando la inflamación y la translocación microbiana. La mucosa, la IgA y los péptidos antimicrobianos forman una barrera protectora. La producción de estos péptidos es estimulada tanto por señales de la microbiota como por la expresión constitutiva.

Esta interacción es dinámica: las células inmunitarias pueden modificar la microbiota mediante citocinas, mientras que la microbiota regula la respuesta inmune, ayudando a mantener el equilibrio.

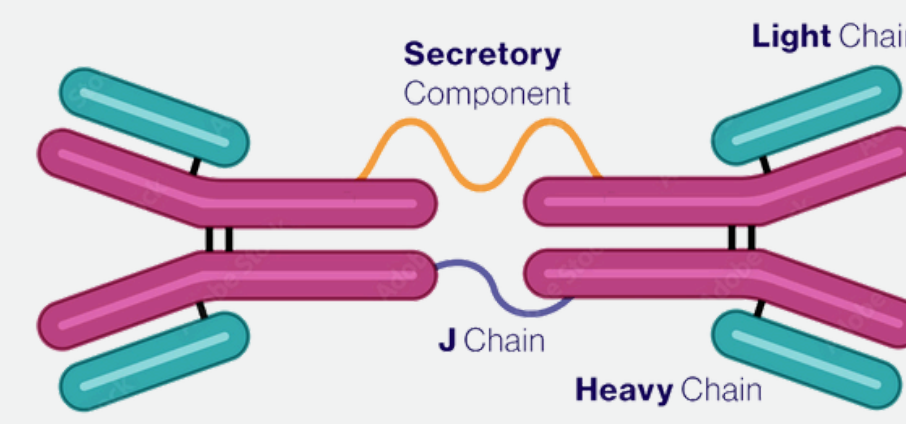
## 4. INTERACCIÓN CON LA INMUNIDAD ADAPTATIVA



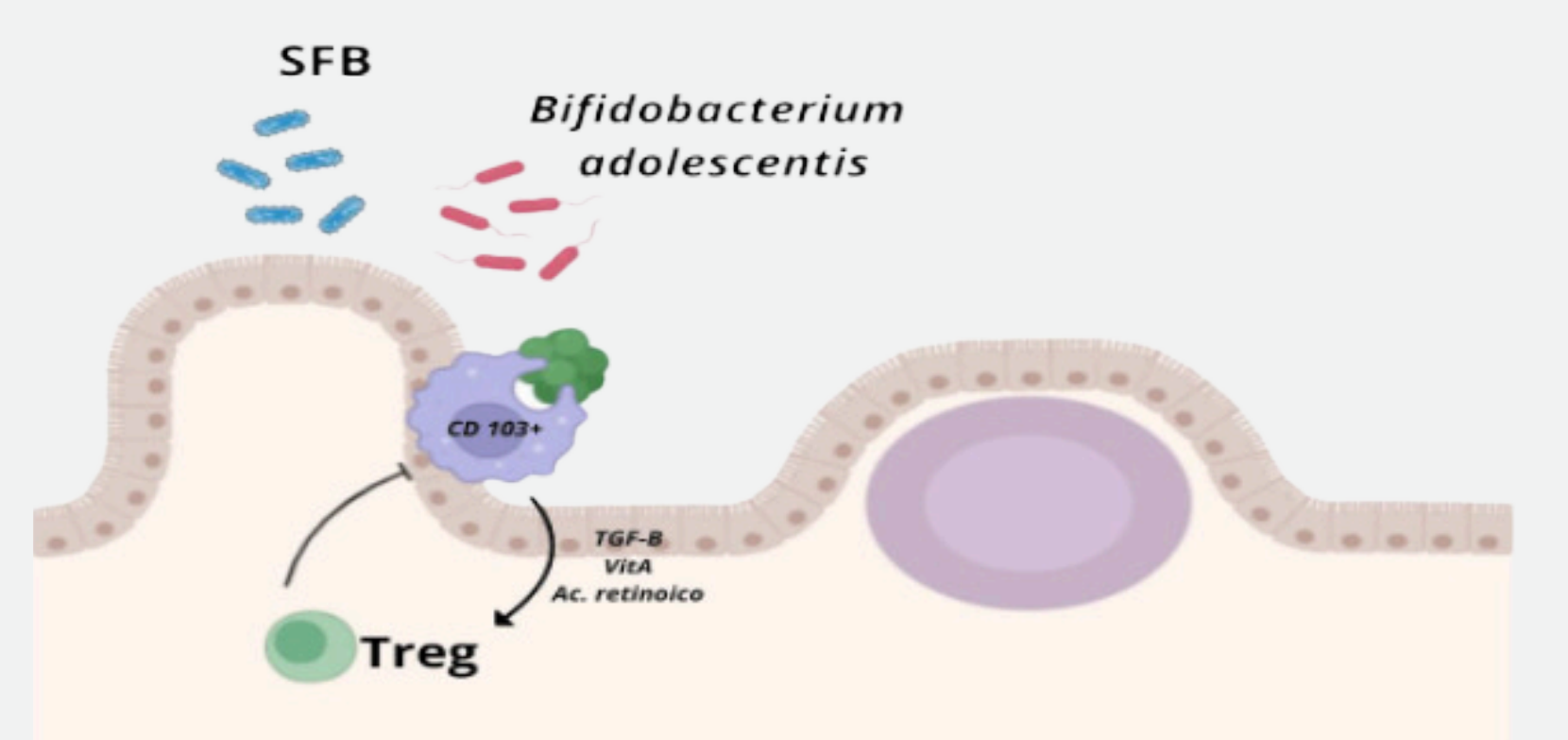
### Figura 4. INMUNIDAD ASOCIADA A LA RESPUESTA IgA.

Las células dendríticas (DC) capturan antígenos de la microbiota comensal/simbiótica interactuando con linfocitos B y T, generando así un cambio de isotipo de IgM a IgA, específico de antígenos de la microbiota, esta IgA por un proceso de transcitosis pasa al lumen, interrelacionándose con la microbiota.

En este proceso tiene especial relevancia, citoquinas, quimioquinas y factores dietéticos como el ácido retinoico, necesario para la supervivencia y proliferación de los linfocitos B.



## 5. CONTROL DE LA REACTIVIDAD Y DIVERSIDAD MICROBIANA



### Figura 5. DIVERSIFICACIÓN DE LA MICROBIOTA INDUCIDA POR Treg Foxp3+.

Existen especies clave como SFB (Bacterias filamentosas fragmentadas) y *Bifidobacterium adolescentis*, que generan beneficios al hospedador, como desplazar a microorganismos invasores, o aumentar las uniones celulares de las células epiteliales.

Por ello se ha descrito que las células Treg Foxp3+, son capaces de inhibir la inflamación mediante IL10 y TGF-β, promoviendo así la diversificación de la microbiota simbiótica.

A su vez las células APC que son CD103+, expresan TGF-β, metabolitos de VitA y Ác. retinoico que promueve la inducción de Treg.

## 6. INDUCCIÓN DE RESPUESTAS REGULADORAS

La tolerancia oral no puede inducirse sin señales derivadas de la flora intestinal. Esta tolerancia se adquiere en gran medida a través de las células Treg Foxp3+. Las CD de la mucosa muestran antígenos y promueven la expansión local de células Treg mediante la inducción de macrófagos, los cuales perciben la microbiota y liberan IL-1β, que promueve la acumulación de células Th17 y producción de GM-CSF. Este GM-CSF aumenta la capacidad de las CD para producir IL-10 y ácido retinoico, que regula la respuesta inmunitaria local y promueve la inducción de células Treg.

## 7. PROPIEDADES ADYUVANTES DE LA MICROBIOTA

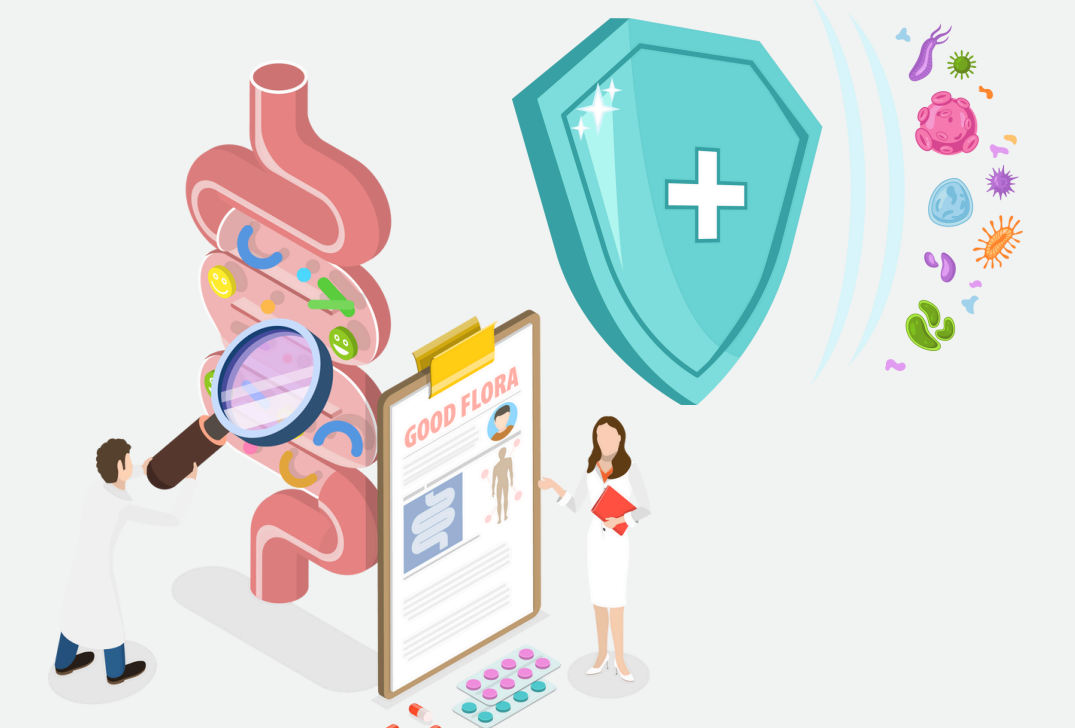
Los tejidos que son hábitats naturales de la microbiota son puntos de entrada de patógenos, lo que implica que la **interacción inicial** con el sistema inmunitario se produce en un **entorno regulado** por la **microbiota**. Esta interacción entre microbiota, patógenos y células inmunitarias influye en la patogénesis y el resultado de infecciones. La microbiota desempeña un papel fundamental en la respuesta frente a diversas infecciones, enfermedades y tumores.

- En ratones tratados con antibióticos se produce una respuesta inmunitaria deficiente frente a patógenos.
- **Mejor respuesta** a la **vacunación** en personas con una microbiota más estable y diversa.
- En tratamientos antitumorales, diferentes componentes de la microbiota contribuyen en el **control** y **eliminación del tumor**.

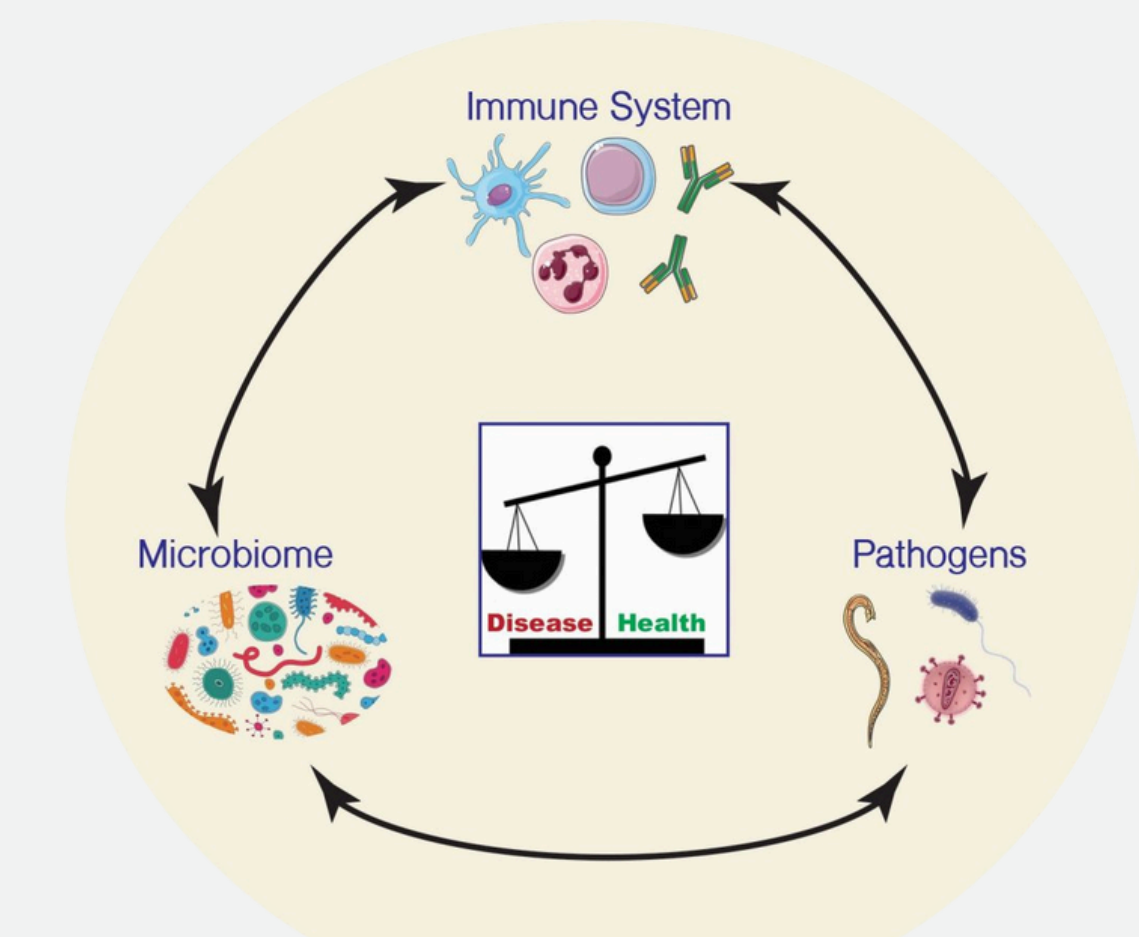


## 8. CONCLUSIONES

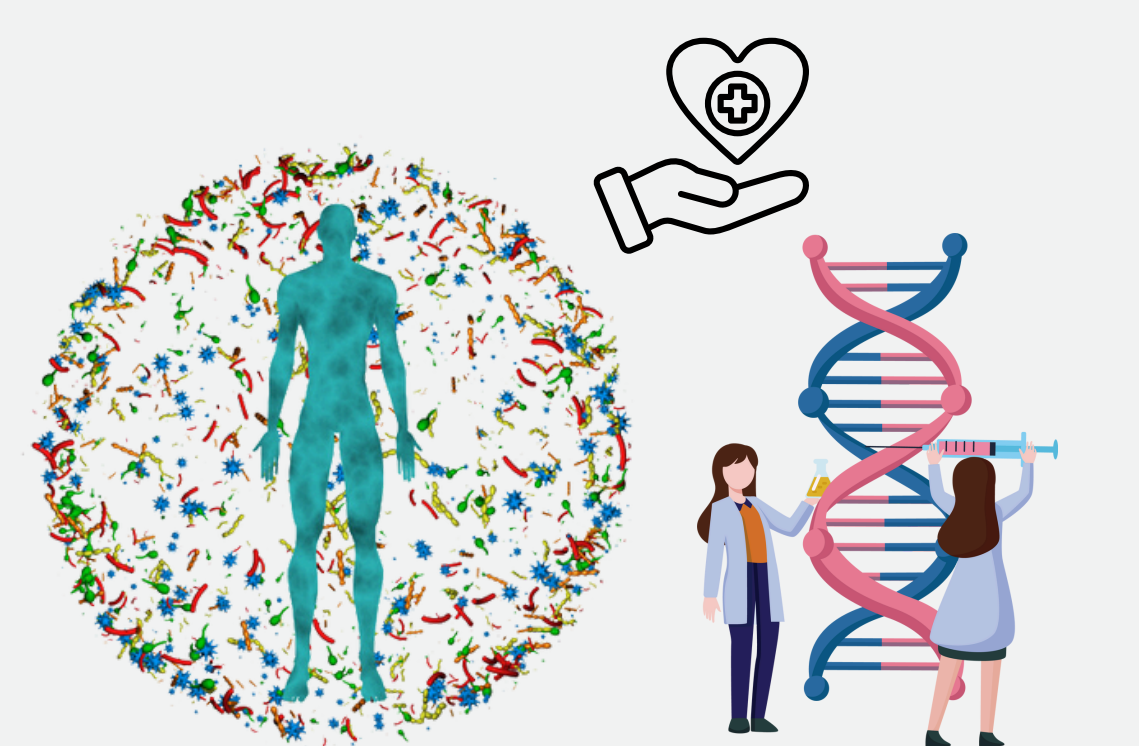
- La microbiota juega un papel crucial en la **regulación** de la **inmunidad**, tanto a nivel **local** como **sistémico**.



- La inmunidad homeostática hacia la microbiota se regula por **circuitos de retroalimentación positiva** entre la **inmunidad innata y adaptativa**, que refuerzan la contención de la microbiota, la barrera inmunitaria y la reparación de tejidos, evitando la inflamación descontrolada.



- El estudio de las interacciones entre la microbiota y el sistema inmunitario tiene el potencial de **generar adyuvantes específicos** y **abrir nuevas vías terapéuticas**.



### BIBLIOGRAFÍA



### AUTORES DEL PÓSTER

- Ana Mariscal
- Celia Madejón
- Carlos Martínez

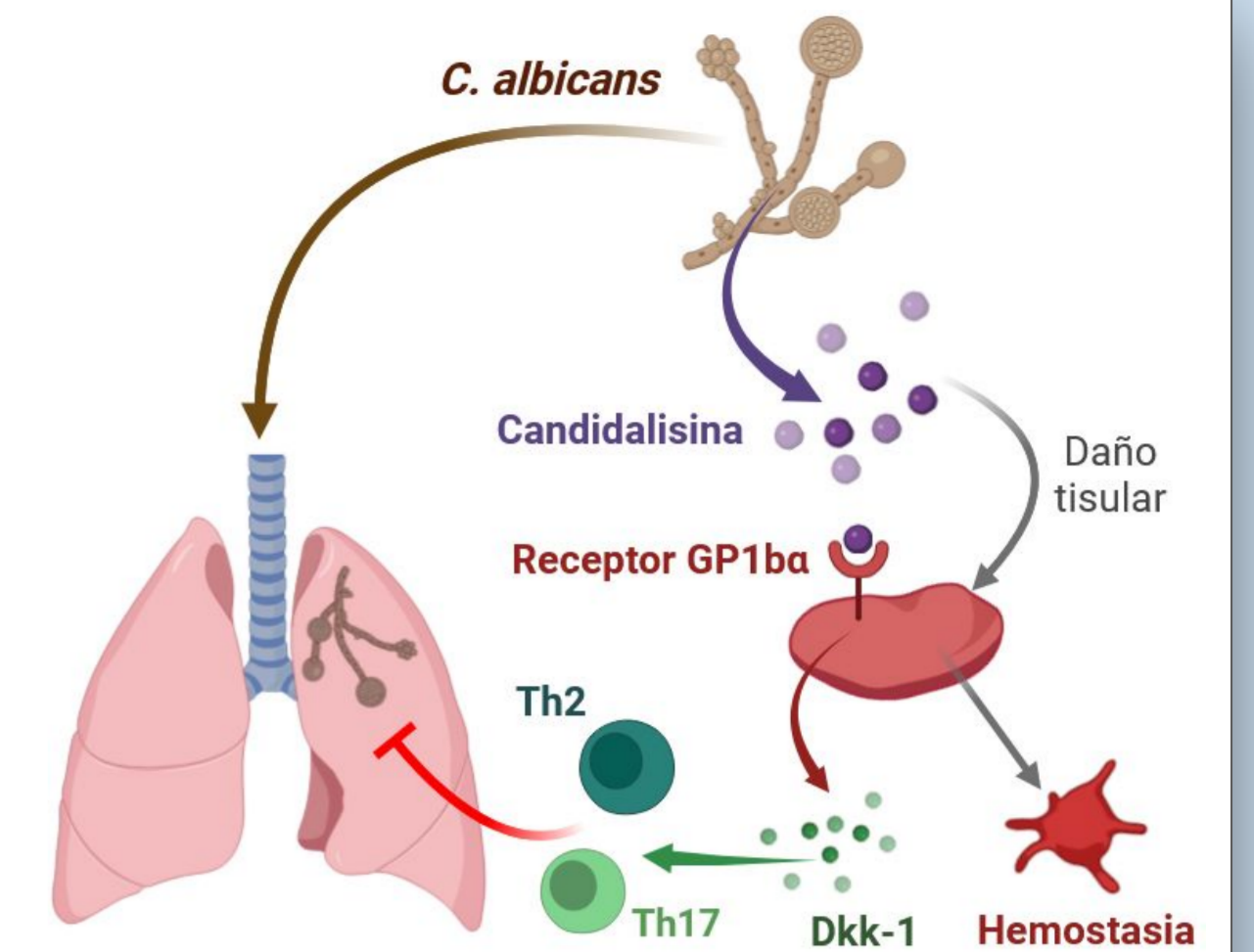


# Candida albicans desencadena respuestas alérgicas protectoras a través de la polarización de células Th2 y Th17 mediada por plaquetas

Yifan Wu,<sup>1,14</sup> Zhimin Zeng,<sup>2,14</sup> Yubiao Guo,<sup>2</sup> Lizhen Song,<sup>3</sup> Jill E. Weatherhead,<sup>3,5,8</sup> Xinyan Huang,<sup>2,3</sup> Yuying Zeng,<sup>2</sup> Lynn Bimler,<sup>1,8</sup> Cheng-Yen Chang,<sup>3,6</sup> John M. Knight,<sup>1,7</sup> Christian Valladolid,<sup>3,4,9</sup> Hua Sun,<sup>10</sup> Miguel A. Cruz,<sup>3,9</sup> Bernhard Hube,<sup>11,12</sup> Julian R. Naglik,<sup>13</sup> Amber U. Luong,<sup>10</sup> Farrah Kheradmand,<sup>1,3,7,9</sup> and David B. Corry,<sup>1,3,7,9,15,\*</sup>

## Resumen

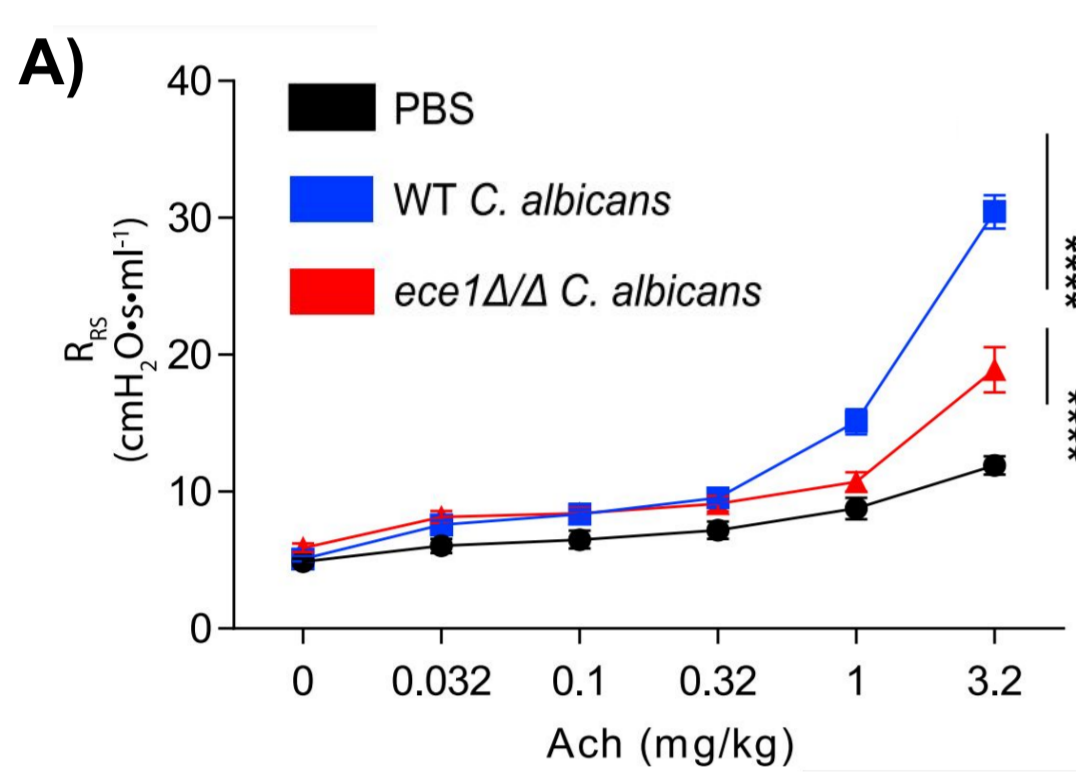
La infección fúngica de las vías respiratorias es una causa importante de enfermedades alérgicas respiratorias, como el asma. Sin embargo, no se conocen bien los mecanismos por los que los hongos desencadenan reacciones asmáticas. En este trabajo, se determinó cómo *Candida albicans* induce respuestas alérgicas dependientes de células Th2 y Th17 mediante la activación de las plaquetas por la toxina peptídica candidalislina (CL). Esta activación se produjo tras la interacción de la toxina con el receptor plaquetario GP1b $\alpha$ , lo que provocó la liberación de Dickkopf-1 (Dkk-1), el cual impulsó las respuestas de células Th2 y Th17. Esta respuesta inmunitaria se correlacionó con una reducción de la carga fúngica pulmonar. Al mismo tiempo, las plaquetas impidieron la hemorragia pulmonar letal resultante de la invasión pulmonar fúngica. Por lo tanto, además de su papel en la hemostasia, las plaquetas ofrecen protección frente a *C. albicans* a través de una vía antifúngica mediada por GP1b $\alpha$  y Dkk-1, que promueve respuestas inmunitarias Th2 y Th17.



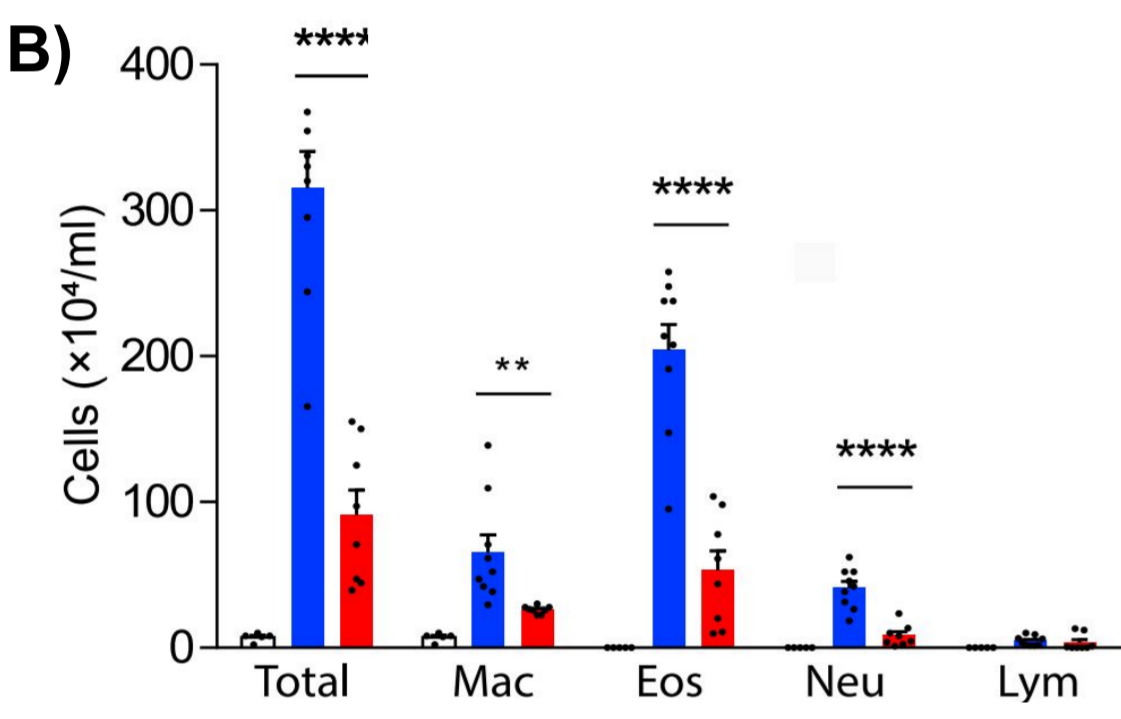
## Resultados

### 1. La toxina candidalislina desencadena la enfermedad alérgica de las vías respiratorias

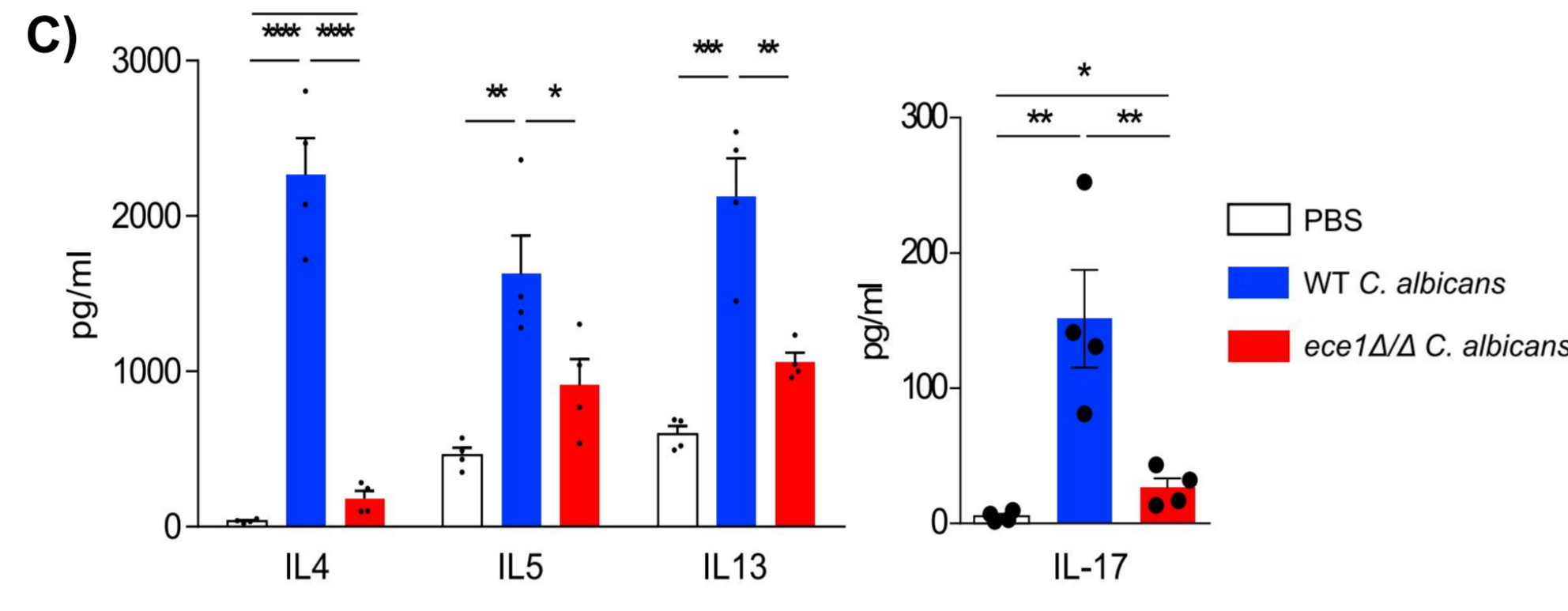
La infección de *C. albicans* sin toxina produjo una respuesta disminuida respecto a la cepa WT



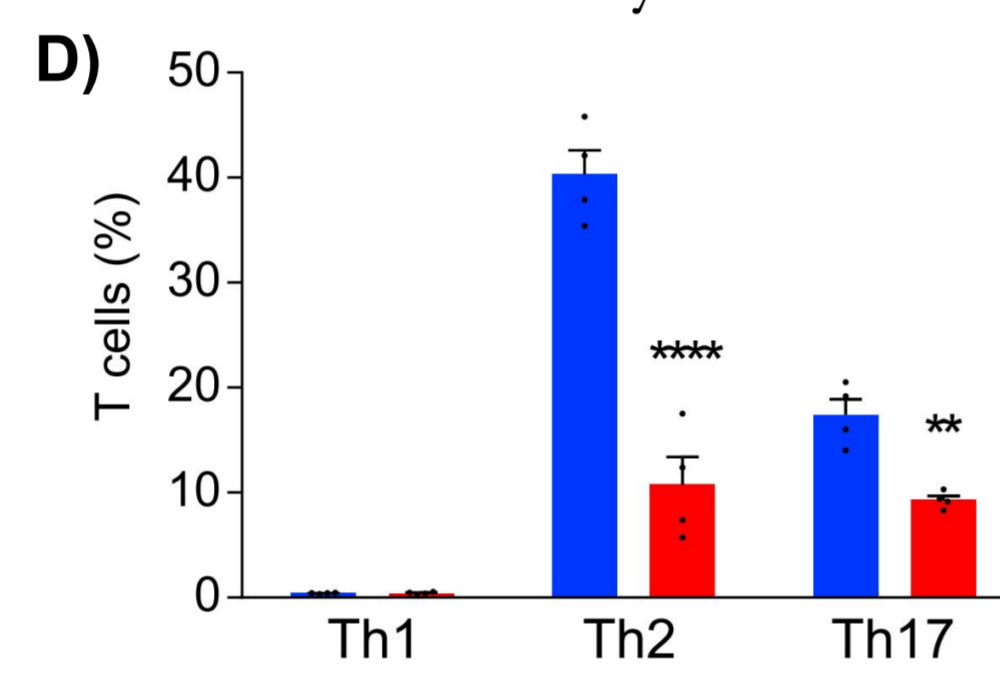
La infección con *C. albicans* sin toxina redujo la celularidad en el líquido de lavado broncoalveolar



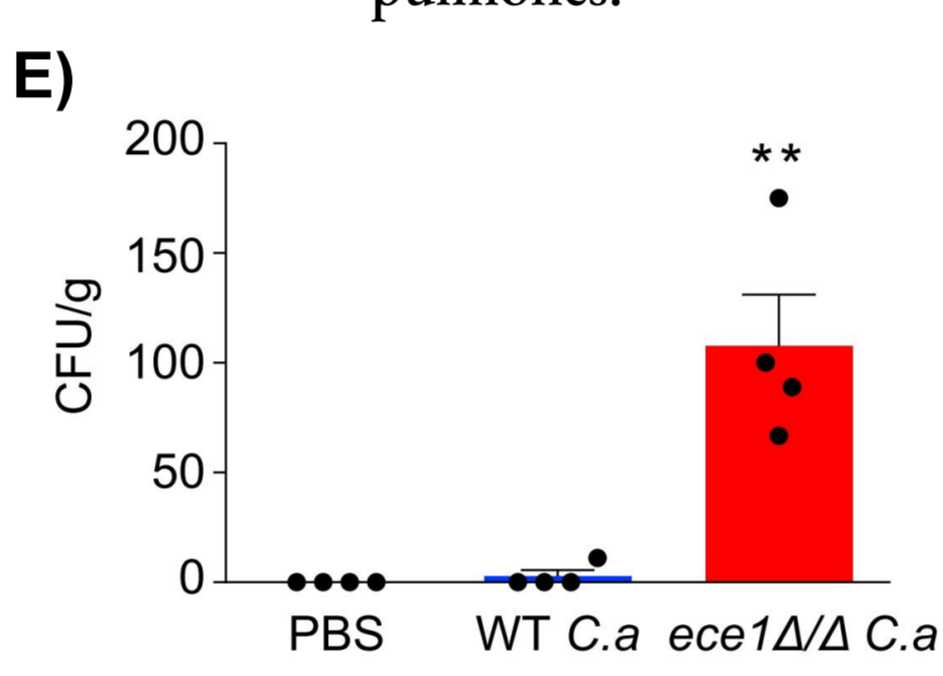
La infección de *C. albicans* sin toxina produjo una reducción de citoquinas tipo 2 e IL-17



Durante la infección de *C. albicans* sin toxina hay una disminución de células Th2 y Th17

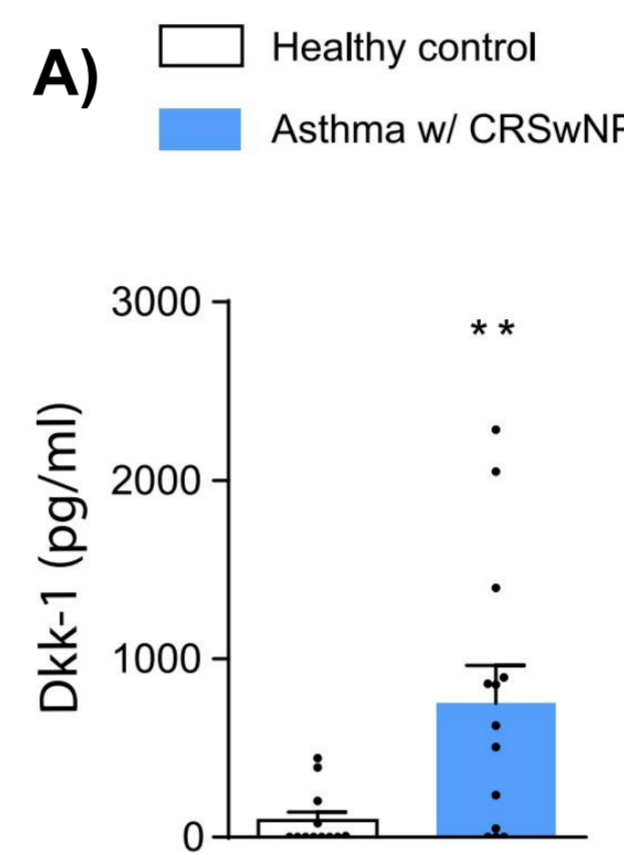


La falta de candidalislina en *C. albicans* compromete su eliminación de los pulmones.

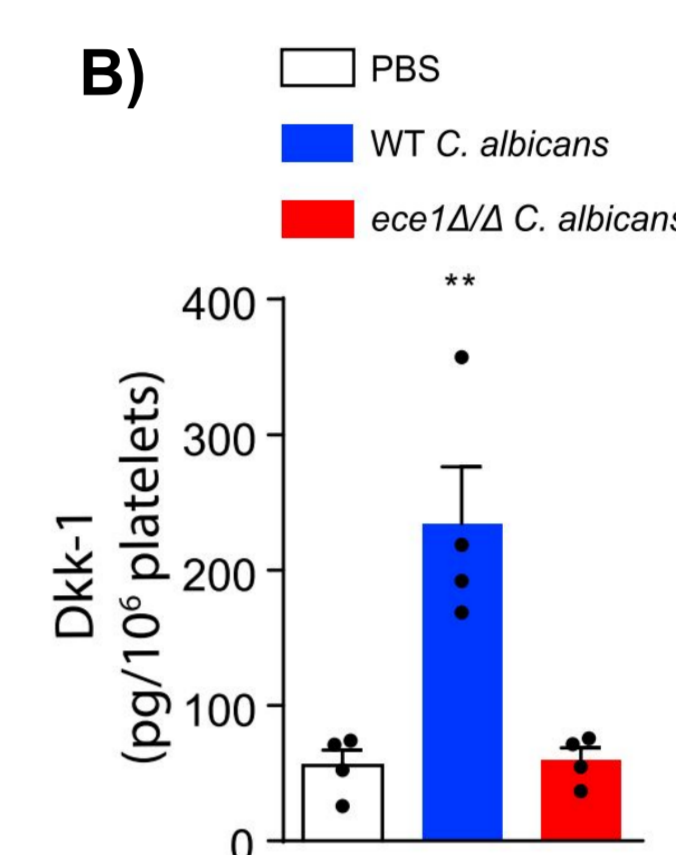


### 2. C. albicans activa las plaquetas, provocando la secreción de Dkk-1

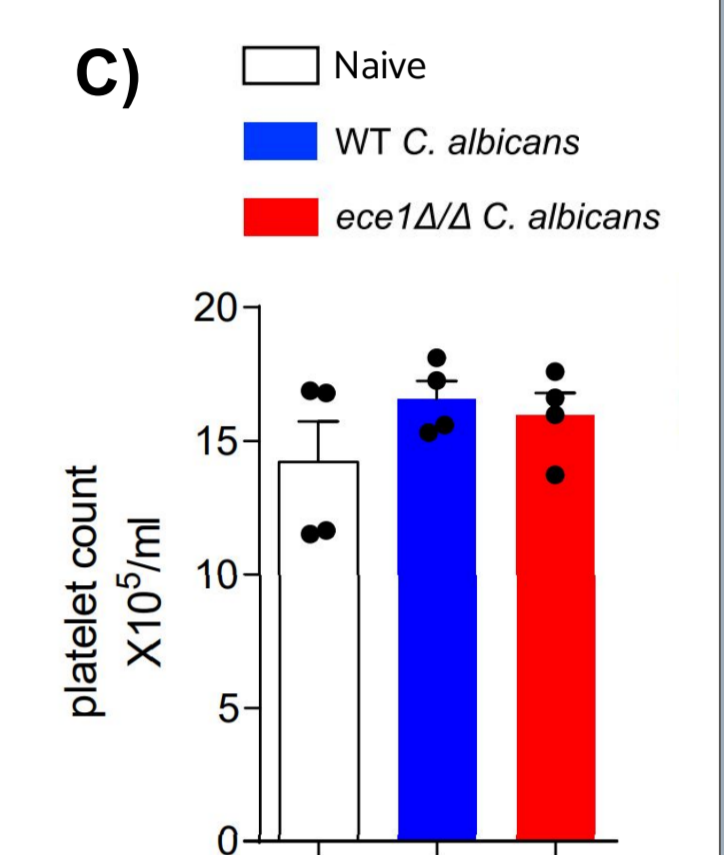
El Dkk-1 está aumentado en el plasma de pacientes con asma



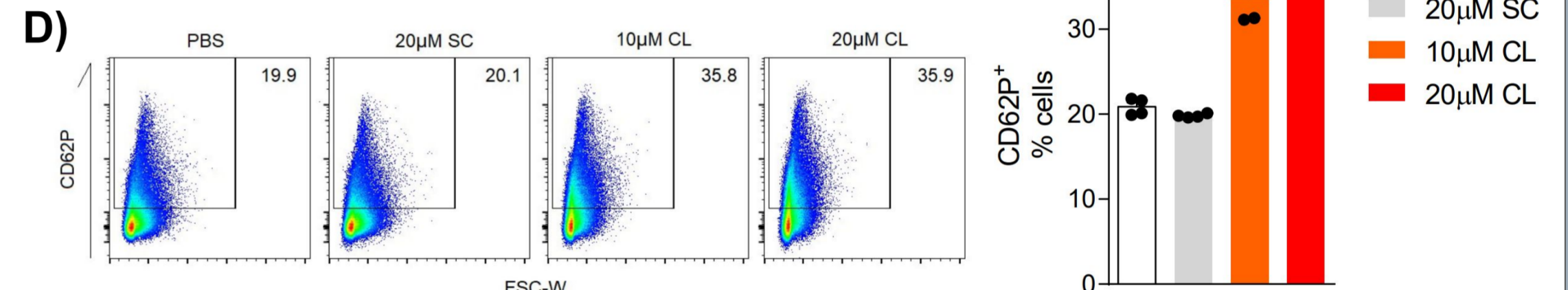
Las plaquetas secretan Dkk-1. La secreción de este factor fue menor en la infección de C. albicans sin toxina



El nº de plaquetas no se vio alterado tras la infección

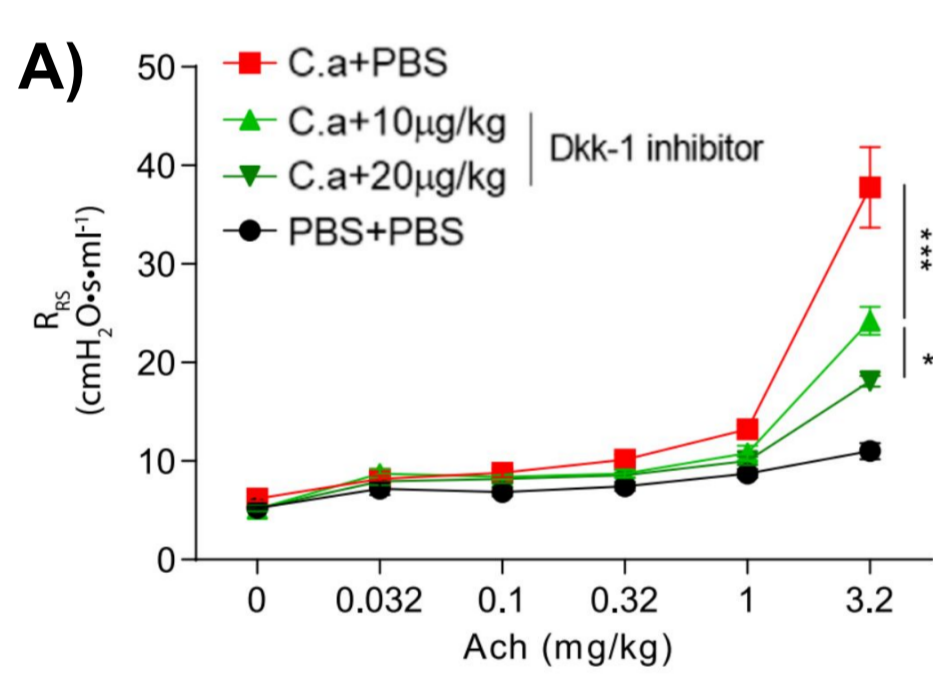


La candidalislina indujo la activación plaquetaria, evidenciada por la expresión del marcador CD62P

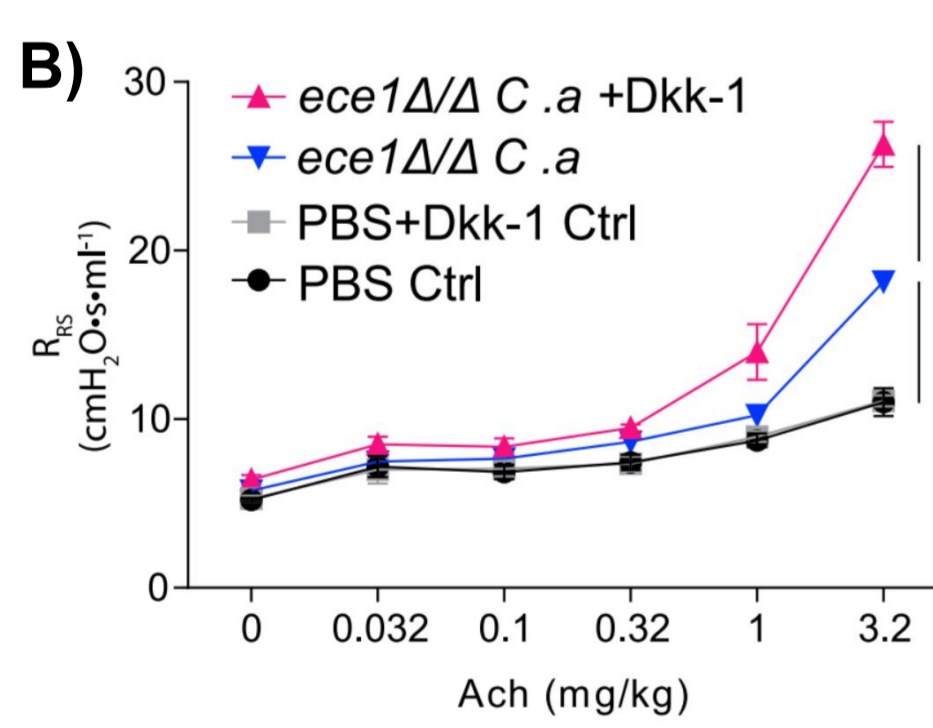


### 3. Dkk-1 impulsa las respuestas de células Th2 y Th17 dependientes de C. albicans

Hiperreactividad de las vías respiratorias

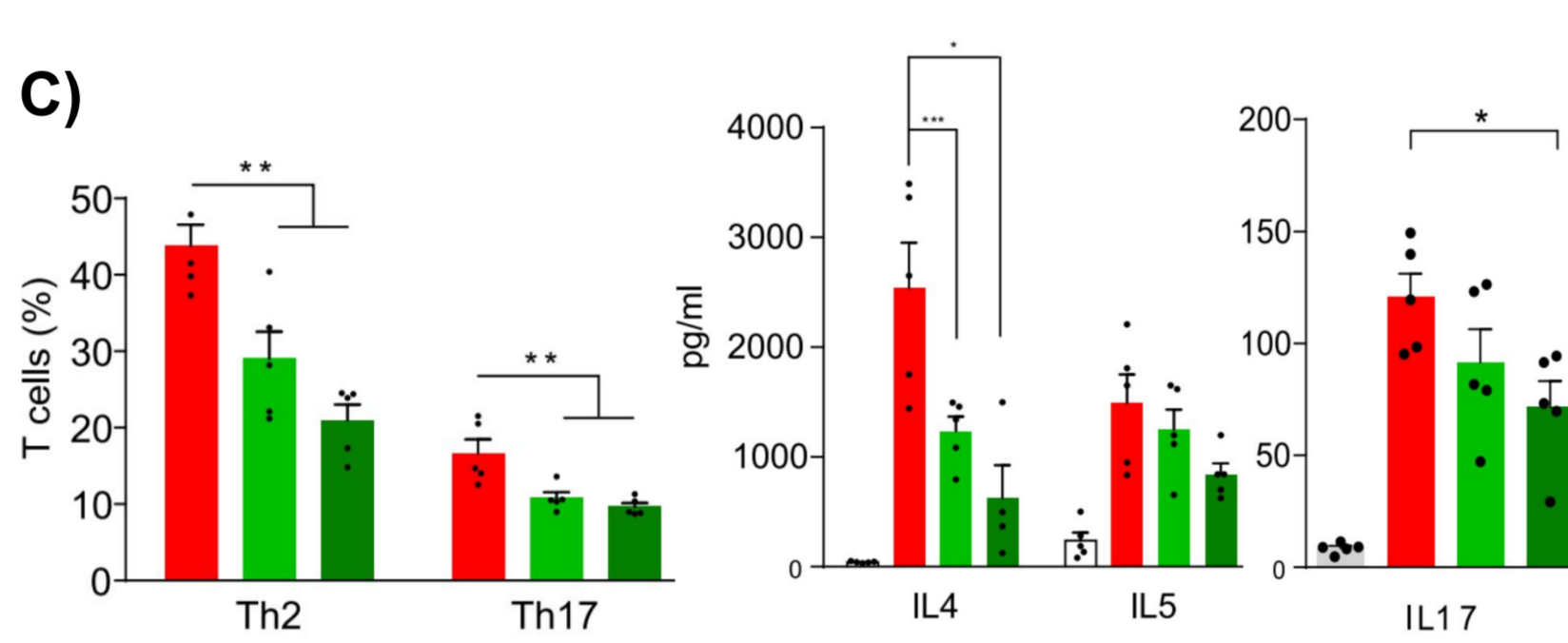


La inhibición de Dkk-1 redujo la respuesta frente a C. albicans

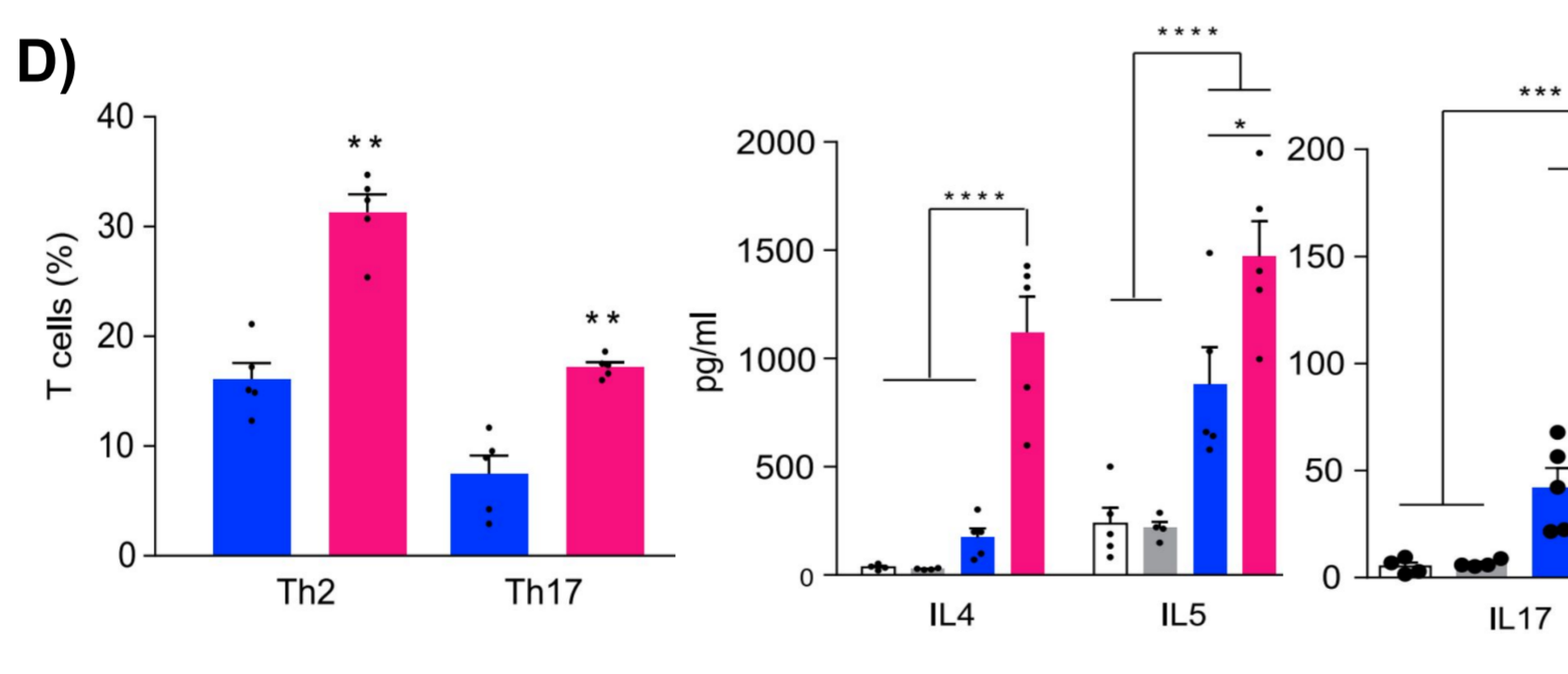


La adición de Dkk-1 exógeno aumentó la respuesta frente a C. albicans sin CL

Número y respuesta de células Th2 y Th17

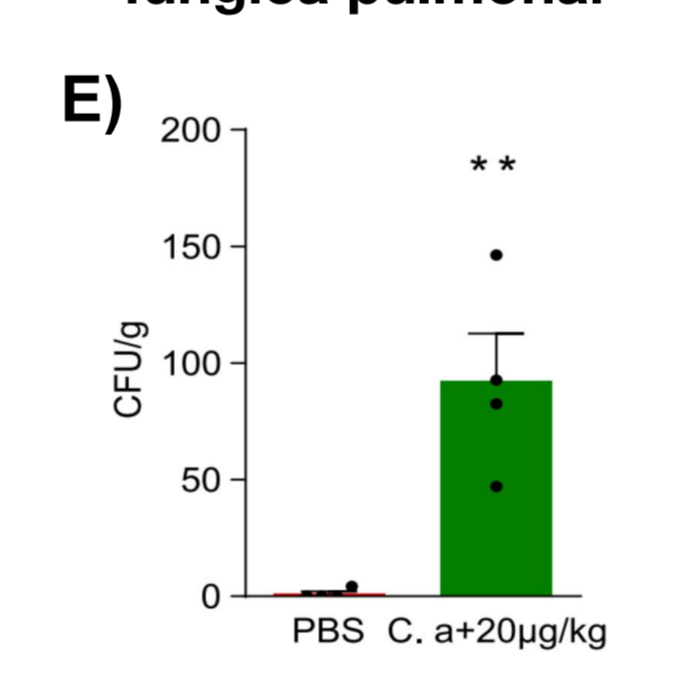


La inhibición de Dkk-1 redujo el nº de células Th2 y Th17 y su secreción de IL, respecto a la infección por C. albicans WT

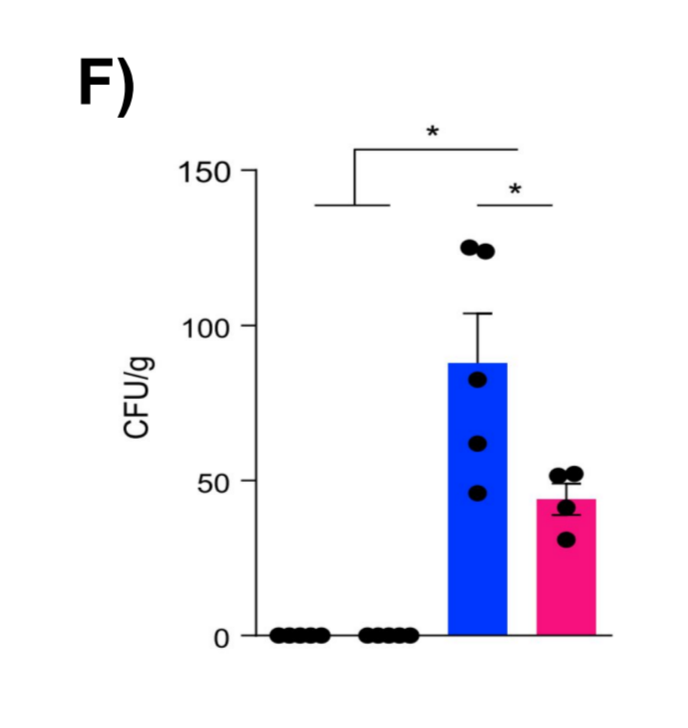


La adición de Dkk-1 exógeno aumentó el nº de células Th2 y Th17 y su secreción de IL

Eliminación de la carga fúngica pulmonar

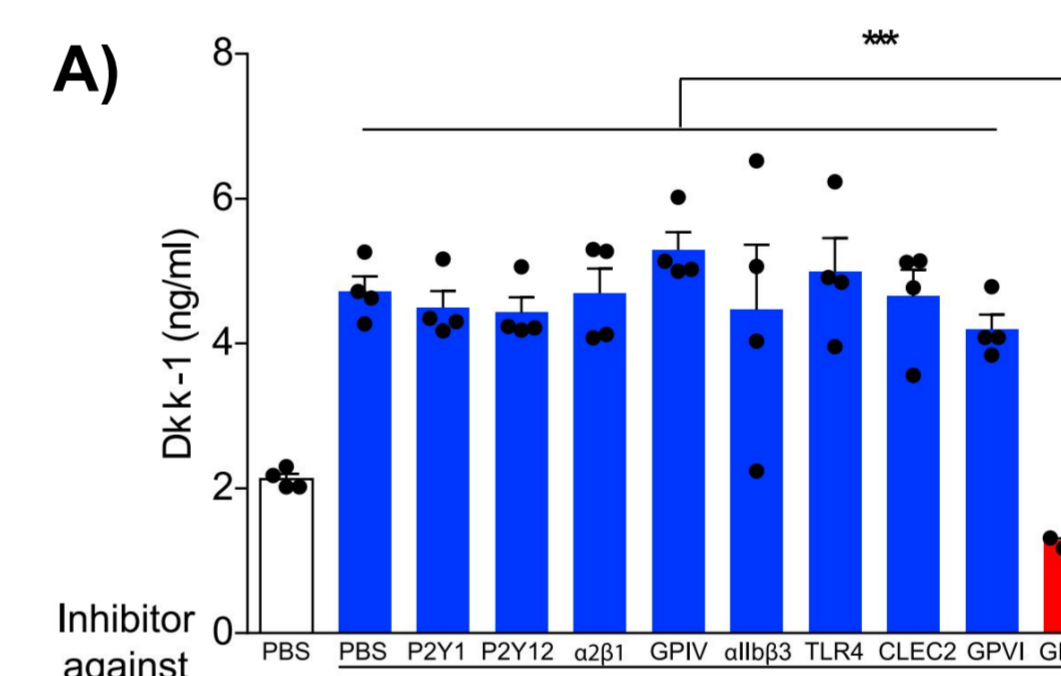


La inhibición de Dkk-1 impidió la eliminación de C. albicans



Añadir Dkk-1 exógeno reduce la carga fúngica

### 4. La liberación de Dkk-1 está mediada por la interacción de candidalislina con GP1bα

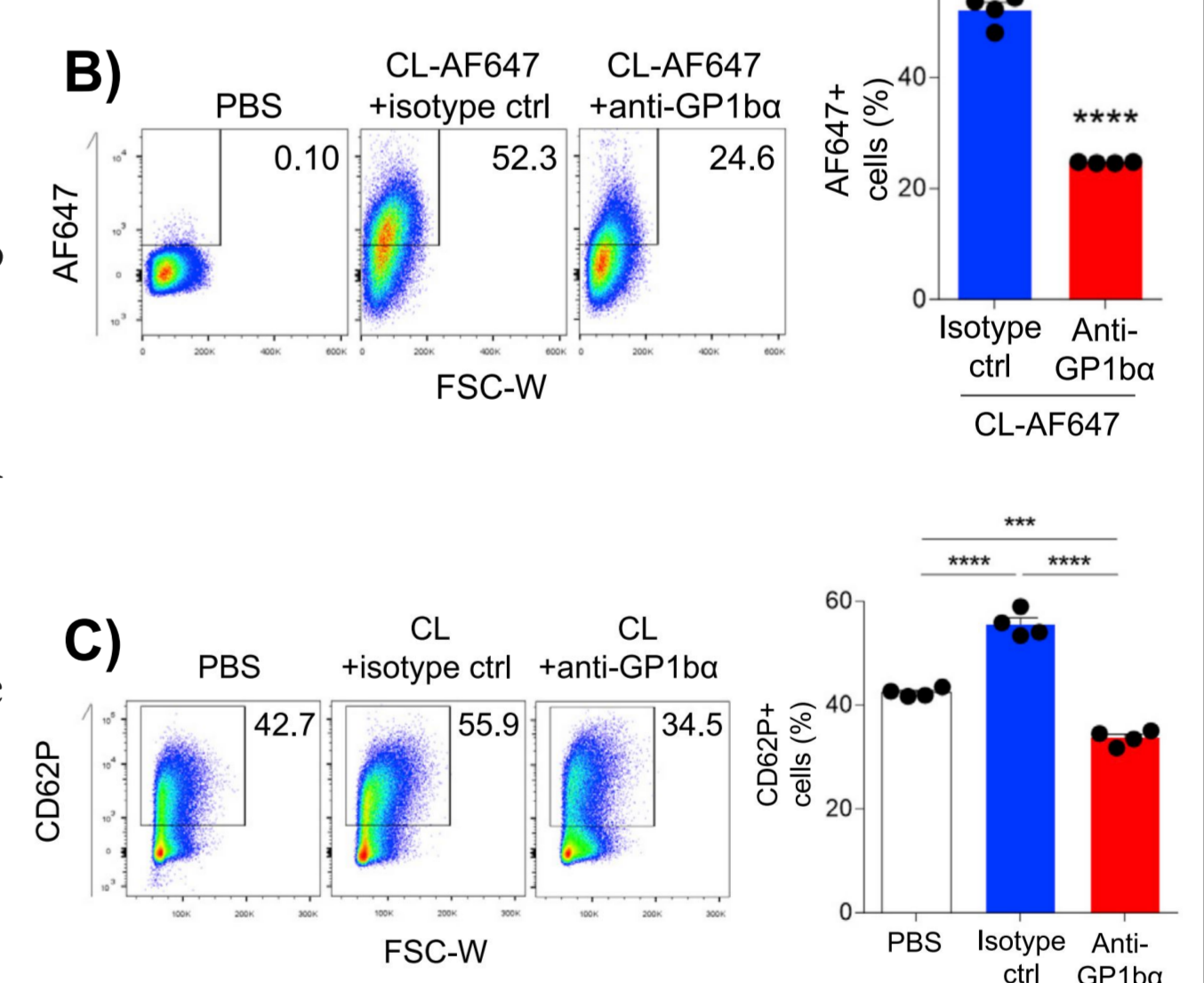


El bloqueo de GP1b $\alpha$  inhibió la liberación de Dkk-1 dependiente de candidalislina

El bloqueo de GP1b $\alpha$  mediante un anticuerpo anti-GP1b $\alpha$ :

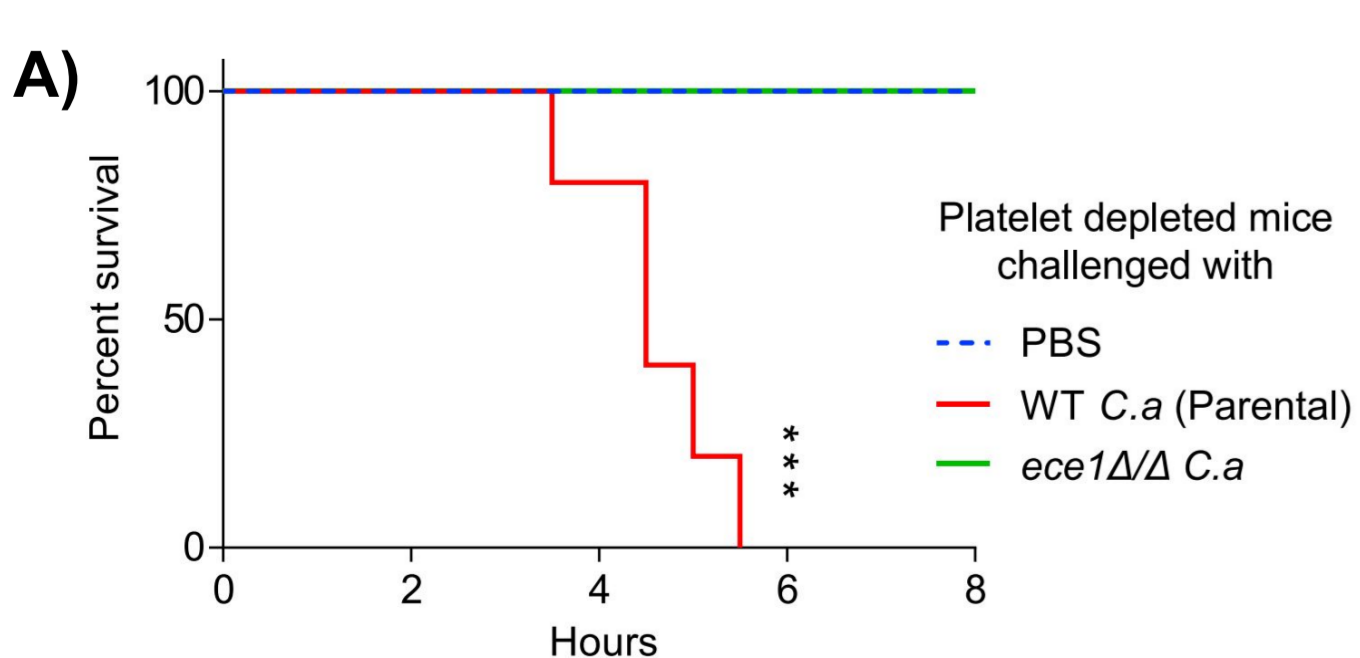
(B) redujo la interacción entre CL y las plaquetas

(C) redujo la activación de las plaquetas

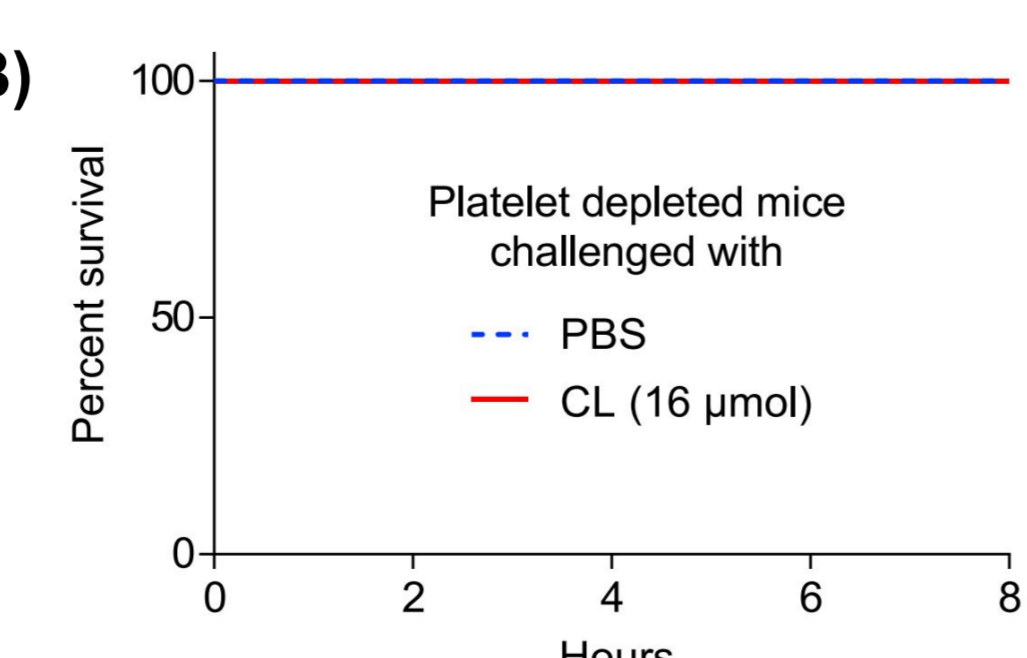


### 5. Importancia del papel hemostático de las plaquetas durante la micosis en las vías respiratorias

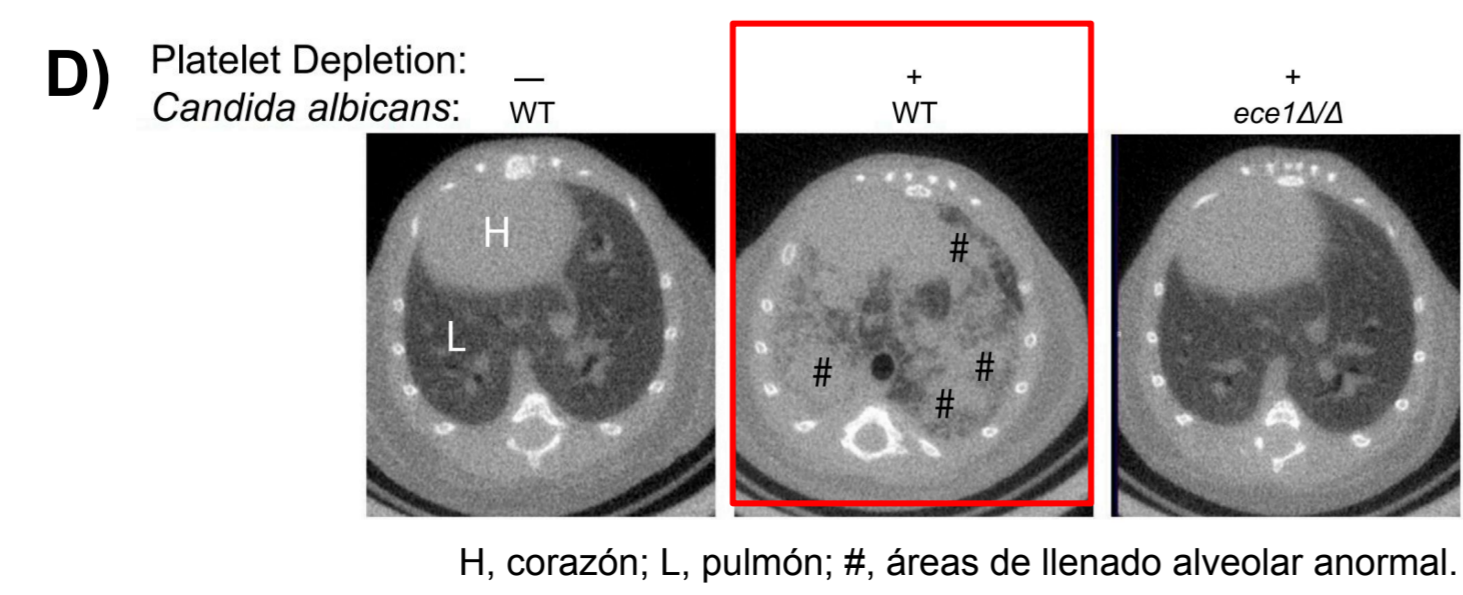
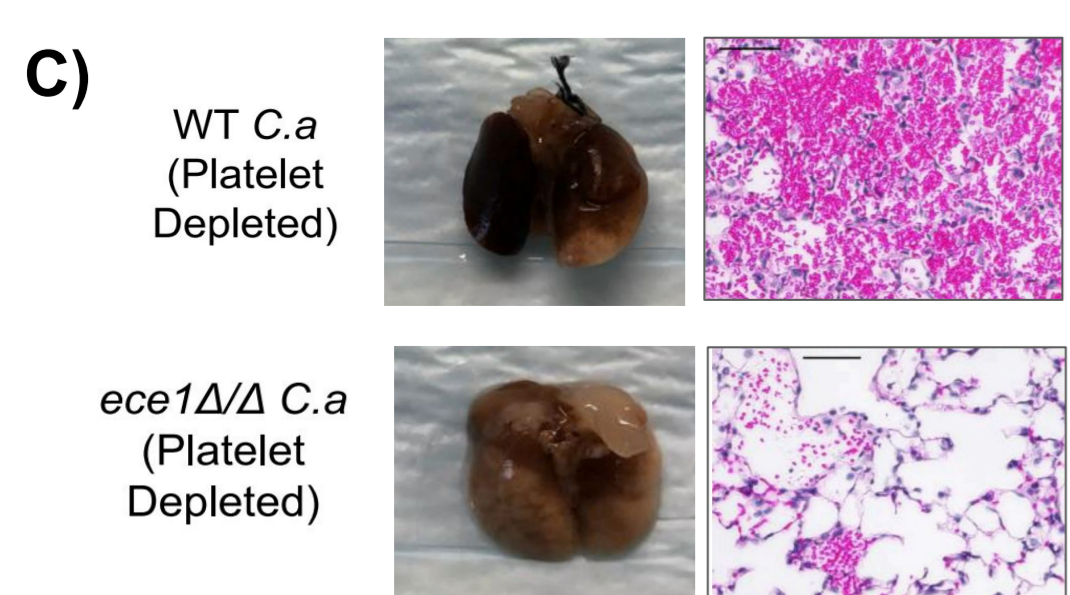
*C. albicans* sin toxina no causó enfermedad aparente en ratones sin plaquetas mientras que el WT fue letal



La candidalislina recombinante por sí sola no indujo muerte en ratones sin plaquetas



El examen de los animales fallecidos reveló una hemorragia pulmonar que afectaba la mayor parte del pulmón.



## Conclusiones

- *Candida albicans* impulsa las respuestas Th2 y Th17 a través de la candidalislina
- La candidalislina envía señales a través del receptor GP1b $\alpha$  expresado en plaquetas para promover la liberación de Dkk-1
- El Dkk-1 derivado de plaquetas impulsa las respuestas Th2 y Th17 y la enfermedad alérgica de las vías respiratorias
- Las respuestas Th2 y Th17 y la hemostasia mediadas por plaquetas, protegen frente a *C. albicans*

## Referencias

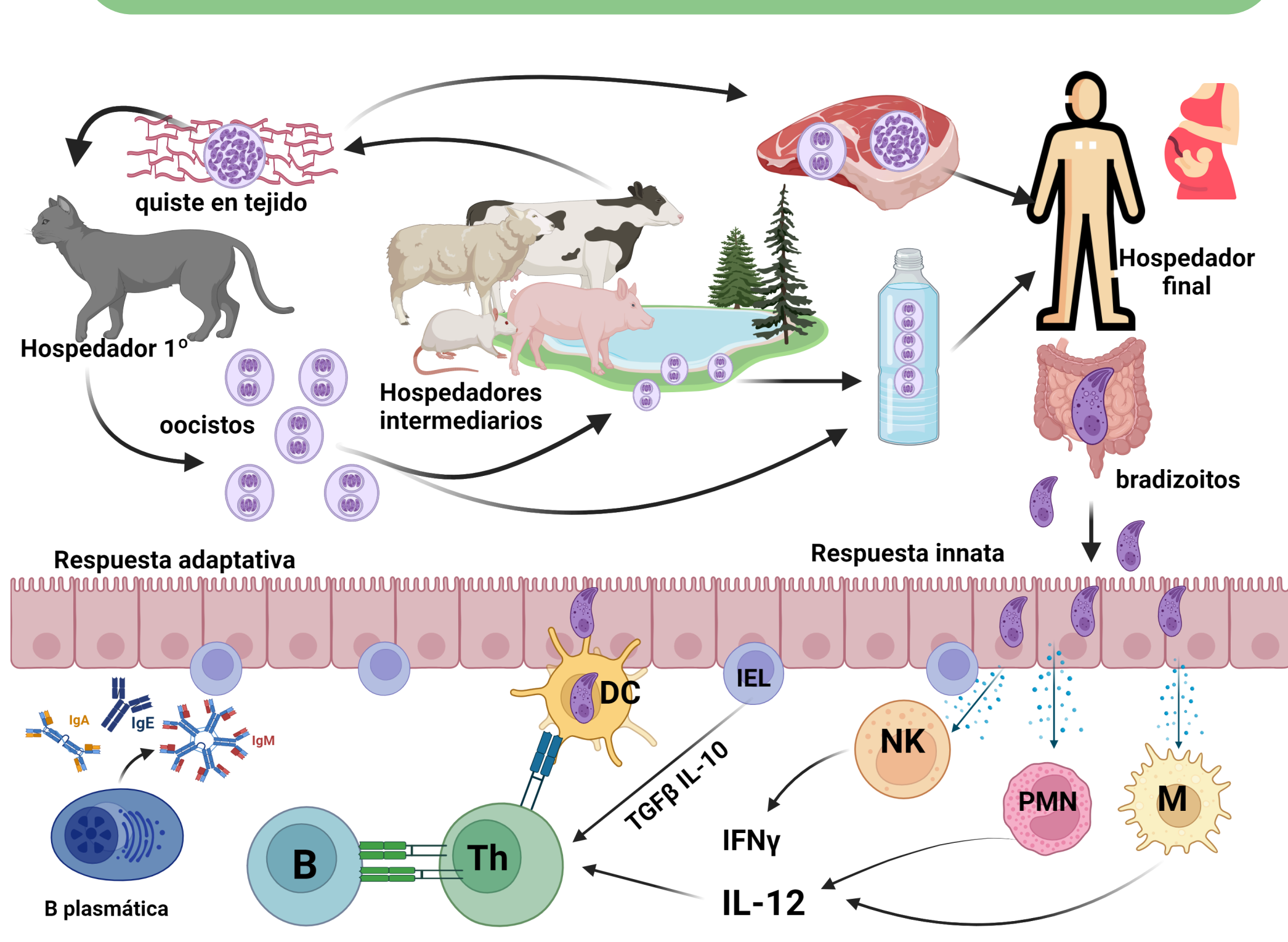
Wu, Y., Zeng, Z., Guo, Y., Song, L., Weatherhead, J. E., Huang, X., Zeng, Y., Bimler, L., Chang, C. Y., Knight, J. M., Valladolid, C., Sun, H., Cruz, M. A., Hube, B., Naglik, J. R., Luong, A. U., Kheradmand, F., & Corry, D. B. (2021). *Candida albicans* elicits protective allergic responses via platelet mediated T helper 2 and T helper 17 cell polarization. *Immunity*, 54(11), 2595–2610.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.009>

# Apoptosis, Autofagia y procesos inflamatorios en células infectadas por *Toxoplasma gondii*

Ehsan Ahmadpour<sup>1,2</sup>, Farhad Babaie<sup>3,4</sup>, Tohid Kazemi<sup>5</sup>, Sirous Mehrani Moghaddam<sup>2</sup>, Ata Moghimi<sup>1</sup>, Ramin Hosseinzadeh<sup>6</sup>, Veeranoot Nissapatorn<sup>7</sup> and Abdol Sattar Pagheh<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> Drug Applied Research Center, <sup>2</sup> Infectious and Tropical Diseases Research Center, <sup>3</sup> Department of Immunology and Genetic, <sup>4</sup> Cellular and Molecular Research Center, <sup>5</sup> Immunology Research Center, <sup>6</sup> Department of Medical Immunology, <sup>7</sup> School of Allied Health Sciences, <sup>8</sup> Infectious Diseases Research Center.

## Introducción



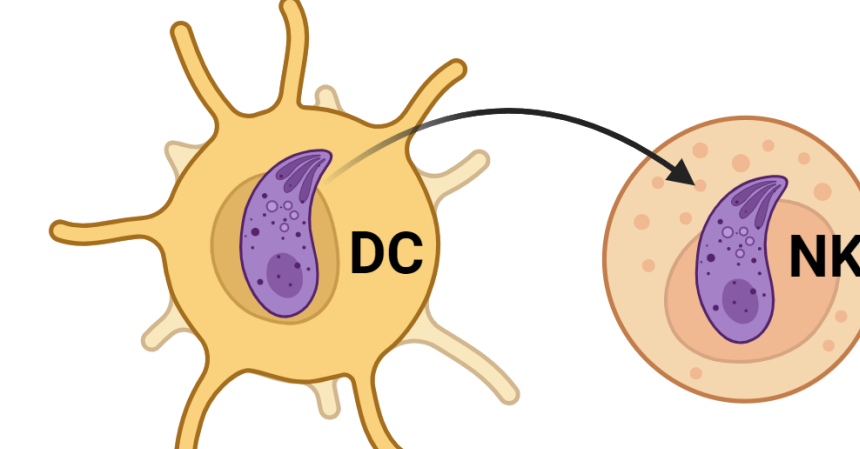
## Principales linajes de *T.gondii*

**Figura 1. Ciclo de vida y respuesta inmune contra *Toxoplasma gondii*.** A: *Toxoplasma gondii* se presenta como un quiste en el tejido del hospedador primario (gatos). *T. gondii* llega al hospedador final (humanos y fetos) por ingestión, pudiendo haber dejado hospedadores intermediarios. Estadios del patógeno: Oocistos y bradizoitos. Ante la infección por *T. gondii* se desencadena, en primera instancia, la respuesta inmune primaria, y posteriormente, la respuesta inmune adaptativa. B: Los 3 linajes de *Toxoplasma gondii* presentan diferente virulencia. Figura creada con Biorender.

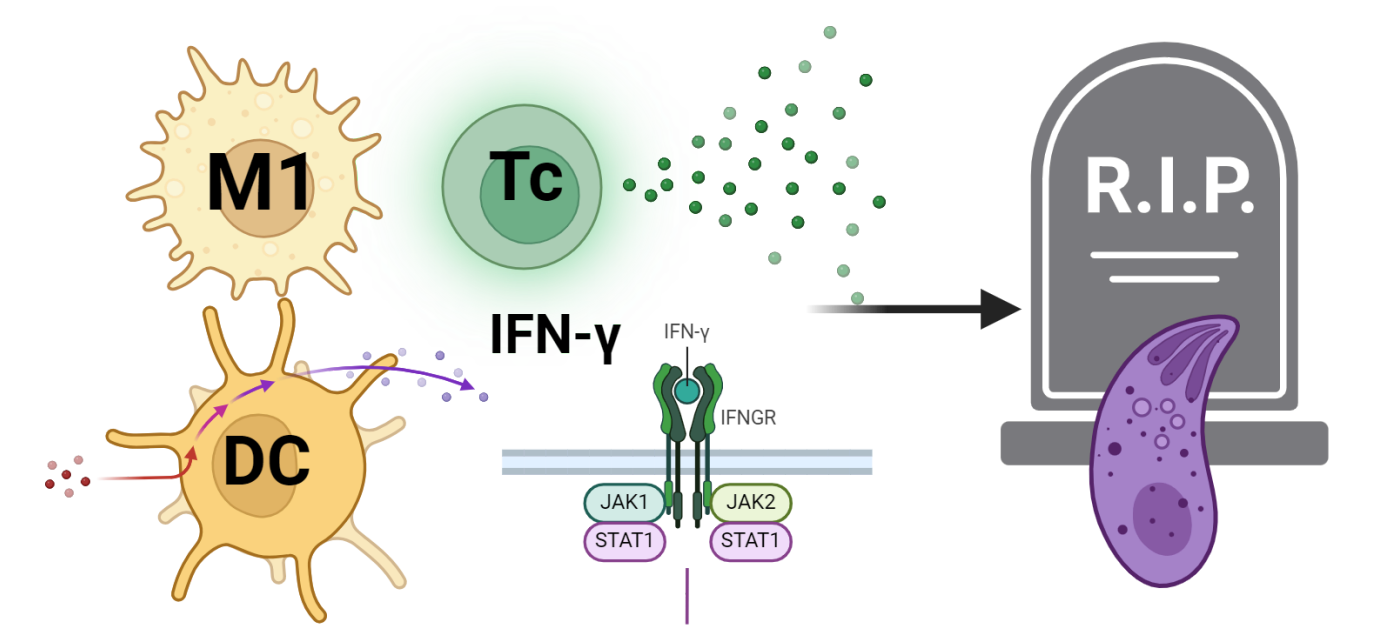
**Objetivo:** Analizar la interacción *Toxoplasma gondii*-célula hospedadora en cuanto a cambios en:

- APOPTOSIS
- NECROSIS
- AUTOFAGIA
- INFLAMACIÓN

## Evisión del sistema inmune



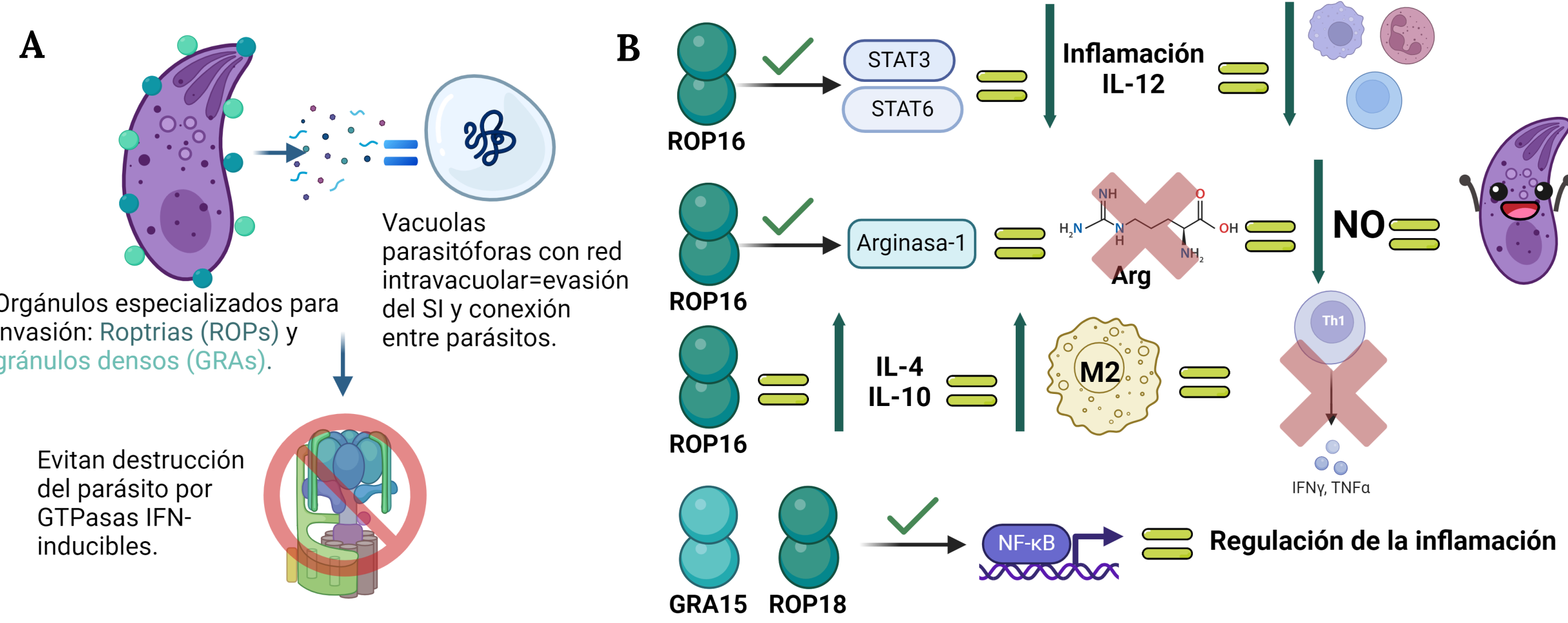
## Respuesta inmune vs *T.gondii*



**Figura 2. Mecanismos de evasión de toxoplasma.** El parásito evade el sistema inmune en primera instancia ocultándose en el interior de células NK. Para detener la infección por *T. gondii* resultan esenciales los macrófagos proinflamatorios (M1), las DCs, los linfocitos T citotóxicos y la secreción de IFN- $\gamma$  por las GTPasas inducibles. Figura creada con Biorender.

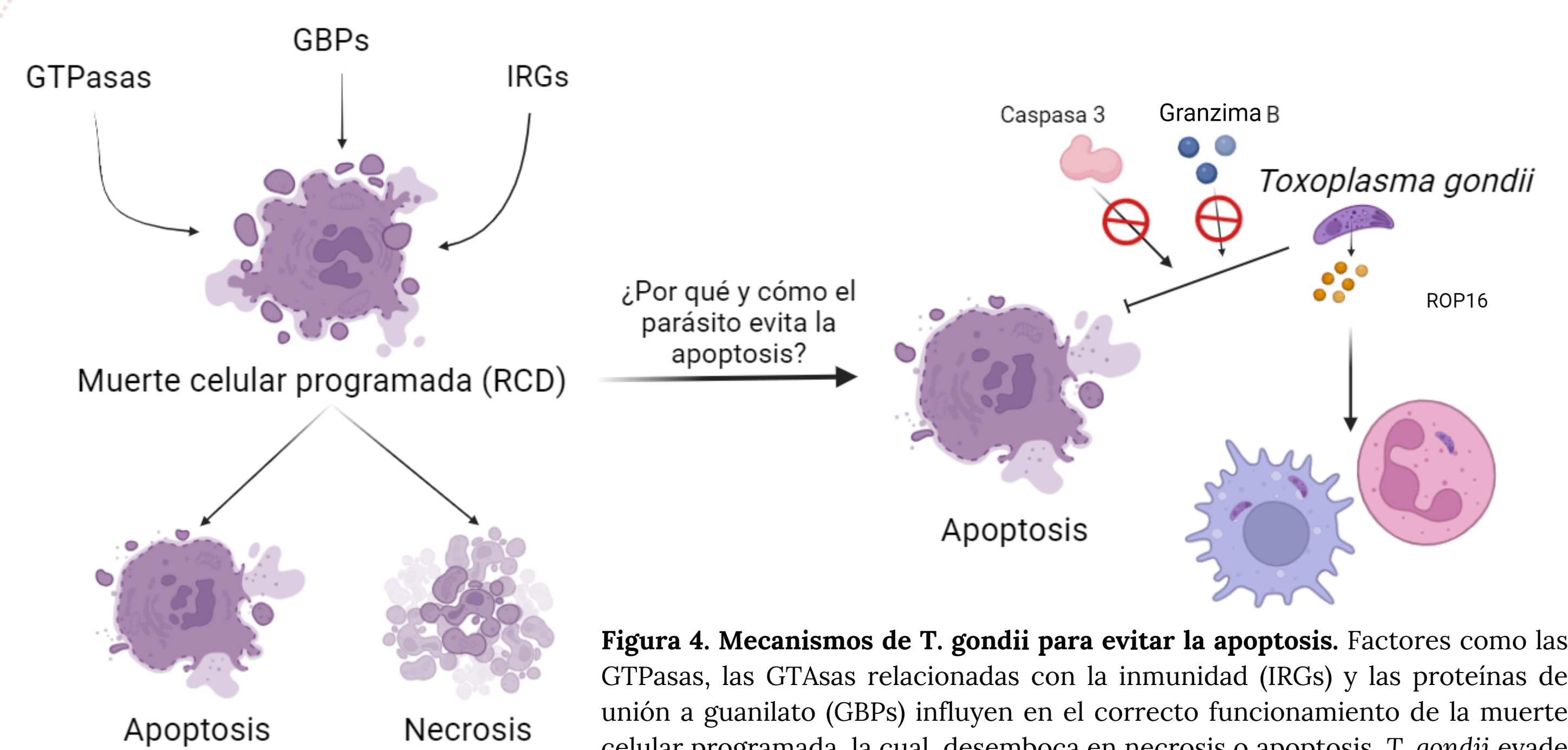
## RESULTADOS

### Interacción de *T. gondii* con la señalización de células inmunes



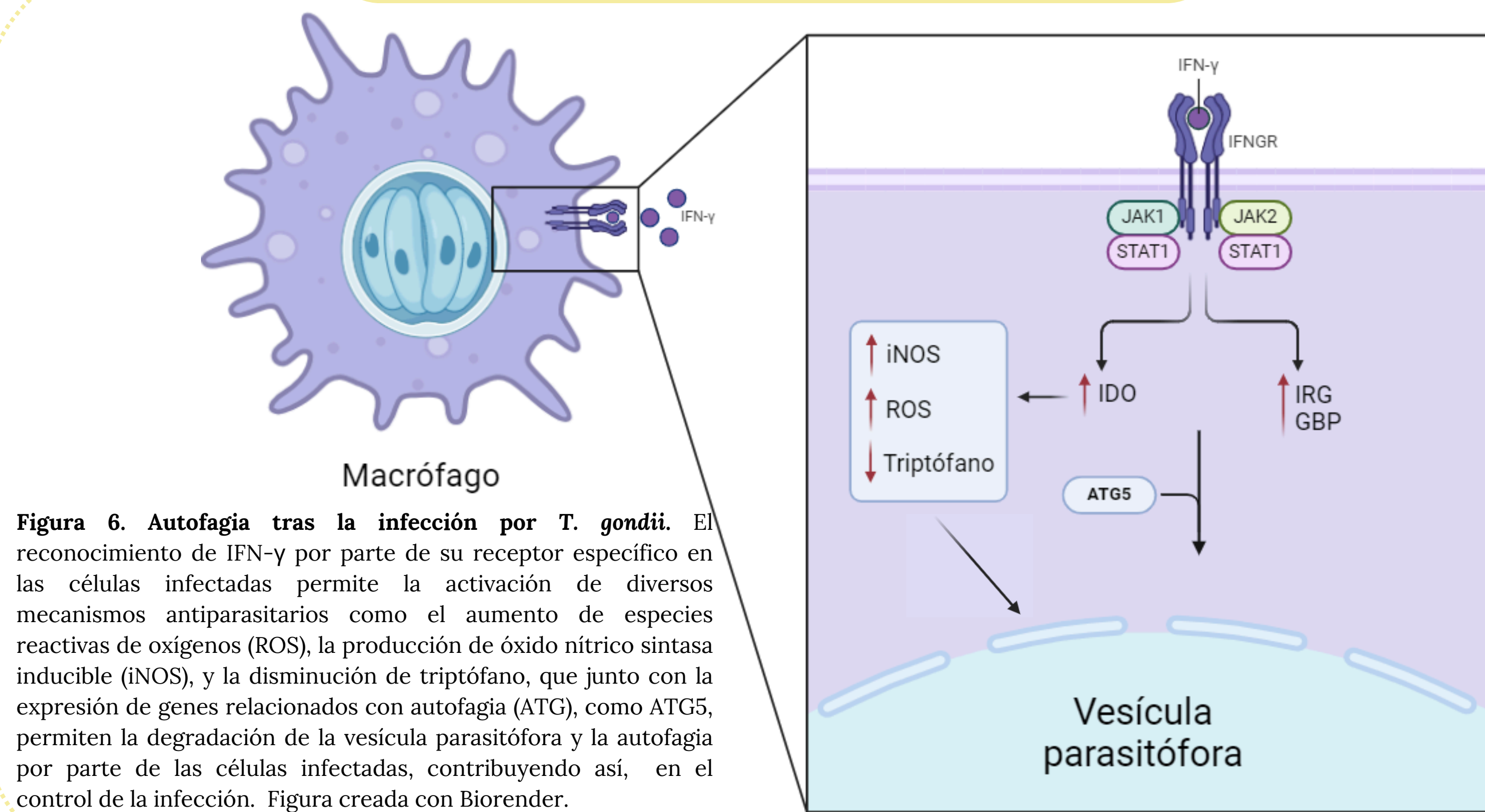
**Figura 3. Implicación de *Toxoplasma gondii* en la señalización inmune.** A: *T. gondii* presenta orgánulos especializados en la invasión (vacuolas parasitoforas), que le permiten la evasión del sistema inmune (evitan su destrucción por GTPasas inducibles). B: Las vesículas contienen ROP16 que disminuye la inflamación, impiden la destrucción de *T. gondii*, promueve la diferenciación de macrófagos a M2 y disminuye la producción de IFN- $\gamma$ . Además, GRA15 y ROP18 regulan la inflamación. Figura creada con Biorender.

### Muerte celular regulada (RDC) e infección por *T. gondii*



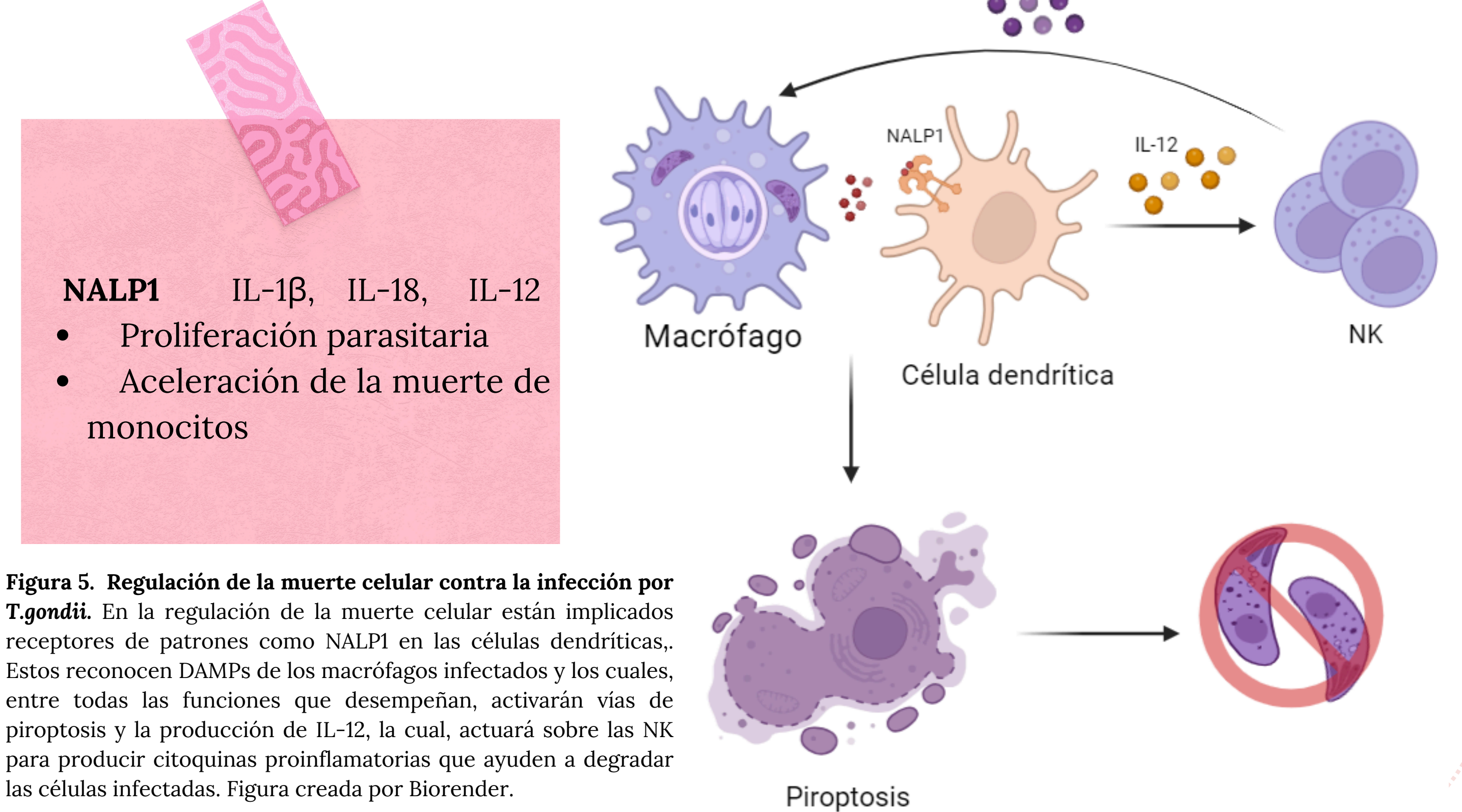
**Figura 4. Mecanismos de *T. gondii* para evitar la apoptosis.** Factores como las GTPasas, las GTPasas relacionadas con la inmunidad (IRGs) y las proteínas de unión a guanilato (GBPs) influyen en el correcto funcionamiento de la muerte celular programada, la cual, desemboca en necrosis o apoptosis. *T. gondii* evade la apoptosis por varios mecanismos de inhibición de las Caspasas 3 y granzima B y con la secreción de moléculas como ROP16 que se adhieren a la vacuola parasitofora impidiendo su degradación. Figura creada con Biorender.

### Autofagia en la infección por *T. gondii*



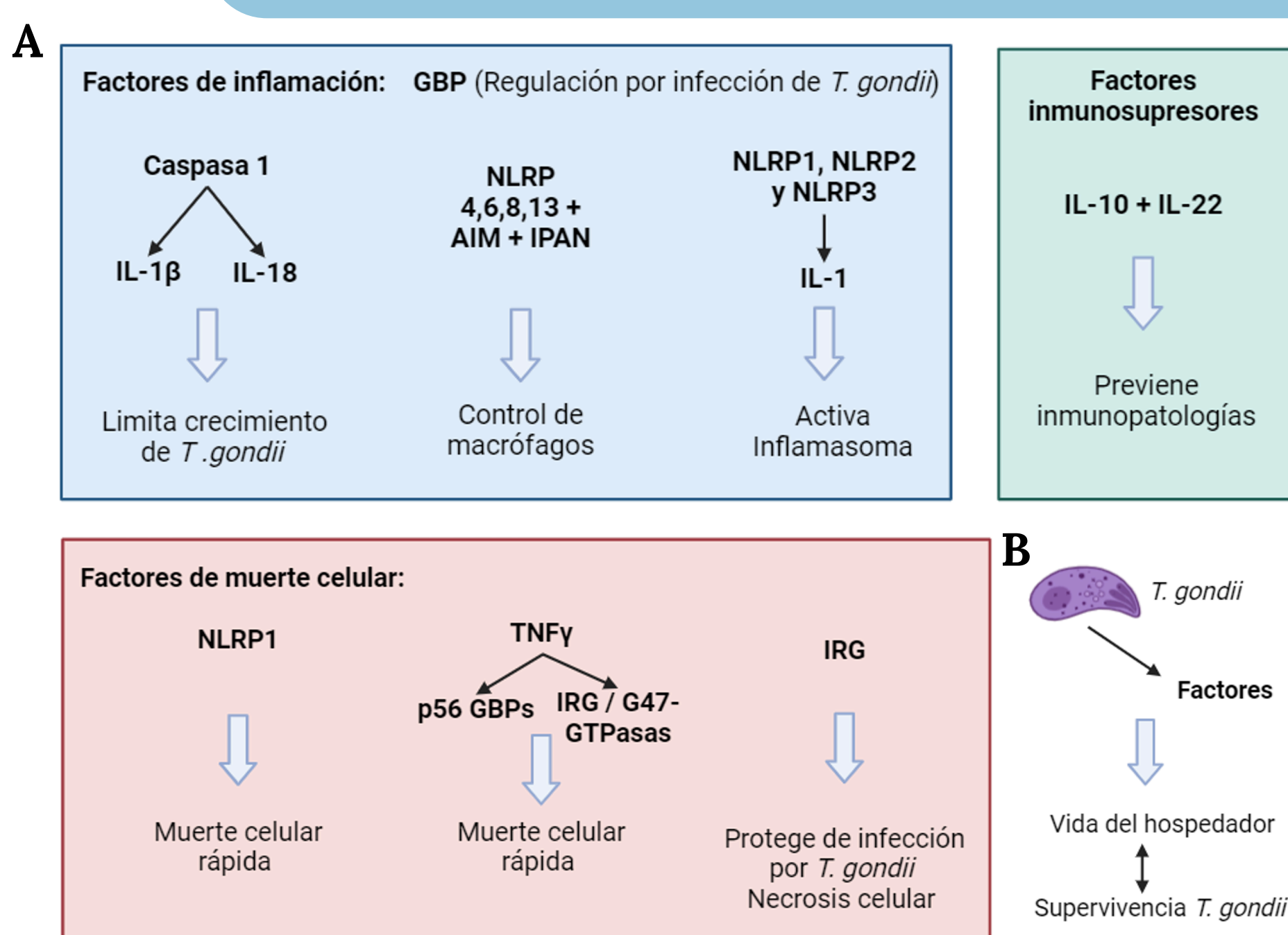
**Figura 6. Autofagia tras la infección por *T. gondii*.** El reconocimiento de IFN- $\gamma$  por parte de su receptor específico en las células infectadas permite la activación de diversos mecanismos antiparasitarios como el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), la producción de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), y la disminución de triptófano, que junto con la expresión de genes relacionados con autofagia (ATG), como ATG5, permiten la degradación de la vesícula parasitofora y la autofagia por parte de las células infectadas, contribuyendo así, en el control de la infección. Figura creada con Biorender.

### Rol de RDC en el control de la infección



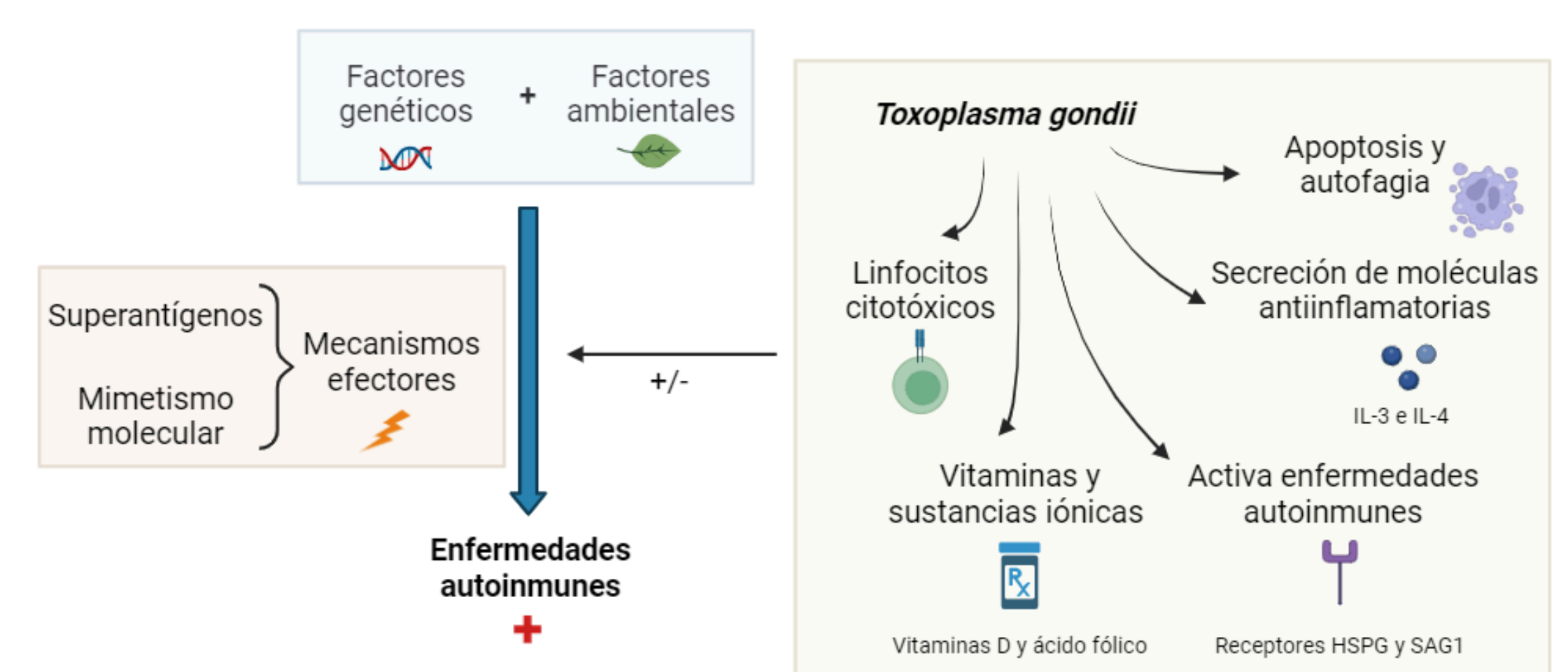
**Figura 5. Regulación de la muerte celular contra la infección por *T. gondii*.** En la regulación de la muerte celular están implicados receptores de patrones como NALP1 en las células dendríticas. Estos reconocen DAMPs de los macrófagos infectados y los cuales, entre todas las funciones que desempeñan, activarán vías de piroptosis y la producción de IL-12, la cual, actuará sobre las NK para producir citoquinas proinflamatorias que ayuden a degradar las células infectadas. Figura creada por Biorender.

### Factores asociados a inflamación en Toxoplasmosis



**Figura 7. Factores asociados a la toxoplasmosis.** A: La regulación de la inflamación se da por GBP. Los principales factores implicados en inflamación, inmunosupresión y muerte celular y sus efectos. B: *Toxoplasma gondii* modifica estos factores para mantener la vida del hospedador, mostrando la importancia que tiene esta para la supervivencia del patógeno. Figura creada con Biorender.

### Efecto de *T. gondii* en enfermedades autoinmunes



**Figura 8. Efecto de *T. gondii* en enfermedades autoinmunes.** Los factores genéticos y ambientales provocan las enfermedades autoinmunes, habiendo mecanismos efectores que favorecen su aparición. *Toxoplasma gondii* emplea mecanismos que pueden afectar de forma positiva o negativa sobre la aparición y los síntomas de estas enfermedades. Figura creada con Biorender.

## CONCLUSIONES

- *Toxoplasma gondii* emplea sus orgánulos secretorios y los mecanismos de muerte celular regulada para modular las funciones y la respuesta inmune de la célula infectada.
- *T. gondii* logra el equilibrio entre la respuesta de RDC y su evasión para conseguir su máxima diseminación en el organismo.
- La respuesta a *T. gondii* varía entre diferentes tipos celulares de la misma especie y entre especies, debido a la expresión diferencial de factores de inflamación.
- Los mecanismos de *T. gondii* para manipular los procesos de muerte celular son prometedores en la investigación para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con la autofagia y la regulación de la muerte celular.

## AGRADECIMIENTOS

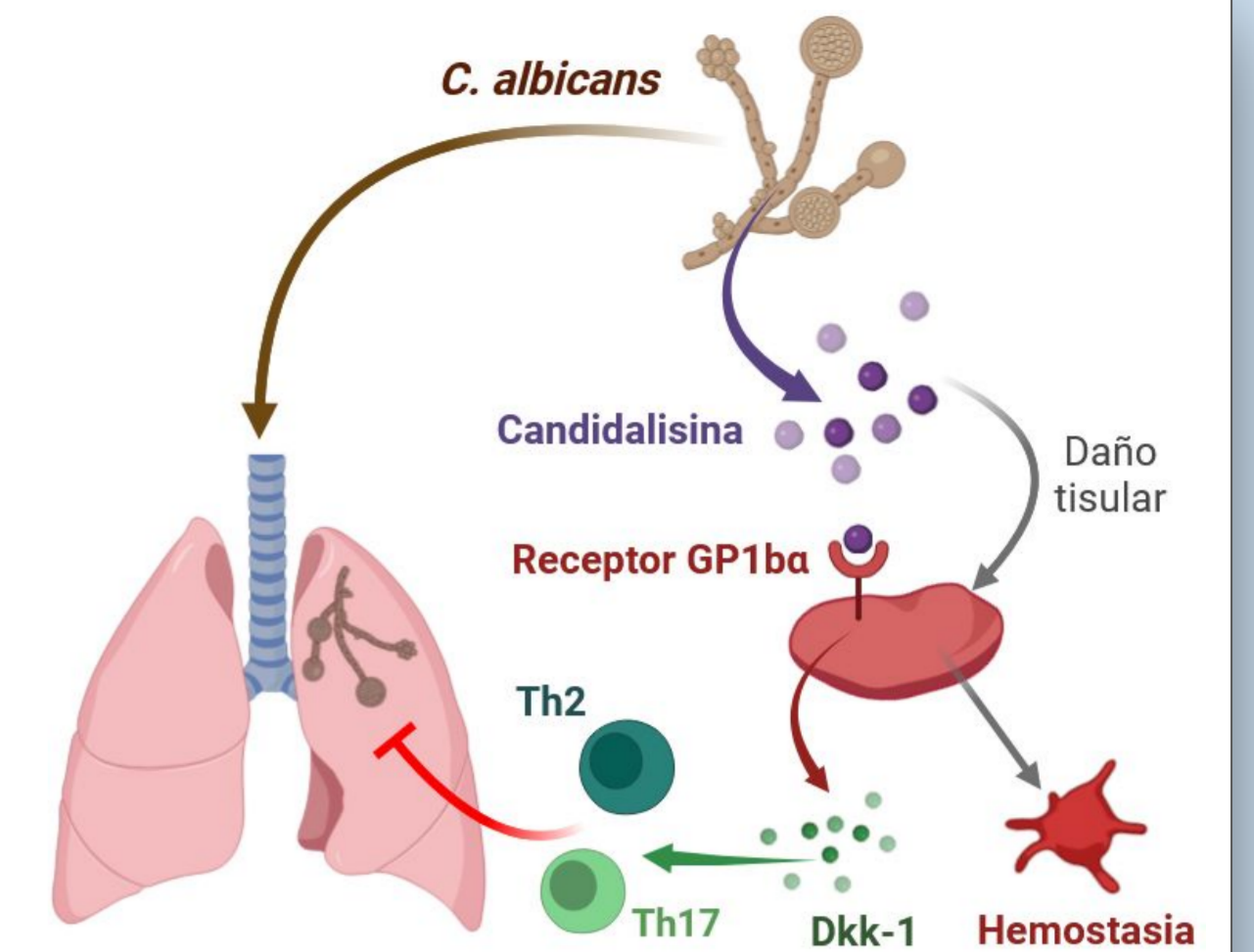


# Candida albicans desencadena respuestas alérgicas protectoras a través de la polarización de células Th2 y Th17 mediada por plaquetas

Yifan Wu,<sup>1,14</sup> Zhimin Zeng,<sup>2,14</sup> Yubiao Guo,<sup>2</sup> Lizhen Song,<sup>3</sup> Jill E. Weatherhead,<sup>3,5,8</sup> Xinyan Huang,<sup>2,3</sup> Yuying Zeng,<sup>2</sup> Lynn Bimler,<sup>1,8</sup> Cheng-Yen Chang,<sup>3,6</sup> John M. Knight,<sup>1,7</sup> Christian Valladolid,<sup>3,4,9</sup> Hua Sun,<sup>10</sup> Miguel A. Cruz,<sup>3,9</sup> Bernhard Hube,<sup>11,12</sup> Julian R. Naglik,<sup>13</sup> Amber U. Luong,<sup>10</sup> Farrah Kheradmand,<sup>1,3,7,9</sup> and David B. Corry,<sup>1,3,7,9,15,\*</sup>

## Resumen

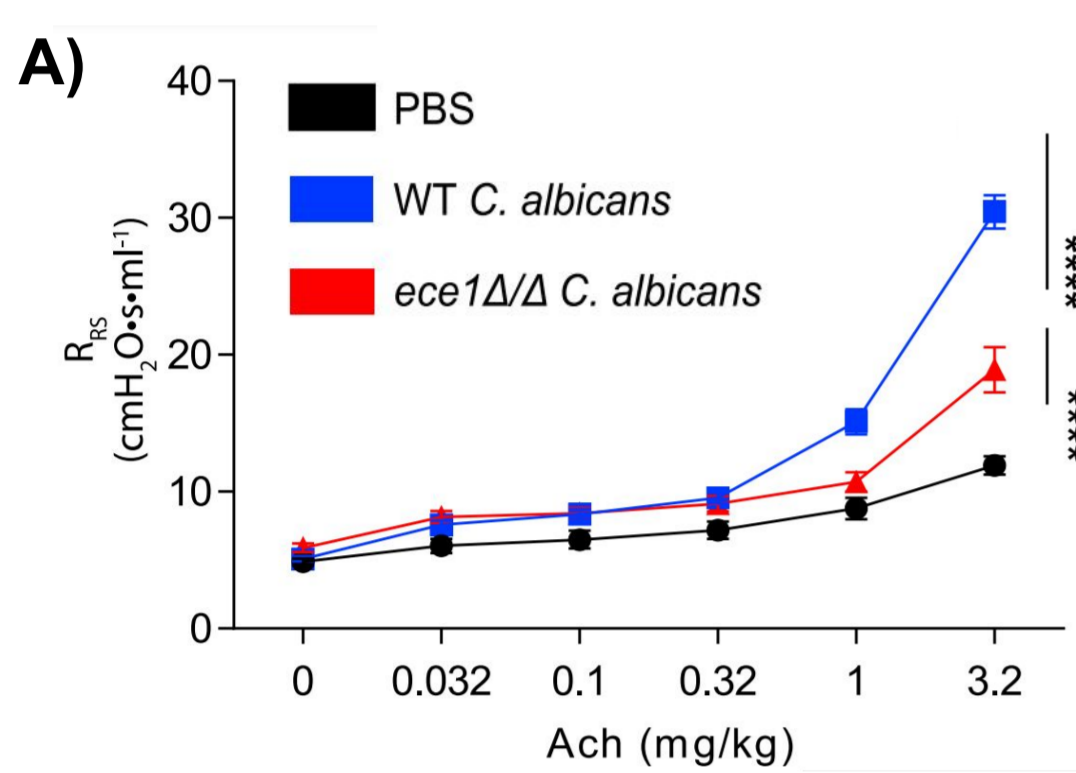
La infección fúngica de las vías respiratorias es una causa importante de enfermedades alérgicas respiratorias, como el asma. Sin embargo, no se conocen bien los mecanismos por los que los hongos desencadenan reacciones asmáticas. En este trabajo, se determinó cómo *Candida albicans* induce respuestas alérgicas dependientes de células Th2 y Th17 mediante la activación de las plaquetas por la toxina peptídica candidalislina (CL). Esta activación se produjo tras la interacción de la toxina con el receptor plaquetario GP1b $\alpha$ , lo que provocó la liberación de Dickkopf-1 (Dkk-1), el cual impulsó las respuestas de células Th2 y Th17. Esta respuesta inmunitaria se correlacionó con una reducción de la carga fúngica pulmonar. Al mismo tiempo, las plaquetas impidieron la hemorragia pulmonar letal resultante de la invasión pulmonar fúngica. Por lo tanto, además de su papel en la hemostasia, las plaquetas ofrecen protección frente a *C. albicans* a través de una vía antifúngica mediada por GP1b $\alpha$  y Dkk-1, que promueve respuestas inmunitarias Th2 y Th17.



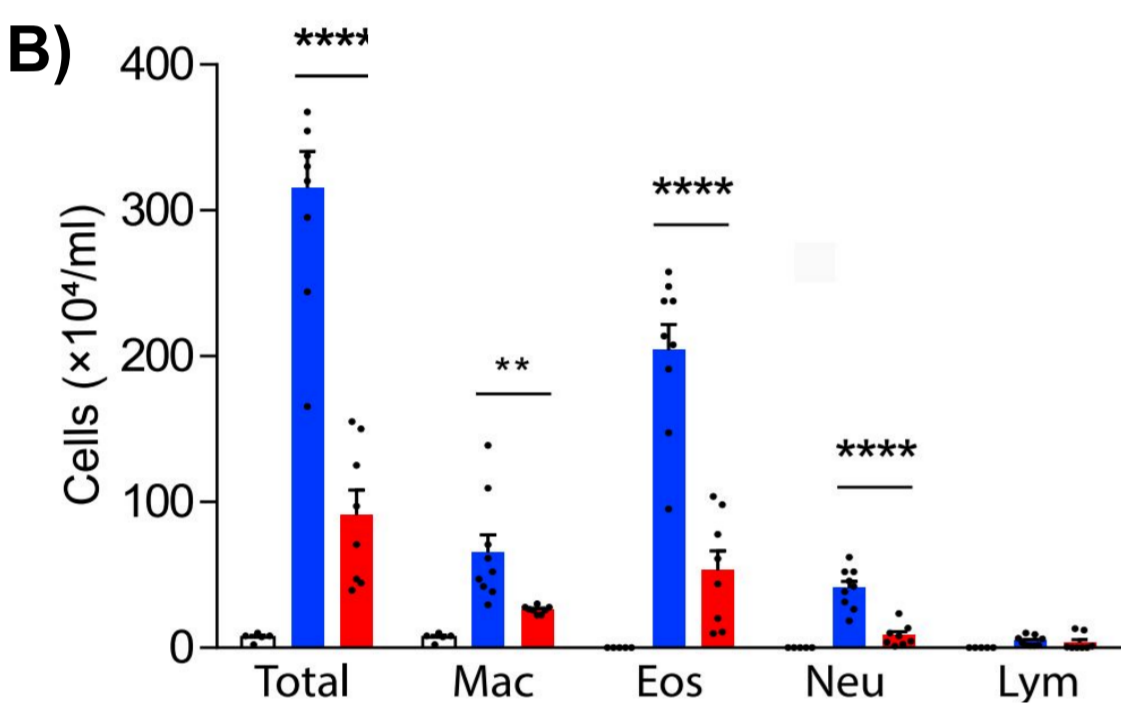
## Resultados

### 1. La toxina candidalislina desencadena la enfermedad alérgica de las vías respiratorias

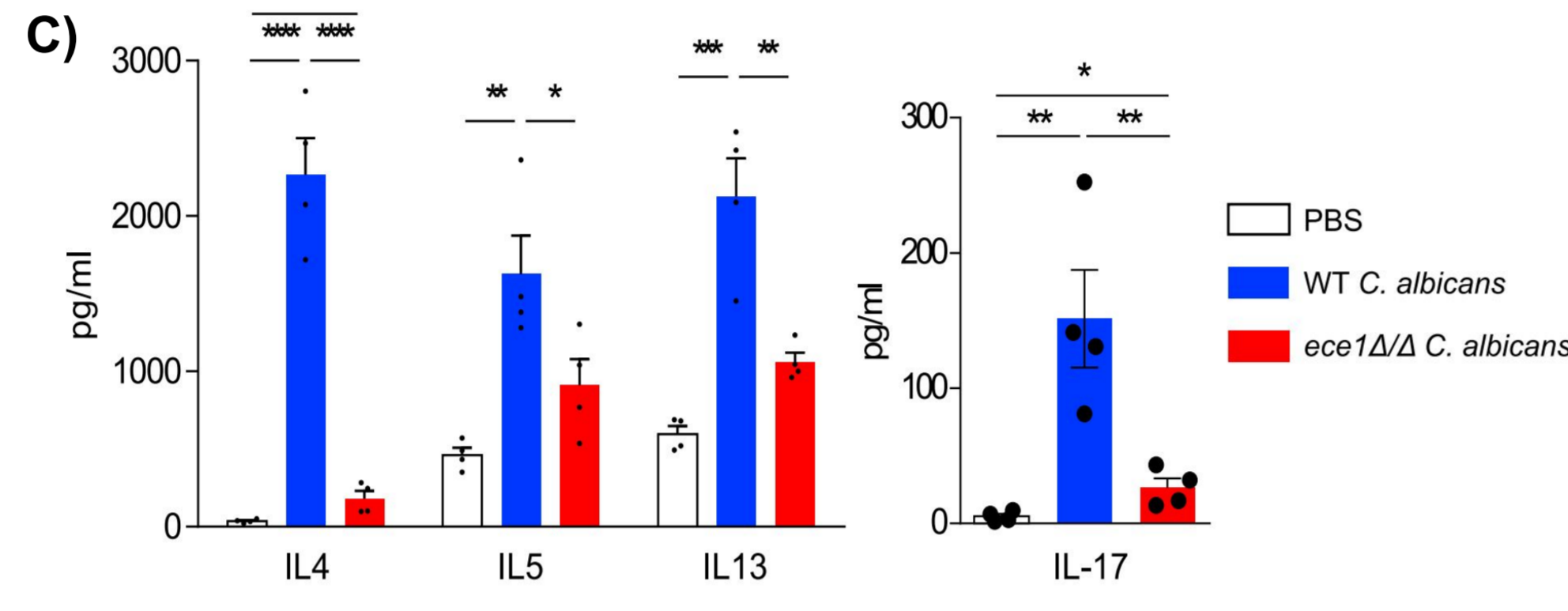
La infección de *C. albicans* sin toxina produjo una respuesta disminuida respecto a la cepa WT



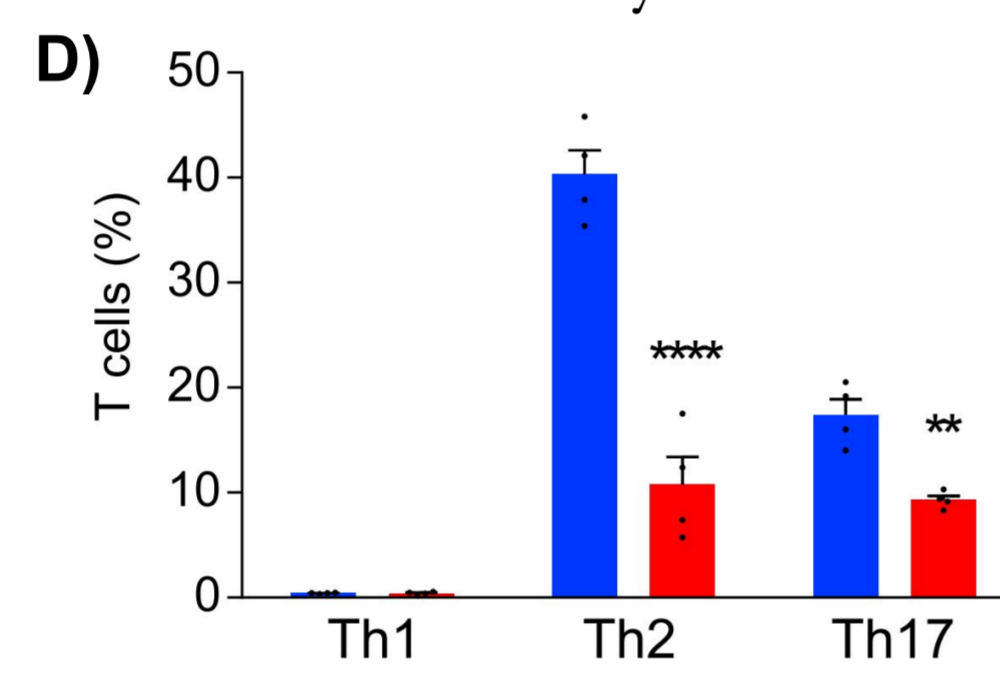
La infección con *C. albicans* sin toxina redujo la celularidad en el líquido de lavado broncoalveolar



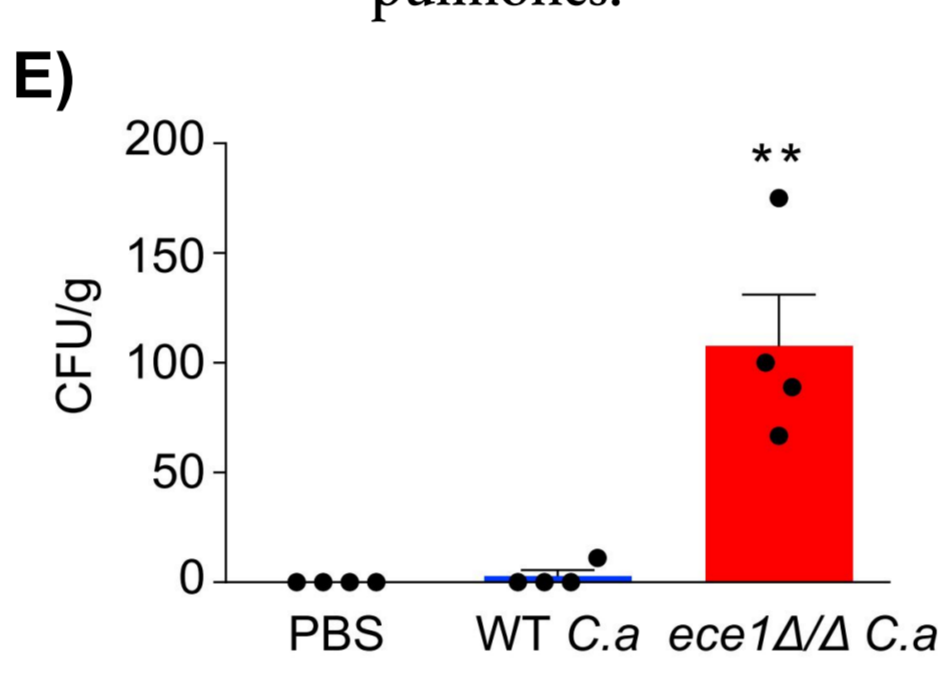
La infección de *C. albicans* sin toxina produjo una reducción de citoquinas tipo 2 e IL-17



Durante la infección de *C. albicans* sin toxina hay una disminución de células Th2 y Th17

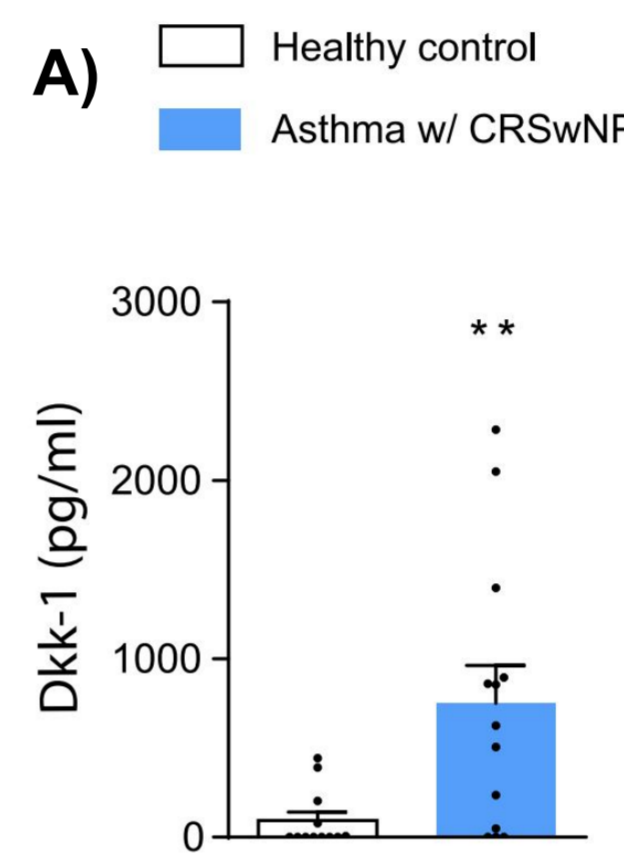


La falta de candidalislina en *C. albicans* compromete su eliminación de los pulmones.

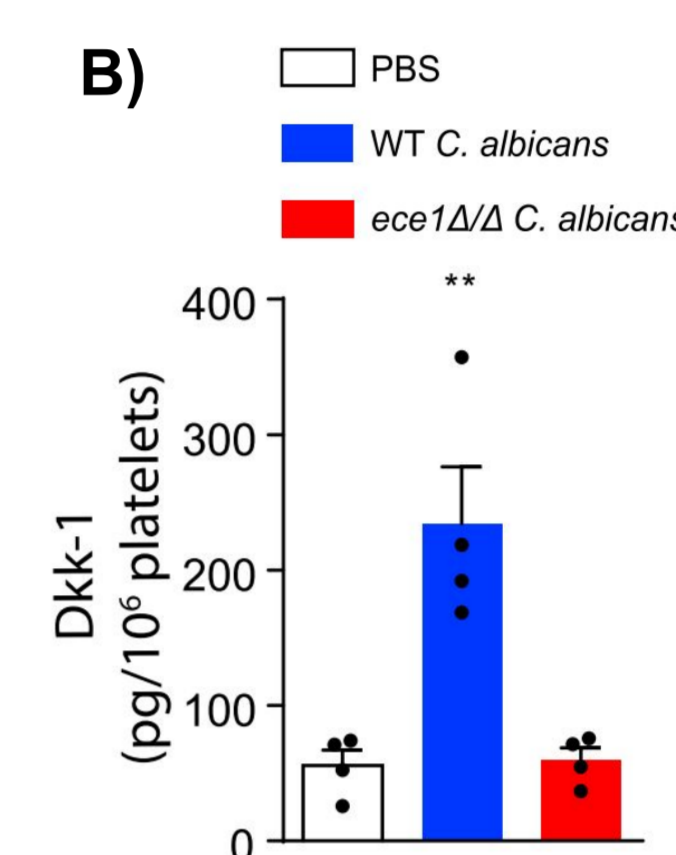


### 2. C. albicans activa las plaquetas, provocando la secreción de Dkk-1

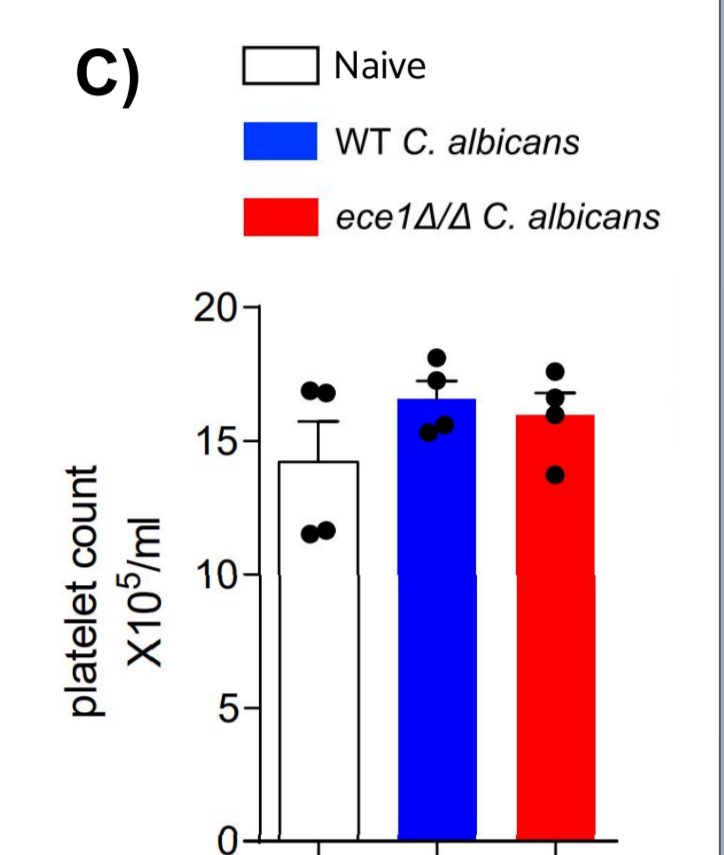
El Dkk-1 está aumentado en el plasma de pacientes con asma



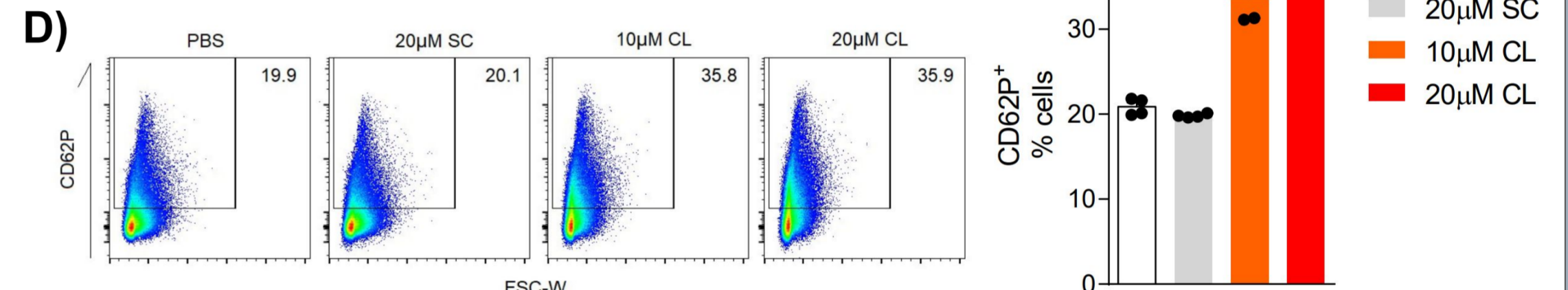
Las plaquetas secretan Dkk-1. La secreción de este factor fue menor en la infección de C. albicans sin toxina



El nº de plaquetas no se vio alterado tras la infección

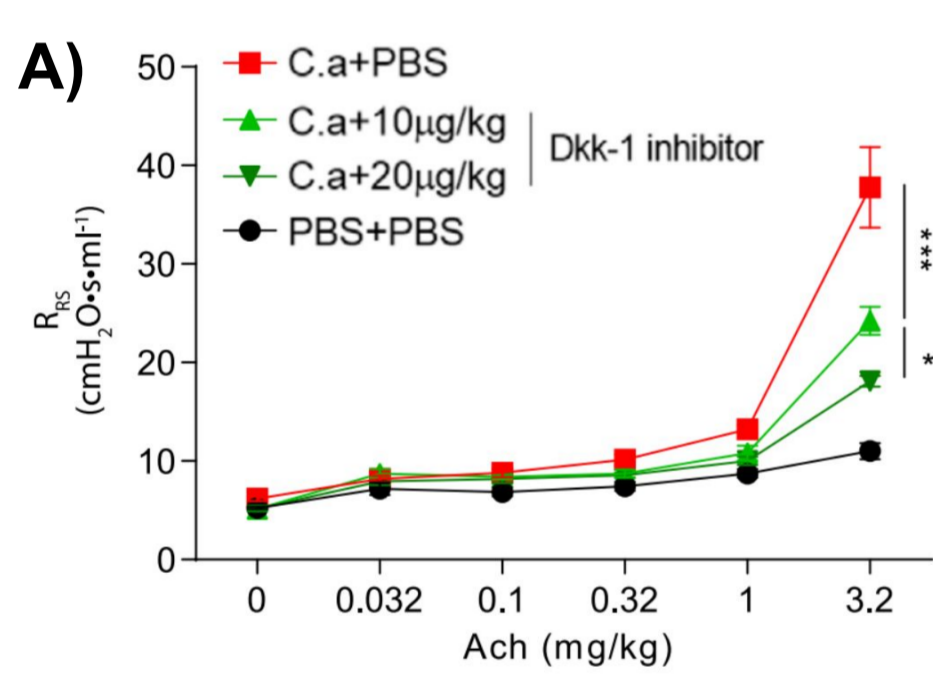


La candidalislina indujo la activación plaquetaria, evidenciada por la expresión del marcador CD62P

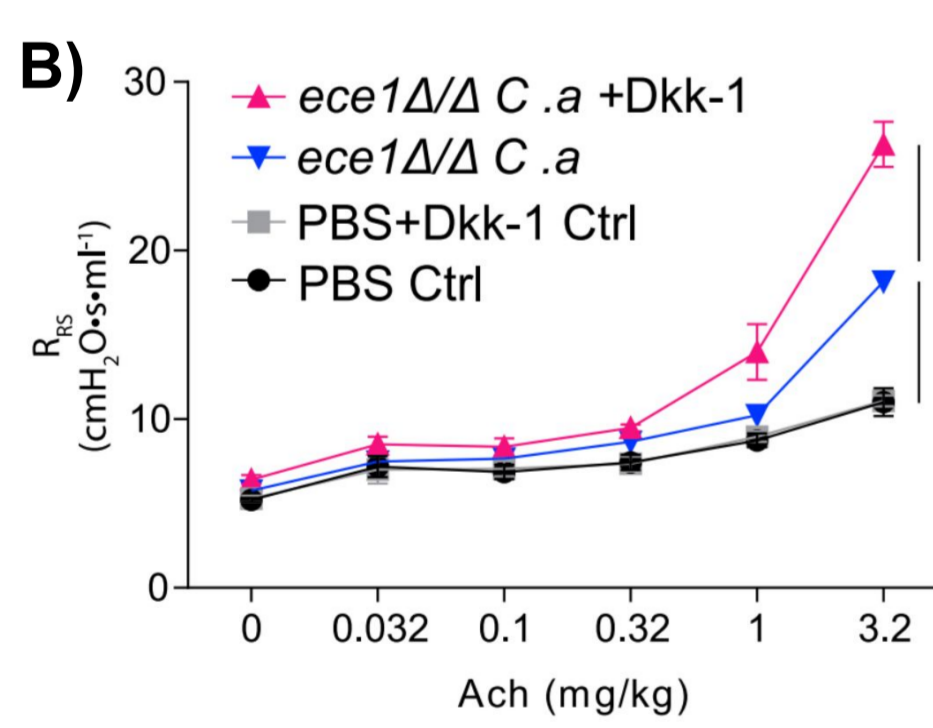


### 3. Dkk-1 impulsa las respuestas de células Th2 y Th17 dependientes de C. albicans

Hiperreactividad de las vías respiratorias

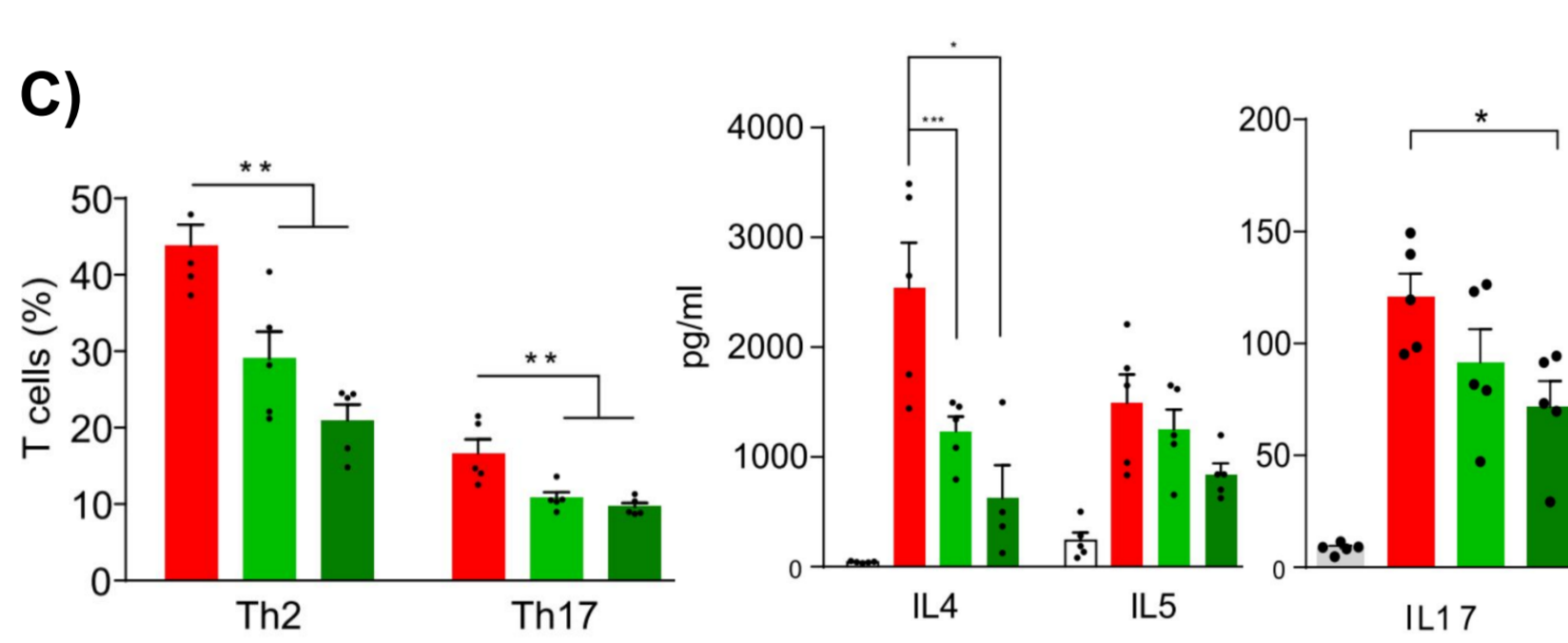


La inhibición de Dkk-1 redujo la respuesta frente a C. albicans

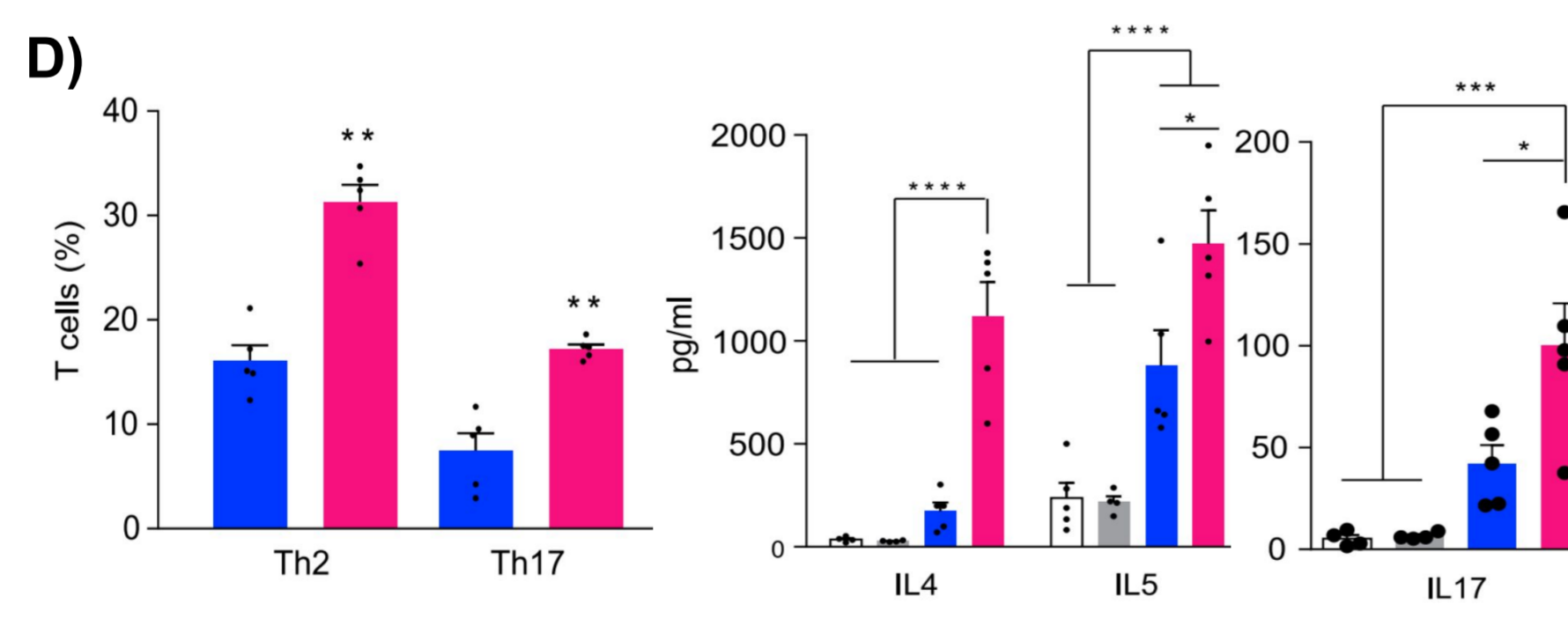


La adición de Dkk-1 exógeno aumentó la respuesta frente a C. albicans sin CL

Número y respuesta de células Th2 y Th17

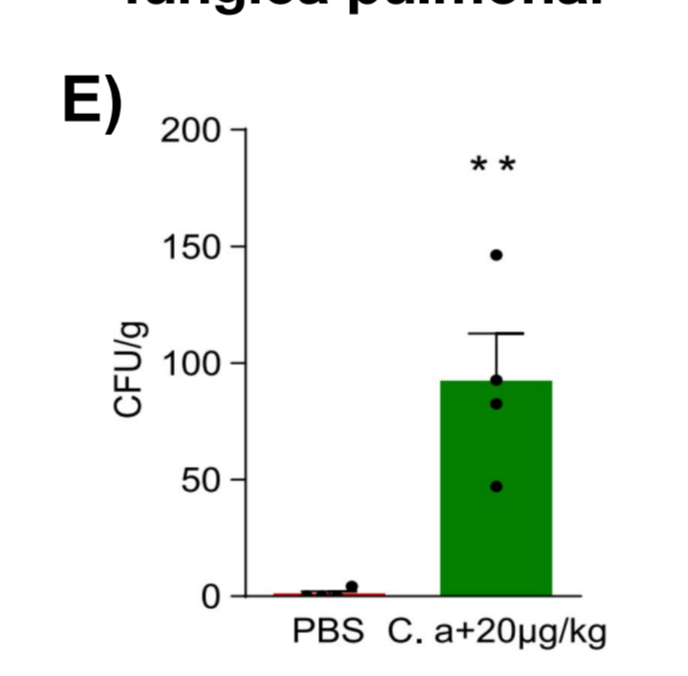


La inhibición de Dkk-1 redujo el nº de células Th2 y Th17 y su secreción de IL, respecto a la infección por C. albicans WT

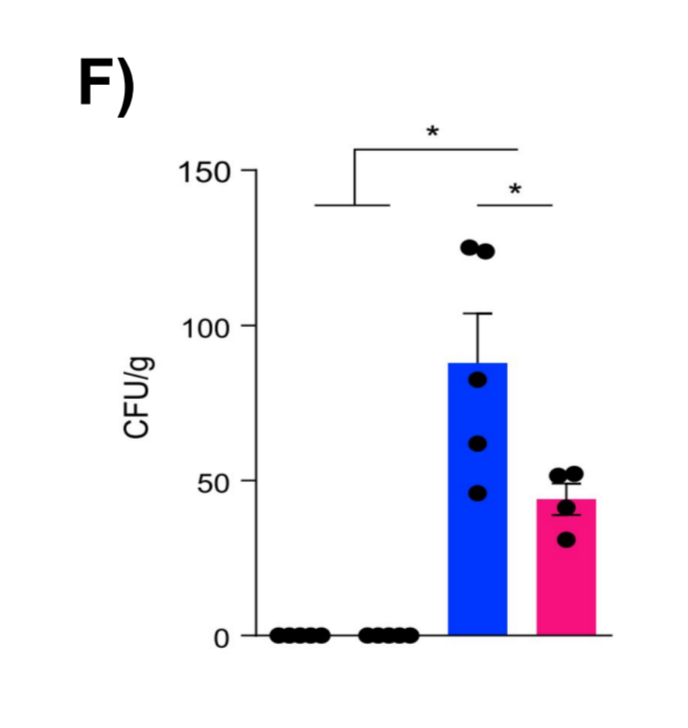


La adición de Dkk-1 exógeno aumentó el nº de células Th2 y Th17 y su secreción de IL

Eliminación de la carga fúngica pulmonar

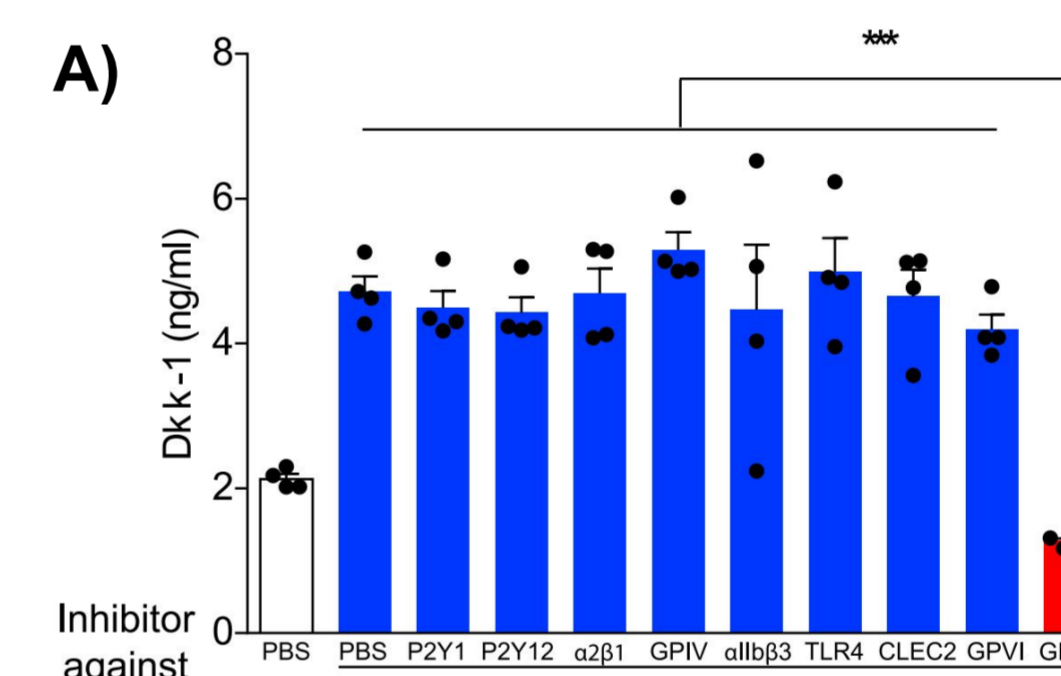


La inhibición de Dkk-1 impidió la eliminación de C. albicans



Añadir Dkk-1 exógeno redujo la carga fúngica

### 4. La liberación de Dkk-1 está mediada por la interacción de candidalislina con GP1b

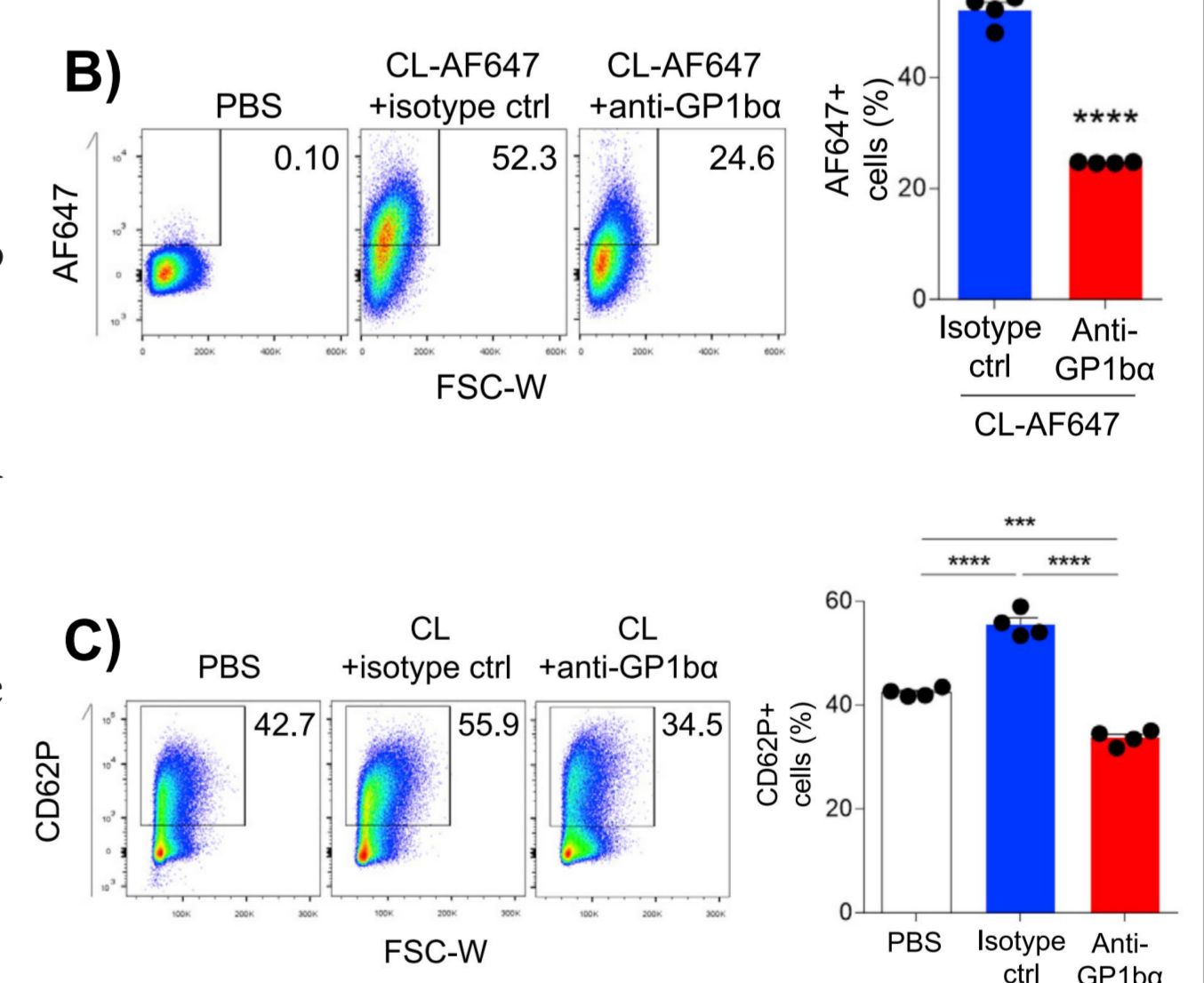


El bloqueo de GP1b $\alpha$  inhibió la liberación de Dkk-1 dependiente de candidalislina

El bloqueo de GP1b $\alpha$  mediante un anticuerpo anti-GP1b $\alpha$ :

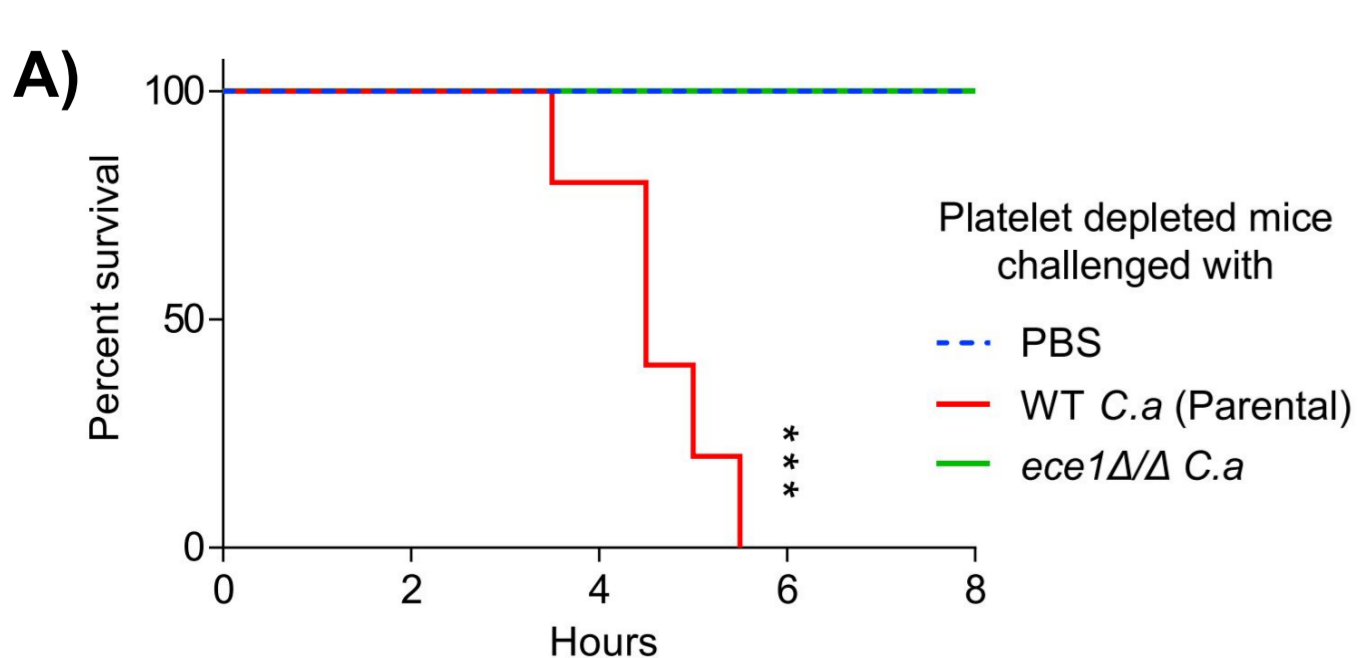
(B) redujo la interacción entre CL y las plaquetas

(C) redujo la activación de las plaquetas

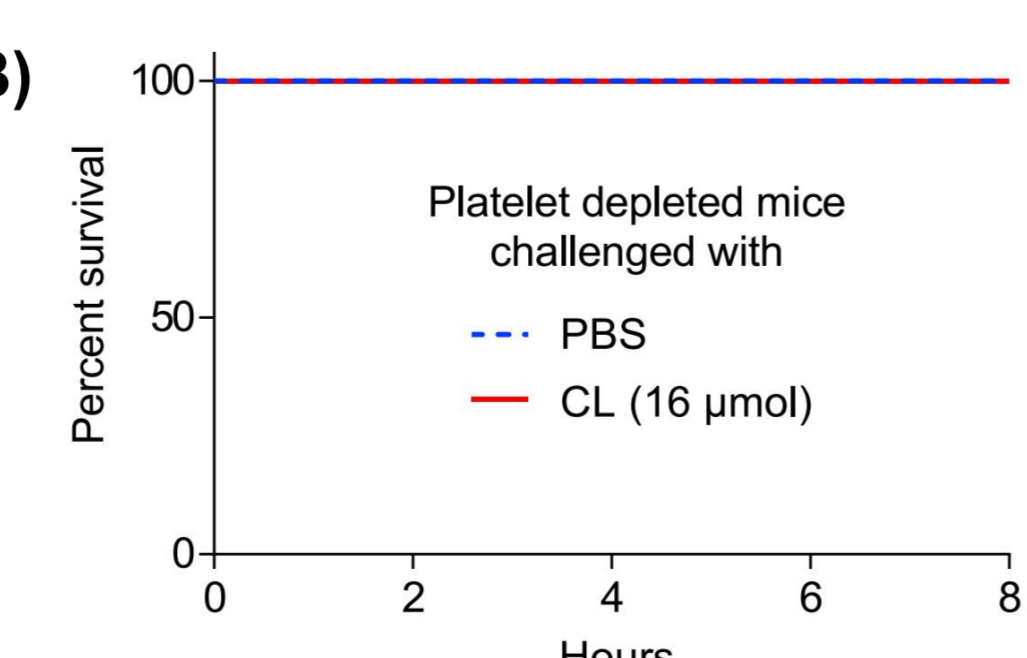


### 5. Importancia del papel hemostático de las plaquetas durante la micosis en las vías respiratorias

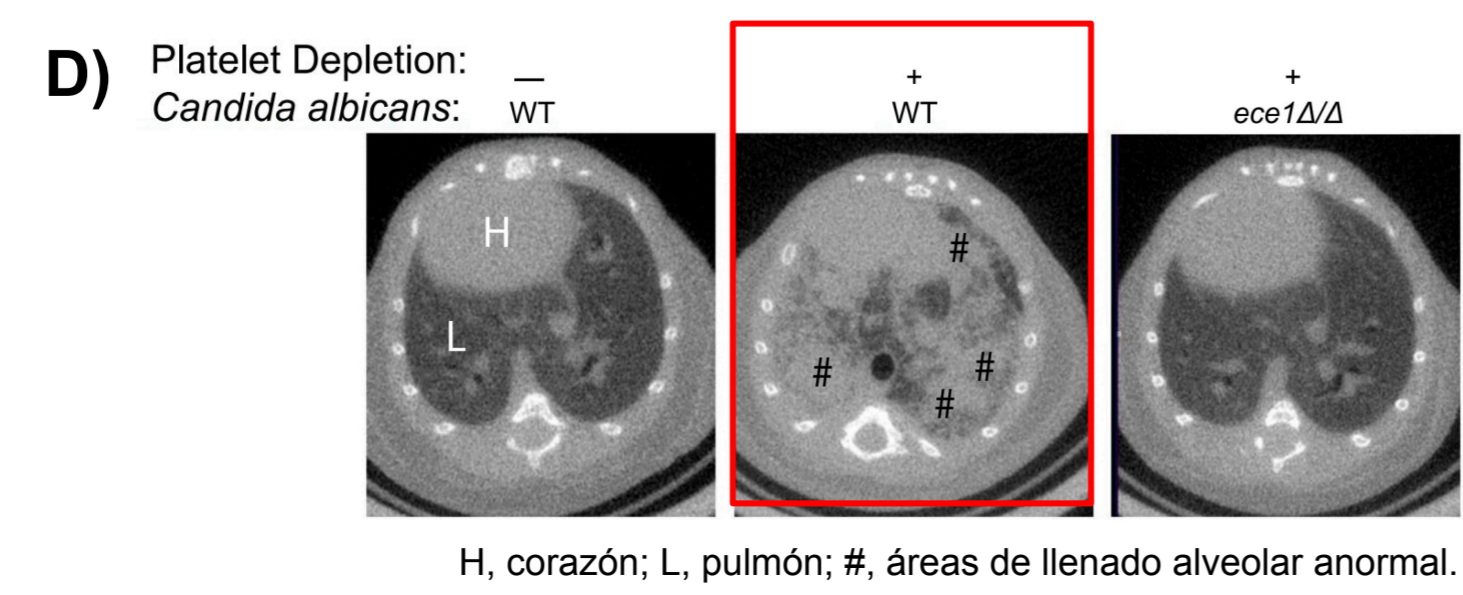
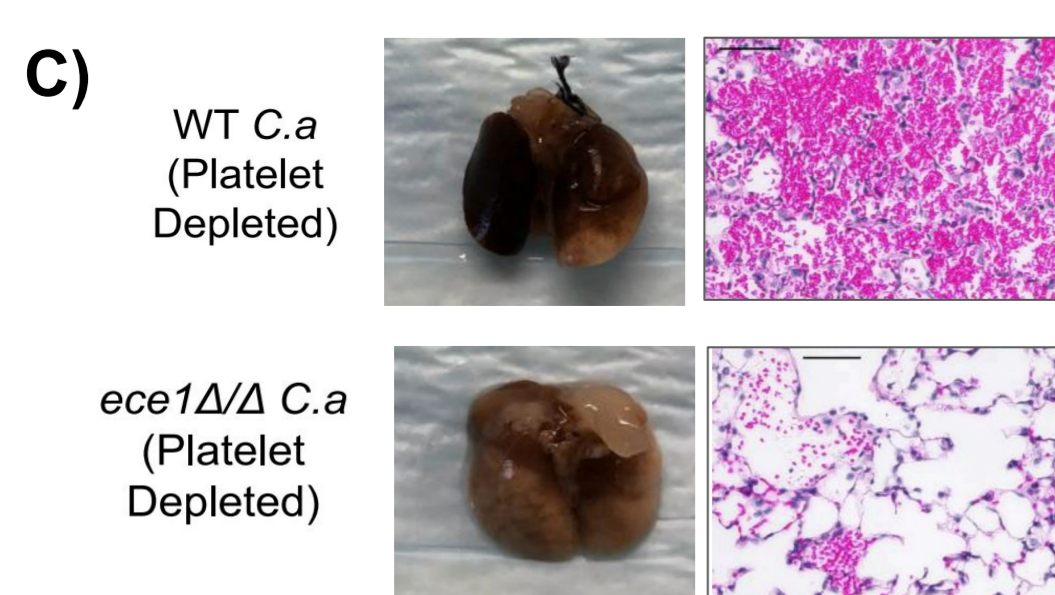
*C. albicans* sin toxina no causó enfermedad aparente en ratones sin plaquetas mientras que el WT fue letal



La candidalislina recombinante por sí sola no indujo muerte en ratones sin plaquetas



El examen de los animales fallecidos reveló una hemorragia pulmonar que afectaba la mayor parte del pulmón.



## Conclusiones

- *Candida albicans* impulsa las respuestas Th2 y Th17 a través de la candidalislina
- La candidalislina envía señales a través del receptor GP1b $\alpha$  expresado en plaquetas para promover la liberación de Dkk-1
- El Dkk-1 derivado de plaquetas impulsa las respuestas Th2 y Th17 y la enfermedad alérgica de las vías respiratorias
- Las respuestas Th2 y Th17 y la hemostasia mediadas por plaquetas, protegen frente a *C. albicans*

## Referencias

Wu, Y., Zeng, Z., Guo, Y., Song, L., Weatherhead, J. E., Huang, X., Zeng, Y., Bimler, L., Chang, C. Y., Knight, J. M., Valladolid, C., Sun, H., Cruz, M. A., Hube, B., Naglik, J. R., Luong, A. U., Kheradmand, F., & Corry, D. B. (2021). *Candida albicans* elicits protective allergic responses via platelet mediated T helper 2 and T helper 17 cell polarization. *Immunity*, 54(11), 2595–2610.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.009>



# INMUNIDAD HOMEOSTÁTICA Y LA MICROBIOTA

Yasmine Belkaid<sup>1,2</sup> y Oliver J. Harrison<sup>1</sup>

1. Laboratorio de Enfermedades Parasitarias, Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID), NIH, Bethesda, EE. UU.
2. Programa de Microbioma del NIAID, NIH, Bethesda, EE. UU.

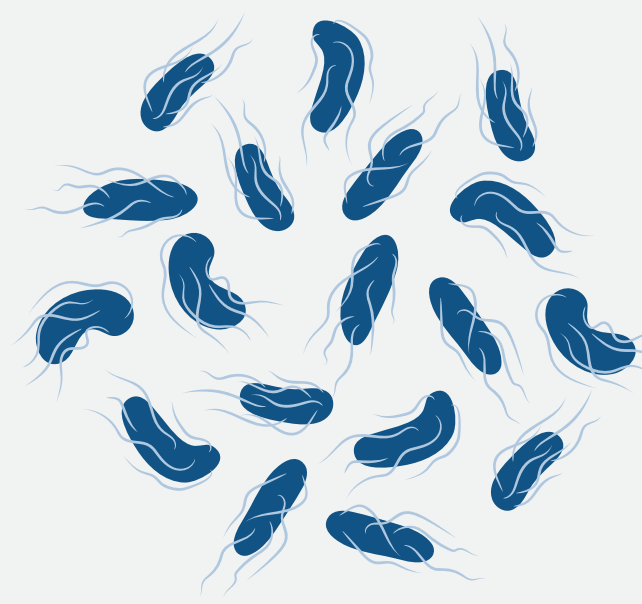
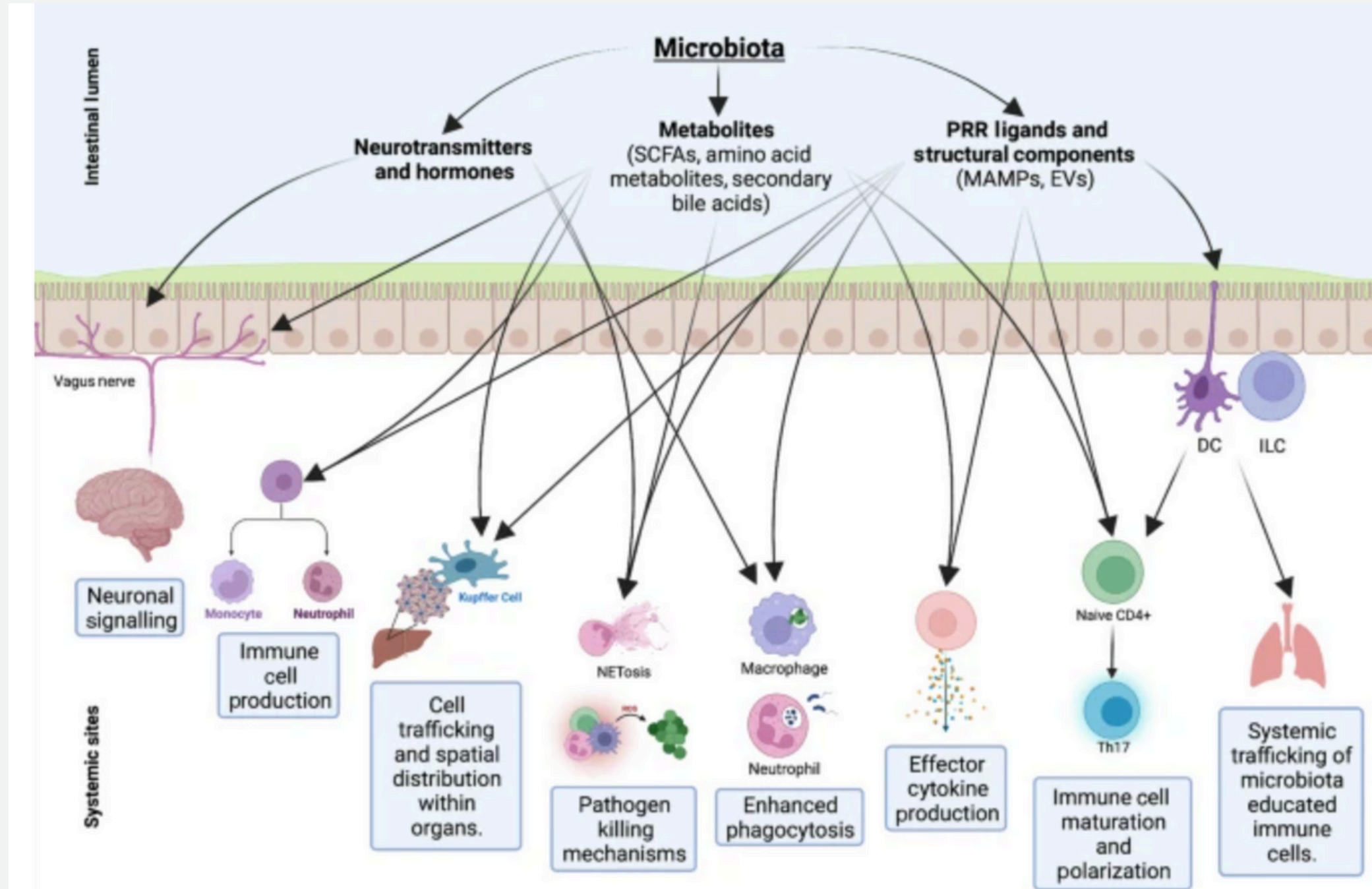
## 1. OBJETIVO



El objetivo de este estudio es investigar cómo la microbiota contribuye a mantener el equilibrio homeostático con el sistema inmunitario del huésped. Además, se analizará su papel como modulador de las respuestas inmunitarias, particularmente en contextos de infecciones, vacunación y terapias antitumorales, con el fin de comprender mejor su función adyuvante en la regulación y optimización de la inmunidad.

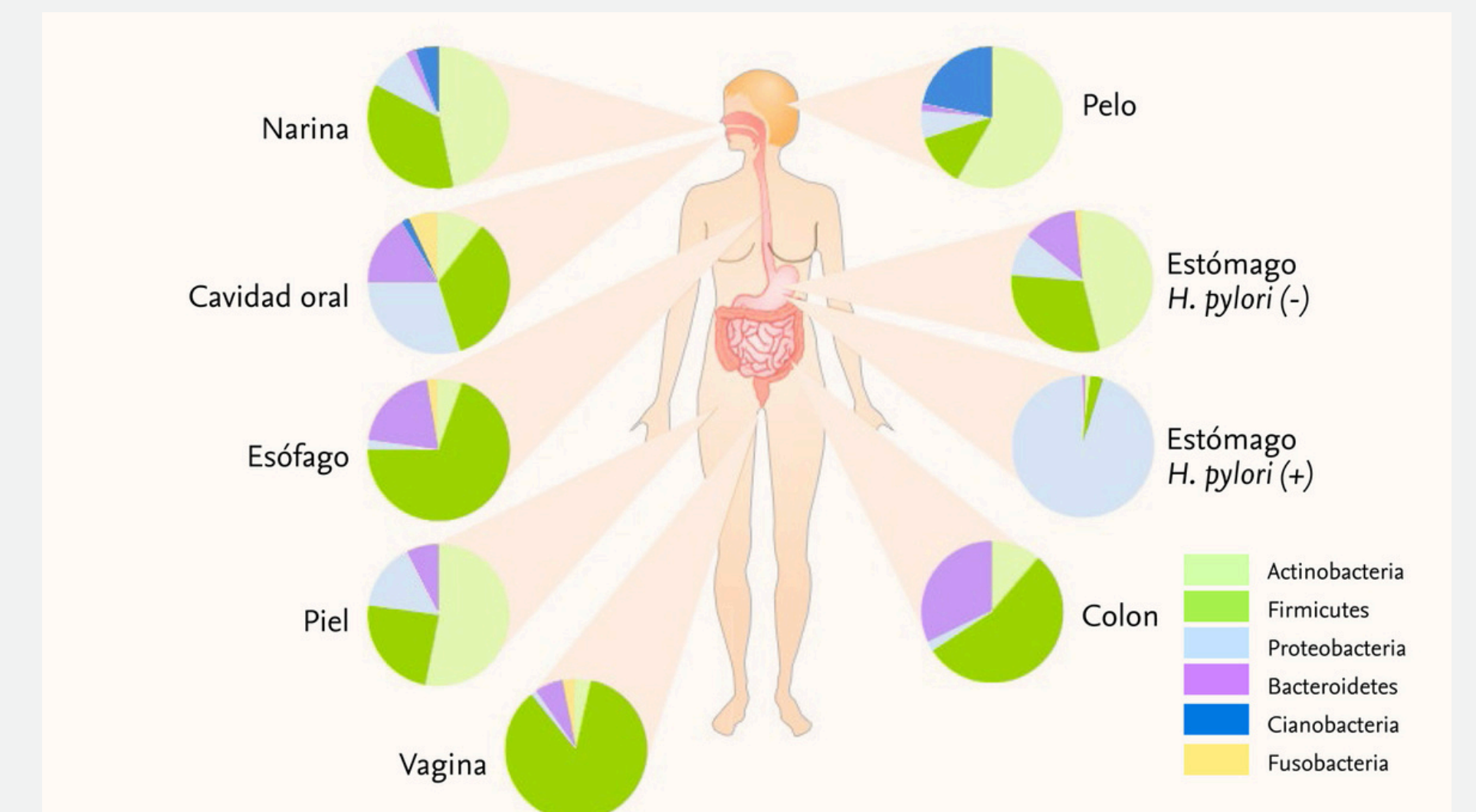
## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Interacción de la microbiota con el hospedador



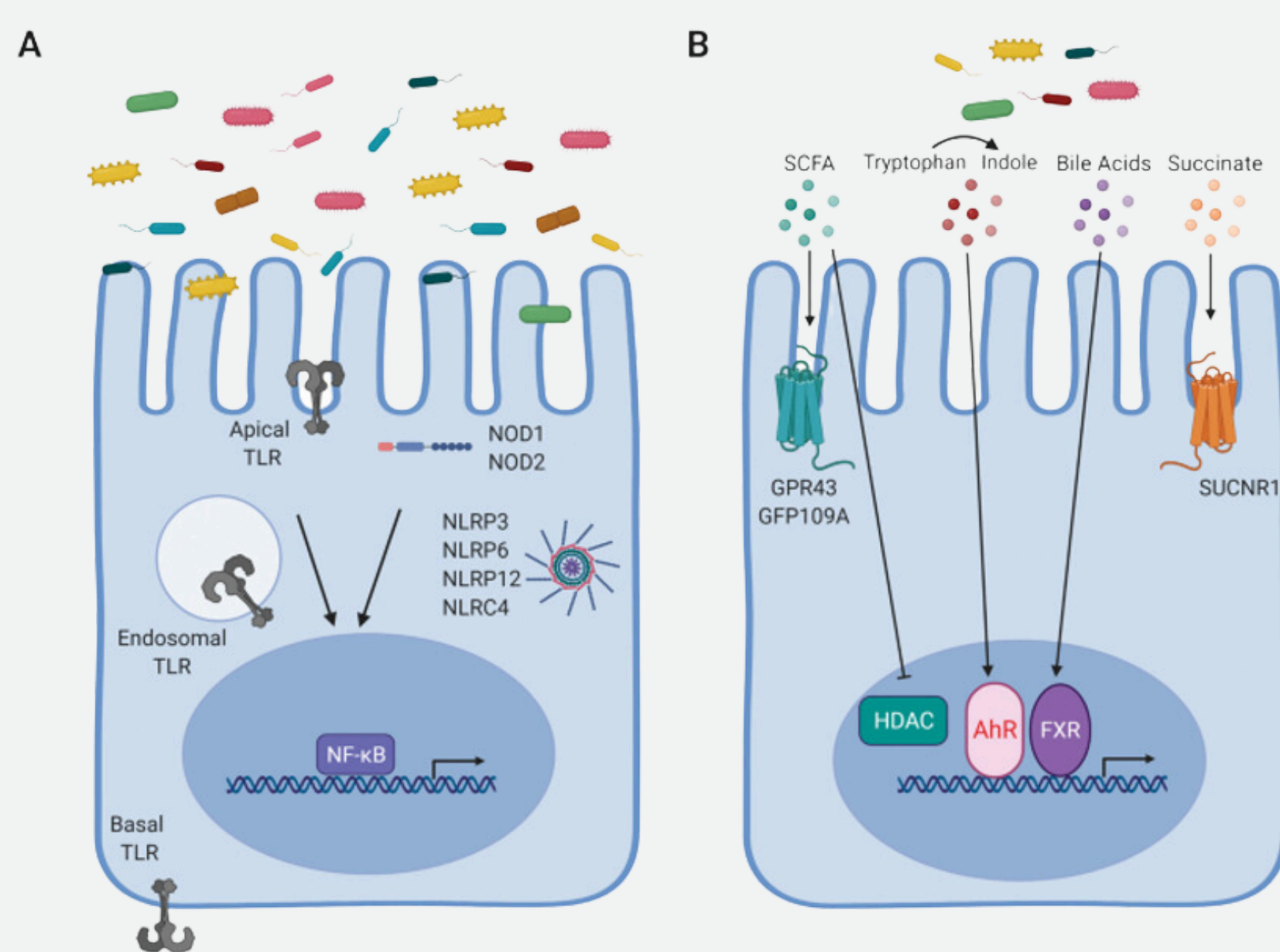
**Figura 1.** La interacción entre el sistema inmunológico y la microbiota es un proceso dinámico y bidireccional. Las células inmunitarias, como los macrófagos y los linfocitos T, pueden influir en la composición y función de la microbiota a través de la producción de citocinas y otras moléculas que afectan la colonización y el equilibrio microbiano. A su vez, los microbios modulan la respuesta inmune al presentar antígenos y desencadenar respuestas específicas que ayudan a mantener la homeostasis. Este diálogo es crucial para el desarrollo adecuado de la inmunidad, la tolerancia a los antígenos alimentarios y la defensa contra patógenos.

### 2.2. Variabilidad microbiana



**Figura 2.** La composición microbiana varía según la región anatómica. El intestino alberga la mayor densidad microbiana, la piel y pulmones presentan comunidades específicas, y la región urogenital destaca por su bajo número de especies pero con funciones inmunes importantes.

## 3. CONTROL DE CÉLULAS EPITELIALES Y HEMATOPOYESIS

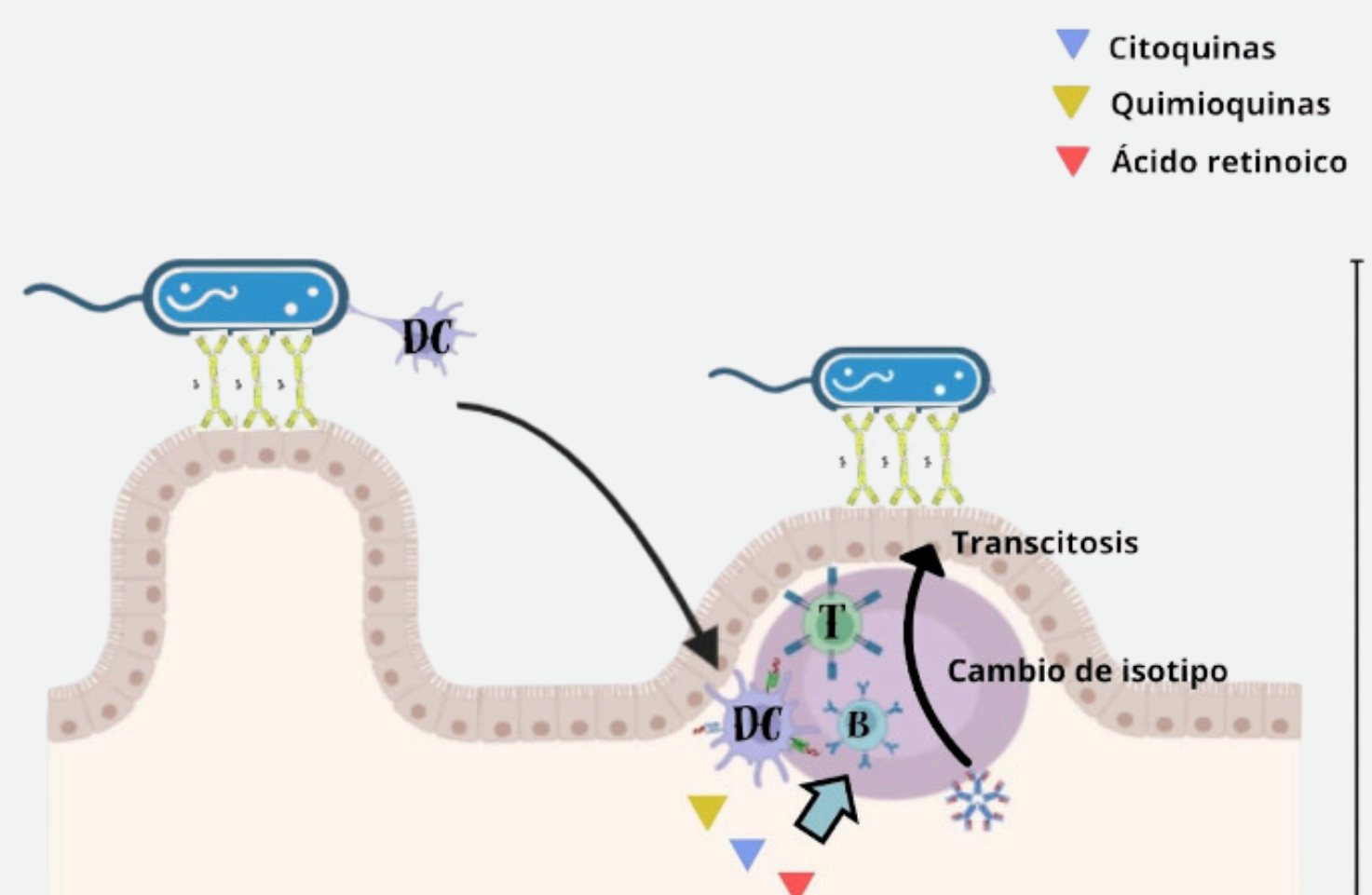


**Figura 3A.** Los patrones moleculares asociados a microbios y patógenos (PAMPs) son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones (TLRs y NLRs) en las células epiteliales, activando la respuesta inmune innata.

**Figura 3B.** Los metabolitos de la digestión microbiana se detectan en las células epiteliales (IECs) y pueden influir en la salud del huésped. Para mantener la homeostasis, el intestino minimiza el contacto entre microorganismos y células epiteliales, limitando la inflamación y la translocación microbiana. La mucosa, la IgA y los péptidos antimicrobianos forman una barrera protectora. La producción de estos péptidos es estimulada tanto por señales de la microbiota como por la expresión constitutiva.

Esta interacción es dinámica: las células inmunitarias pueden modificar la microbiota mediante citocinas, mientras que la microbiota regula la respuesta inmune, ayudando a mantener el equilibrio.

## 4. INTERACCIÓN CON LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

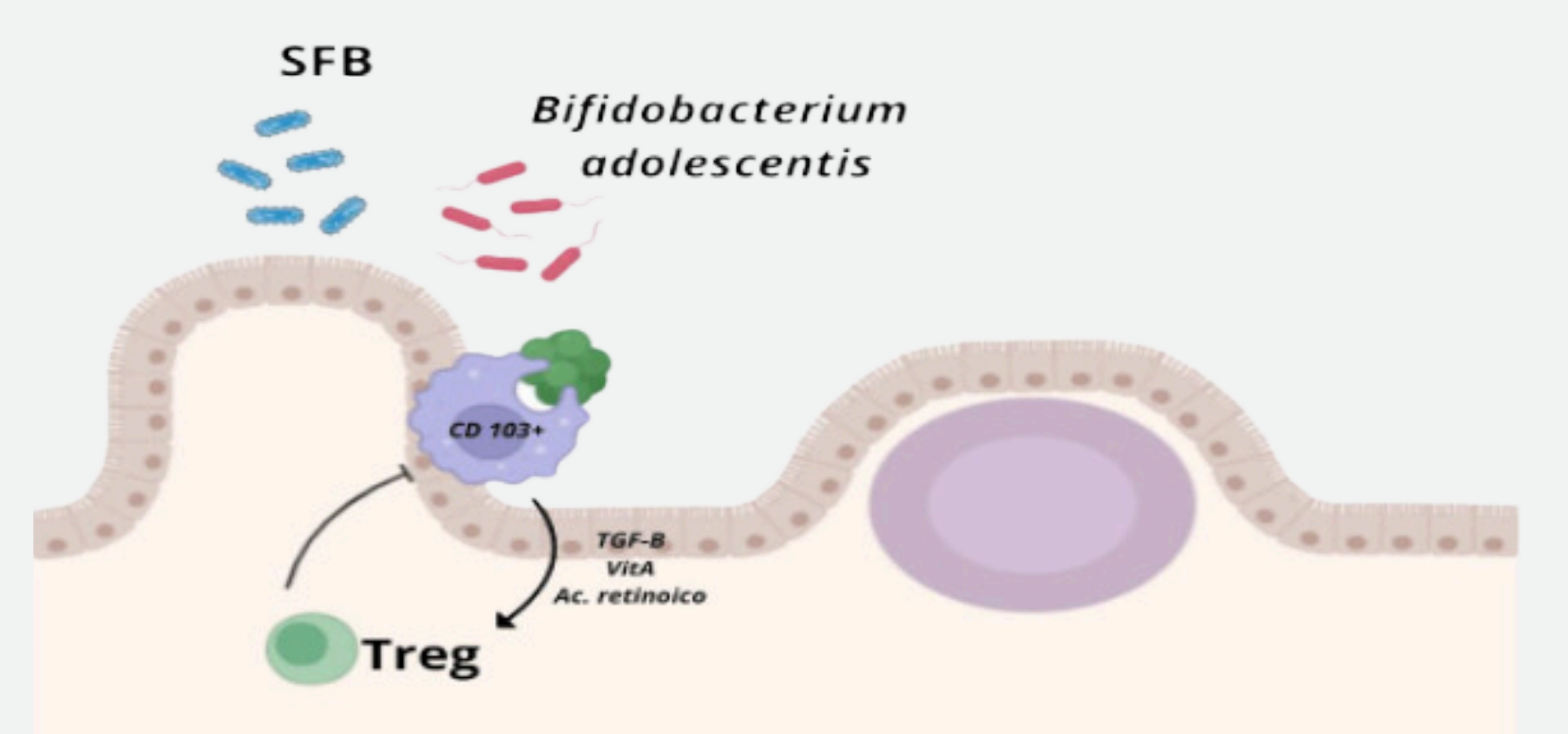


### Figura 4. INMUNIDAD ASOCIADA A LA RESPUESTA IgA.

Las células dendríticas (DC) capturan antígenos de la microbiota comensal/simbiótica interactuando con linfocitos B y T, generando así un cambio de isotipo de IgM a IgA, específico de antígenos de la microbiota, esta IgA por un proceso de transcitosis pasa al lumen, interrelacionándose con la microbiota.

En este proceso tiene especial relevancia, citoquinas, quimioquinas y factores dietéticos como el ácido retinoico, necesario para la supervivencia y proliferación de los linfocitos B.

## 5. CONTROL DE LA REACTIVIDAD Y DIVERSIDAD MICROBIANA



### Figura 5. DIVERSIFICACIÓN DE LA MICROBIOTA INDUCIDA POR Treg Foxp3+.

Existen especies clave como SFB (Bacterias filamentosas fragmentadas) y *Bifidobacterium adolescentis*, que generan beneficios al hospedador, como desplazar a microorganismos invasores, o aumentar las uniones celulares de las células epiteliales.

Por ello se ha descrito que las células Treg Foxp3+, son capaces de inhibir la inflamación mediante IL10 y TGF- $\beta$ , promoviendo así la diversificación de la microbiota simbiótica.

A su vez las células APC que son CD103+, expresan TGF- $\beta$ , metabolitos de VitA y Ác. retinoico que promueve la inducción de Treg.

## 6. INDUCCIÓN DE RESPUESTAS REGULADORAS

La tolerancia oral no puede inducirse sin señales derivadas de la flora intestinal. Esta tolerancia se adquiere en gran medida a través de las células Treg Foxp3+. Las CD de la mucosa muestran antígenos y promueven la expansión local de células Treg mediante la inducción de macrófagos, los cuales perciben la microbiota y liberan IL-1 $\beta$ , que promueve la acumulación de células Th17 y producción de GM-CSF. Este GM-CSF aumenta la capacidad de las CD para producir IL-10 y ácido retinoico, que regula la respuesta inmunitaria local y promueve la inducción de células Treg.

## 7. PROPIEDADES ADYUVANTES DE LA MICROBIOTA

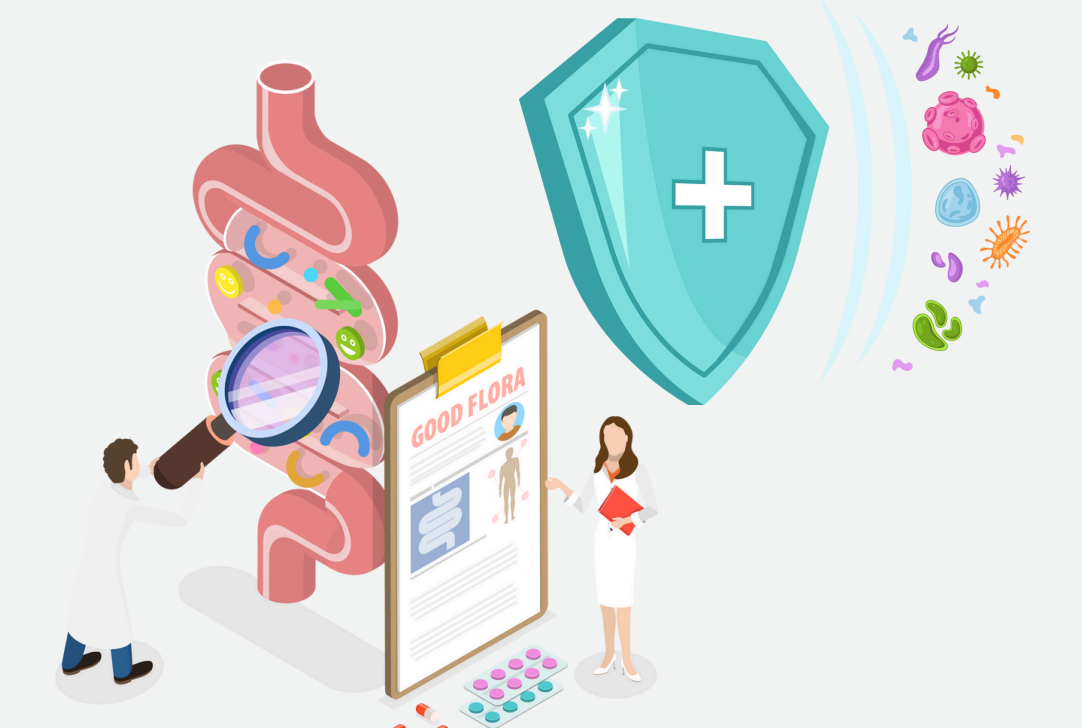
Los tejidos que son hábitats naturales de la microbiota son puntos de entrada de patógenos, lo que implica que la **interacción inicial** con el sistema inmunitario se produce en un **entorno regulado** por la **microbiota**. Esta interacción entre microbiota, patógenos y células inmunitarias influye en la patogénesis y el resultado de infecciones. La microbiota desempeña un papel fundamental en la respuesta frente a diversas infecciones, enfermedades y tumores.

- En ratones tratados con antibióticos se produce una respuesta inmunitaria deficiente frente a patógenos.
- **Mejor respuesta** a la **vacunación** en personas con una microbiota más estable y diversa.
- En tratamientos antitumorales, diferentes componentes de la microbiota contribuyen en el **control** y **eliminación del tumor**.

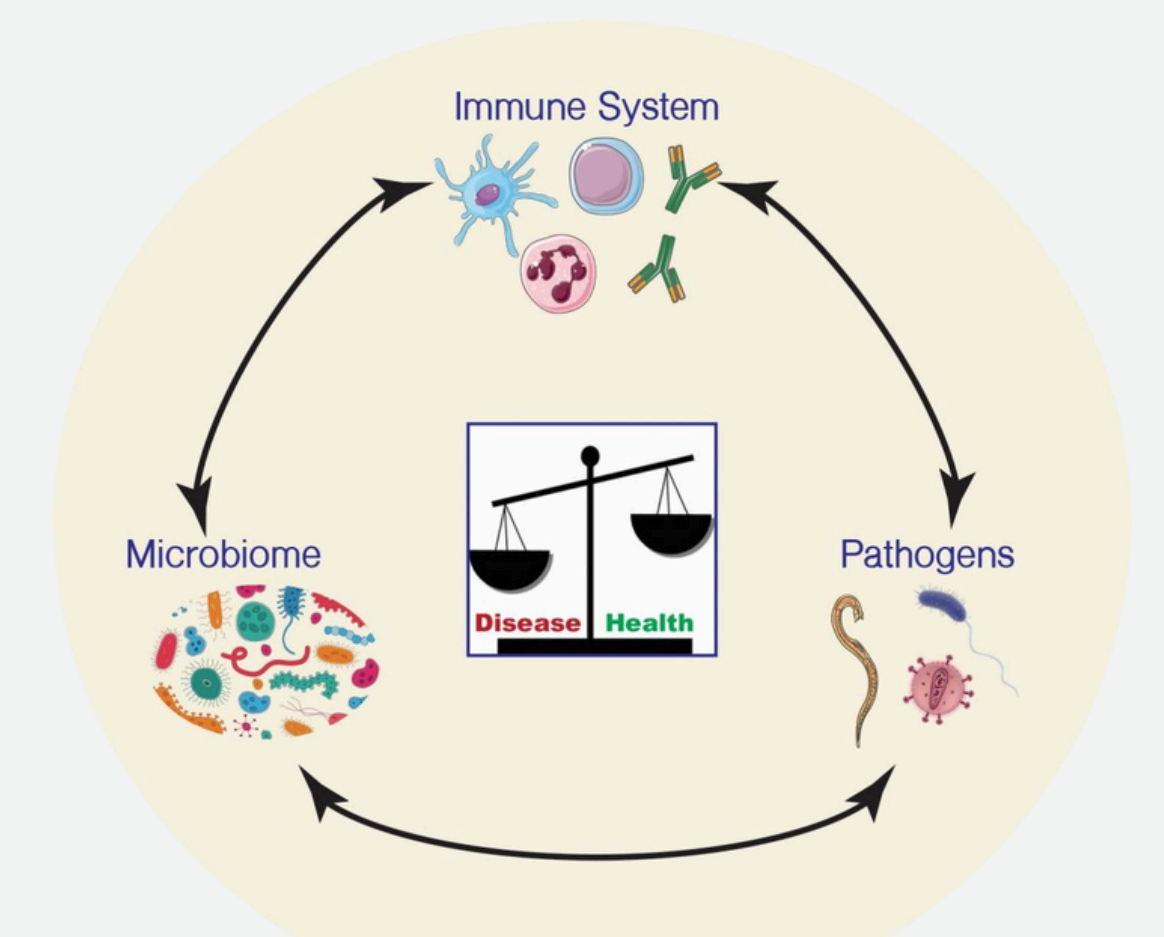


## 8. CONCLUSIONES

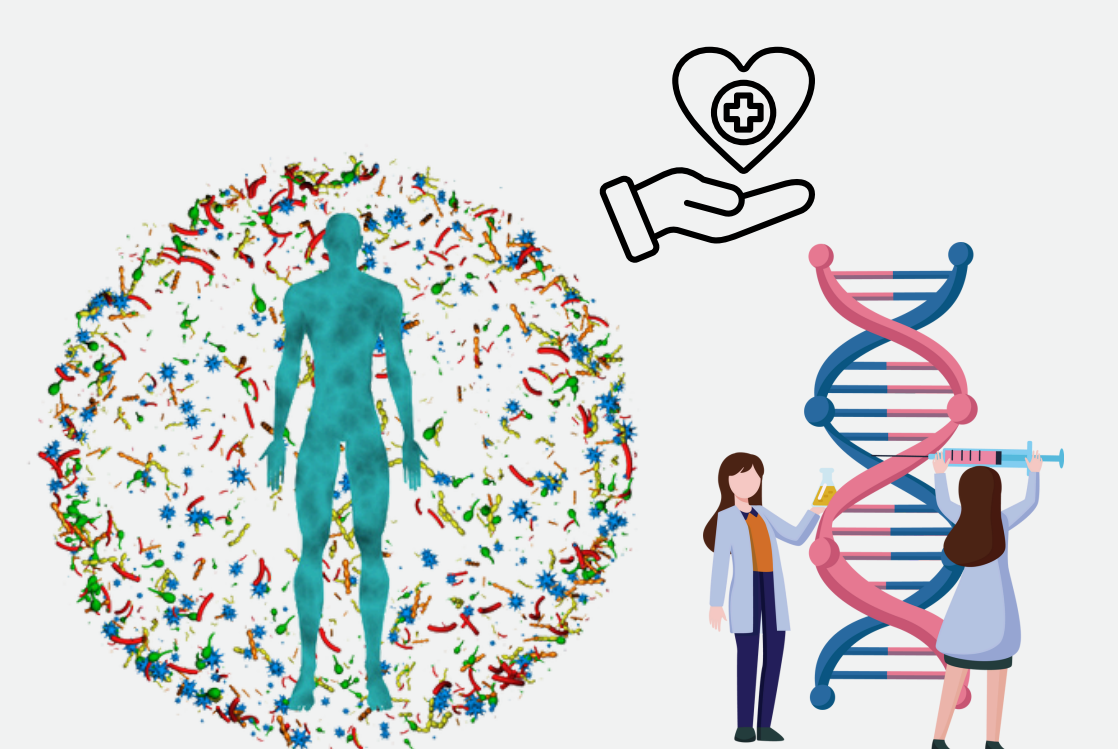
- La microbiota juega un papel crucial en la **regulación** de la **inmunidad**, tanto a nivel **local** como **sistémico**.



- La inmunidad homeostática hacia la microbiota se regula por **circuitos de retroalimentación positiva** entre la **inmunidad innata y adaptativa**, que refuerzan la contención de la microbiota, la barrera inmunitaria y la reparación de tejidos, evitando la inflamación descontrolada.



- El estudio de las interacciones entre la microbiota y el sistema inmunitario tiene el potencial de **generar adyuvantes específicos** y **abrir nuevas vías terapéuticas**.



## BIBLIOGRAFÍA



## AUTORES DEL PÓSTER

- Ana Mariscal
- Celia Madejón
- Carlos Martínez





# The T cell immune response against SARS-CoV-2

Paul Moss

University of Birmingham, Birmingham, UK.

## 1. INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic was caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causing the death of millions since December 2019 (1). Thus, it is of the utmost importance to characterize the immune response against SARS-CoV-2 infection, in which the cellular component of the adaptive immunity plays a pivotal role (2).

The cellular response against other human coronaviruses (HCoV) should provide insight into the cellular response against SARS-CoV-2 (2). In the case of the four seasonal 'common cold' HCoVs, the antibody response is short-lived and cellular response is of low magnitude and uncertain longevity; as for SARS-CoV-1 and MERS, these produce a weakly sustained B-cell response; however, the T-cell response is more robust and sustained (2).

More recent studies have confirmed that symptomatic or mild COVID-19 patients display a robust T-cell response and a weak germinal center B cell response (3). Moderate and severe COVID-19 patients have a greater B cell response and scarcely any T-cell response (3). Moreover, the presence of highly conserved domains in HCoVs allows for the possibility of recruitment of HCoV-specific T cells into SARS-CoV-2 responses (2).

The inability to provide sterilizing immunity against the HCoVs raises concerns about the unknown longevity of the antibody and cellular responses to SARS-CoV-2; nevertheless, vaccination offers 87% protection against reinfection for at least 10 months (2). Furthermore, most T-cell immune responses are retained against Omicron, which contributes to the attenuated clinical severity (2).

**AIM: Asses the T cell immune response against SARS-CoV-2**

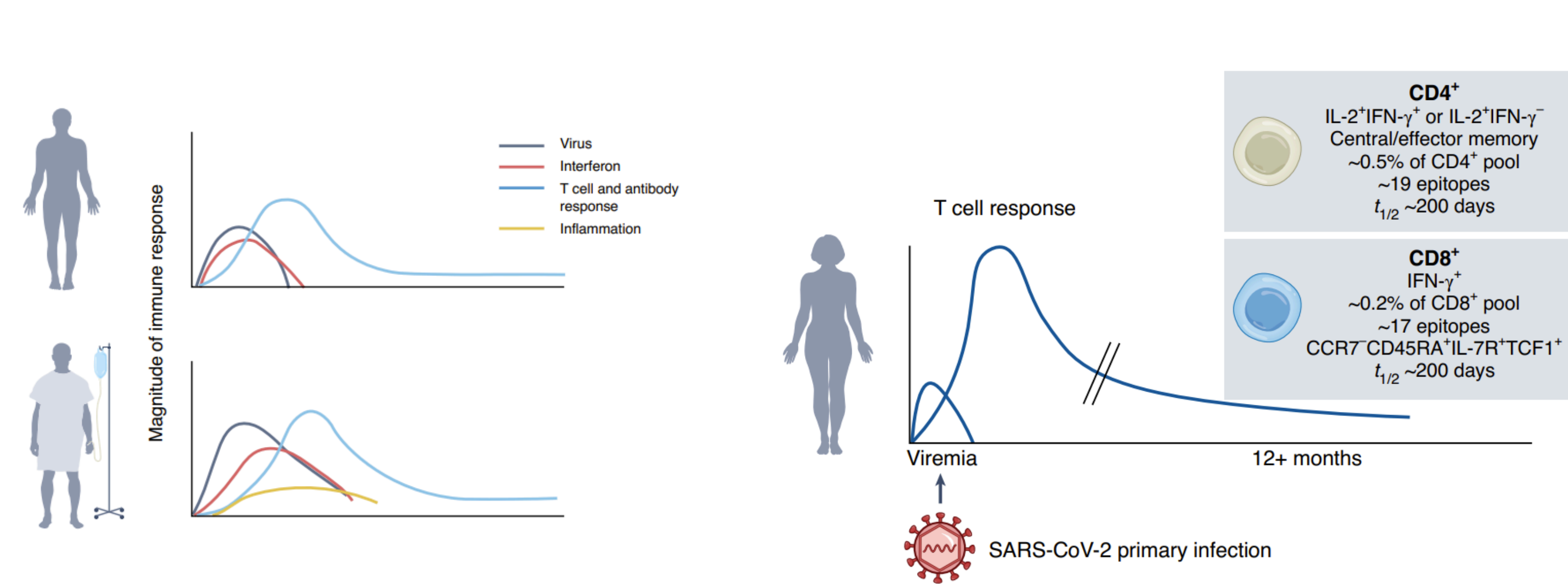
## 2. RESULTS

The initial viral load paired with the efficacy of the innate immune response are crucial for a proper adaptative response and a positive clinical outcome. The development of severe disease is linked to an early onset of inflammation and a delayed and excessive adaptative response, which leads to T cell exhaustion and lymphocytopenia. A critical factor for this excessive and delayed adaptative response is the suboptimal and delayed activation of the interferon type 1 pathway (Figure 1).

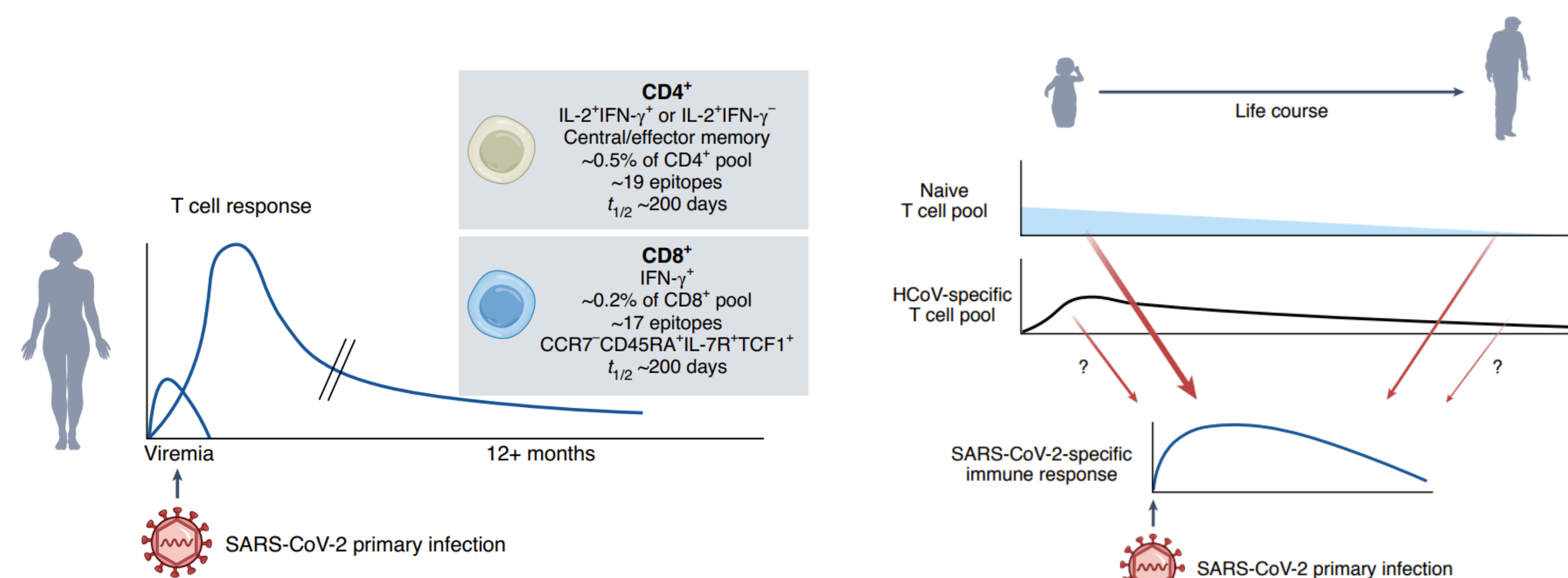
After the primary infection is cleared, memory T cells (CD4+ and CD8+) peaks. Following this peak response, the T cell response decreases but does not return to zero, indicating that a memory T cell response is maintained over time. This implies that there is a reserve of memory T cells that can respond rapidly upon reinfection. (Figure 2). There are six known human coronaviruses (HCoVs), including SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, and MERS-CoV, among others. Residual immune responses to SARS-CoV-1 persist in some individuals even years after the infection. These HCoVs demonstrate moderate amino acid conservation, particularly between SARS-CoV-1 and MERS-CoV when compared to SARS-CoV-2. Given the amino acid similarities, it is likely that T cell epitopes (specific sequences recognized by T cells) are shared among these coronaviruses. This cross-reactivity can play a crucial role in providing clinical protection against SARS-CoV-2. Children and young adults show higher levels of antibody cross-reactivity between HCoVs and SARS-CoV-2. This phenomenon may result from more recent infections with HCoVs, leading to antibodies capable of neutralizing SARS-CoV-2 even before exposure to the virus (Figure 3).

SARS-CoV-2 has undergone numerous mutations, resulting in variants with new characteristics, some of these are classified as "variants of concern" (VOCs) due to their increased transmissibility or ability to evade immune responses. Many mutations occur in the receptor-binding domain (RBD) of the spike protein, which is the target for many neutralizing antibodies, these spike mutations may also lead to a loss of T cell recognition in epitopes associated with common HLA alleles, such as A03:01, A11:01, and A\*01:01. (Figure 4).

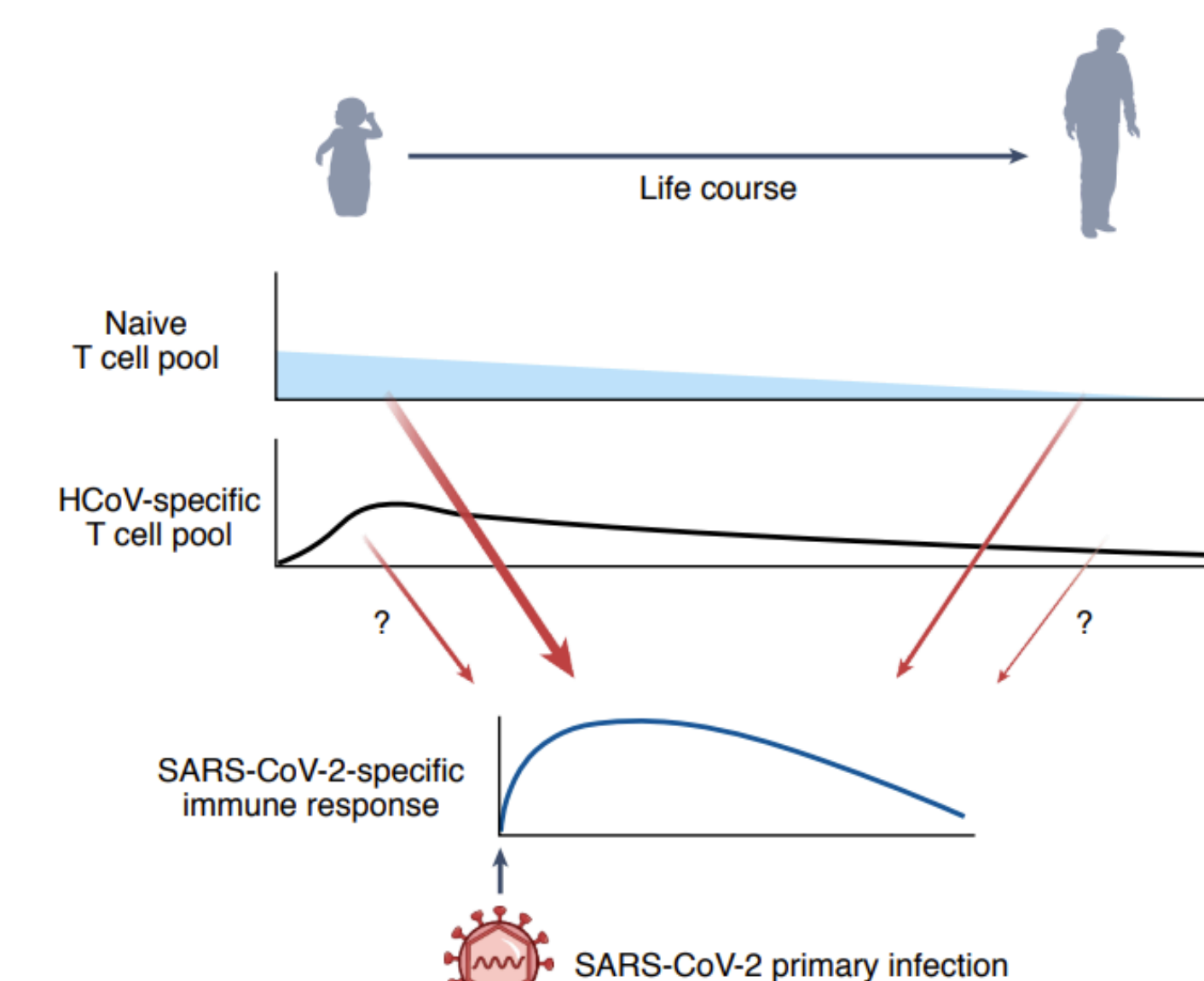
Increasing evidence now supports a potential role of cellular immunity in both preventing initial infection and, more importantly, limiting the extent of disease following infection. Added to that, SARS-CoV-2-specific T cell responses after vaccination are essential for protection (Table 1).



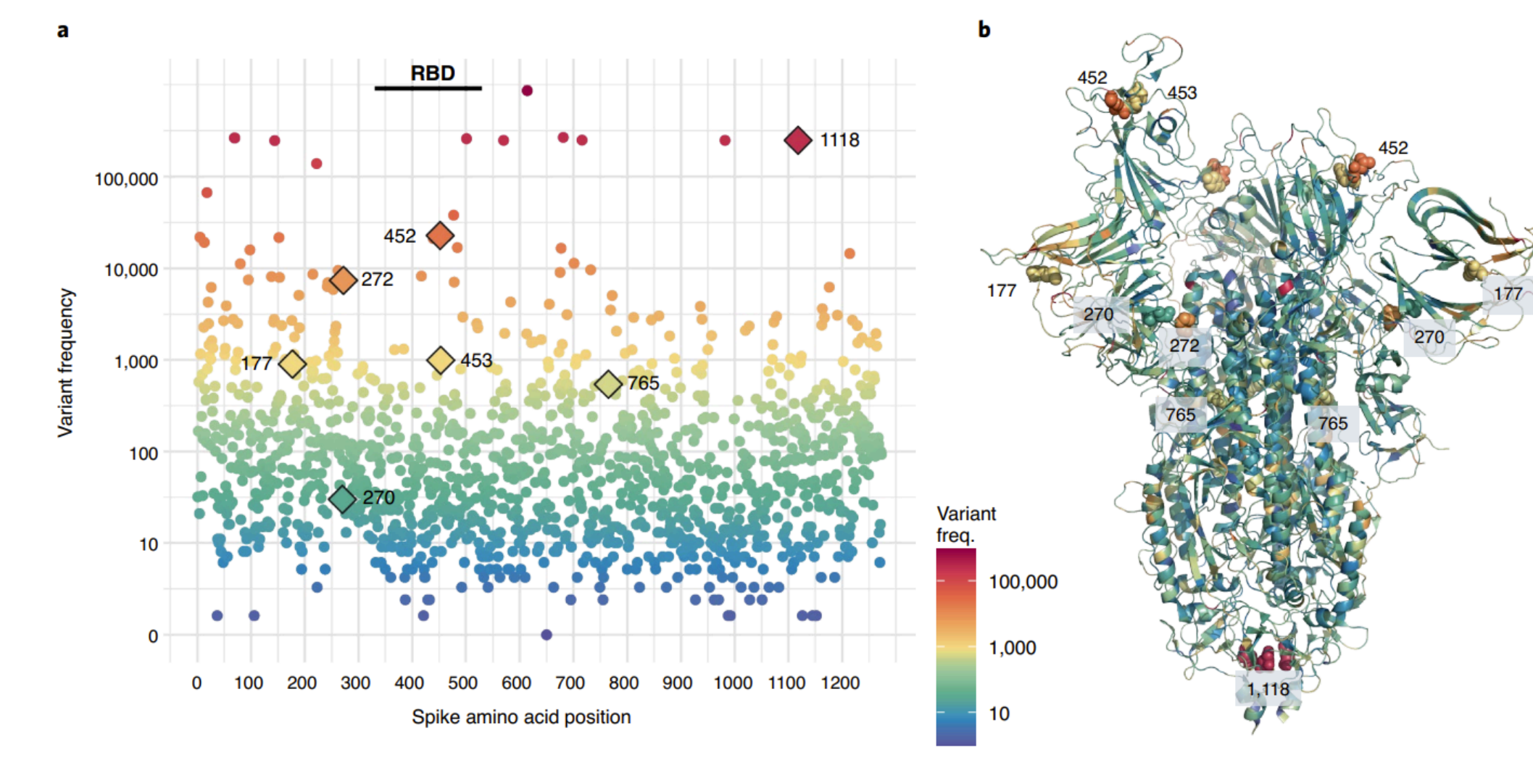
**Fig. 1 | Representation of immune correlates in relation to clinical severity during primary SARS-CoV-2 infection.** Effective clinical control of primary SARS-CoV-2 infection is associated with early and robust interferon and adaptive immune responses, which effectively control viral load. A delayed, inadequate, and prolonged interferon response seems to be associated with slowed and elevated cellular activation, with early inflammation and a poor clinical outcome.



**Fig. 2 | The profile of T cell immune memory to SARS-CoV-2 following clearance of primary infection.** Memory T cell responses are maintained within the first 12 months following clearance of infection by CD4+ T cell populations and CD8+ T cell populations, which comprise ~0.5% and ~0.2% of the repertoire and target at least 19 epitopes and 17 epitopes, respectively. t1/2, half-life.



**Fig. 3 | The potential contribution of HCoV-specific T cells to the cellular immune control of primary SARS-CoV-2 infection.** The size of the naive T cell repertoire decreases across the life course, and the magnitude of the memory T cell pool against seasonal HCoVs also seems to decrease. Following primary infection, the SARS-CoV-2-specific T cell response comprises de novo effector T cell clones derived from the naive repertoire and may potentially also include HCoV-specific cells that are cross-reactive with SARS-CoV-2.



**Fig. 4 | Mutations known to impact T cell recognition are not focused within the RBD.** Representation of frequency and structural context of amino acid substitutions known to affect T cell epitope recognition. a, Global frequency of amino acid variants relative to the Wuhan-Hu-1 reference sequence, including substitutions and deletions, at each amino acid position of the spike protein. Variants were identified using CoV-GLUE129, which filters out GISAID sequences identified as low quality or as being from non-human hosts (sequences retrieved from GISAID database on 6 April 2021). Diamonds highlight the positions of amino acid residues 177, 270, 272, 452, 453, 765, and 1118, where substitutions affect recognition of T cell epitopes. Points are colored to show variant frequency according to key. The location of the RBD (residues 330–530) is indicated. b, Structure of the spike protein ectodomain in open form (PDB ID: 6ZGG) in cartoon representation, with residues colored to show the global frequency of amino acid variants. Spheres highlight the locations of residues 177, 270, 272, 452, 453, 765, and 1118.

**Table 1. Evidence for a protective role of T cell immunity in the control of SARS-CoV-2 infection.**

Humoral Immunity	Cellular immunity
Neutralizing antibodies are protective against viral challenge.	CD8+ T cell response contributes to protection in the setting of low or waning antibody levels.
Provide protection against initial infection.	Evidence suggests that cellular responses may also play an important role in preventing initial infection.
Cell-to-cell contact viral dissemination is resistant to antibody neutralization.	T cell immunity may be essential for viral clearance in cell-to-cell contact virus dissemination.
People with impaired antibody responses, such as those with inherited or acquired immunodeficiencies, show reduced antibody protection.	T cell responses have been associated with protection, particularly in individuals undergoing B cell-depleting therapies (e.g., cancer patients treated with anti-CD20 antibodies).
Antibody titers rise after vaccination and provide protection against initial infection. However, antibody levels may wane over time, reducing the protection against infection and mild disease.	Antibody waning after vaccination remains a concern, but T cell memory subsets are induced after vaccination, and there is hope that cellular immunity will remain more robust.
Many viral VOCs can strongly evade humoral immunity.	Cellular responses induced by vaccines show strong cross-protection against VOCs and support the concept that cellular responses contribute substantially to disease control.

## 3. CONCLUSION

- The T cell response is essential for immune protection against SARS-CoV-2, its responses are crucial for viral clearance, can prevent infection without seroconversion, provide robust memory, and facilitate the recognition of viral variants. Antibody responses are also highly effective in providing clinical protection.
- There is an established T cell memory profile against SARS-CoV-2 infection, that is maintained more than 12 months after the first infection.
- Children and young adults have a protective profile against SARS-CoV-2 infection due to a more robust T cell naive pool, and due to HCoV-specific T cell pool.
- Cellular immunity plays a crucial role in both preventing initial SARS-CoV-2 infection and in limiting the severity of disease following infection.
- SARS-CoV-2-specific T cell responses generated after vaccination are essential for providing protection against the virus.

## 4. REFERENCES

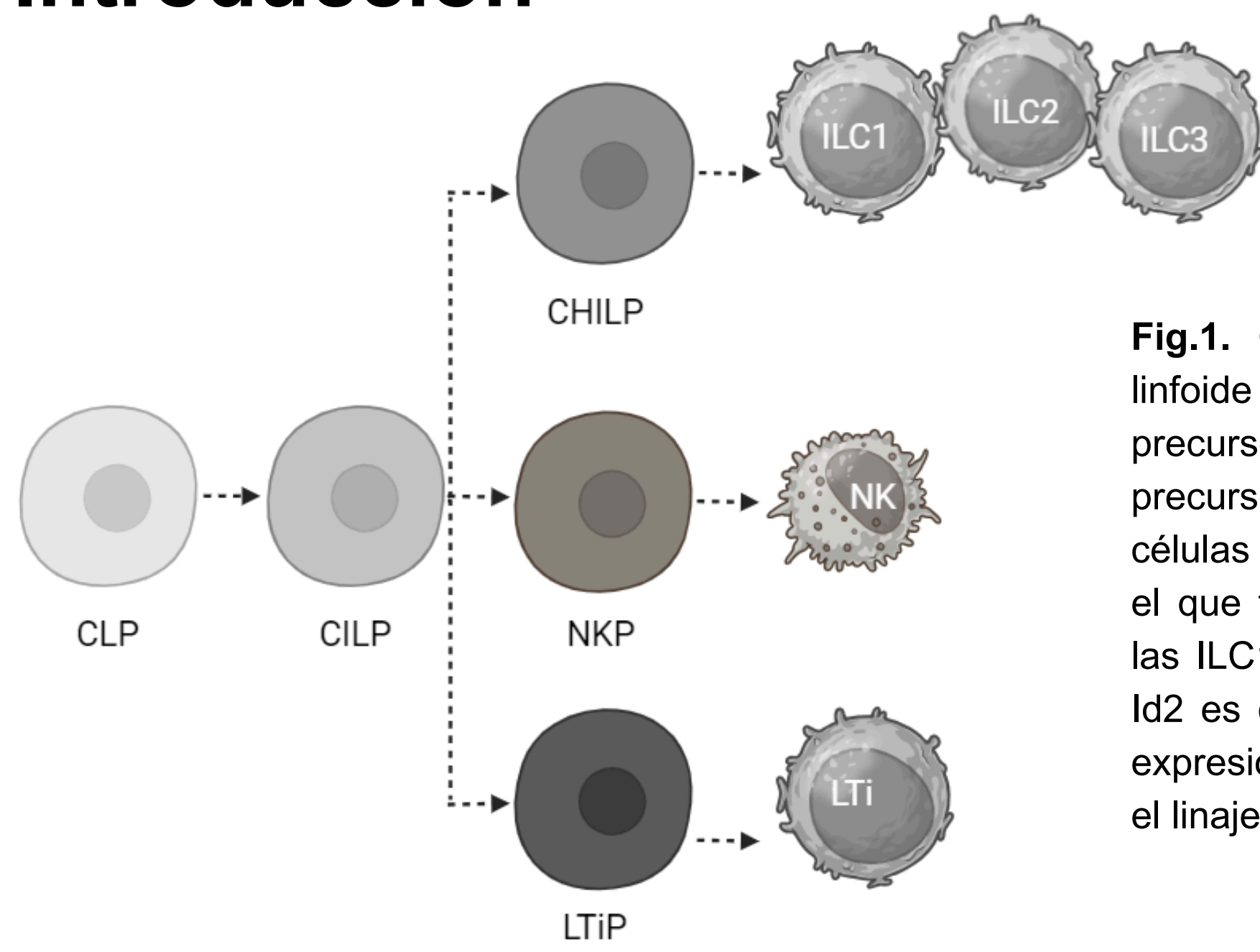
1. Rümke LW, Smit WL, Bossink A, Limonard GJM, Muijlwijk D, Haas LEM, et al. Impaired SARS-CoV-2 specific T-cell response in patients with severe COVID-19. *Front Immunol.* 2023 Apr 17;14:1046639.
2. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nature Immunology* 2022 23:2. 2022 Feb 1;23(2):186–93.
3. Yang Y, Miller H, Byazrova MG, Cndotti F, Benlagha K, Camara NOS, et al. The characterization of CD8+ T-cell responses in COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2024 Dec 31;13(1).

# Innate lymphoid cells: Potent early mediators of the host immune response during sepsis

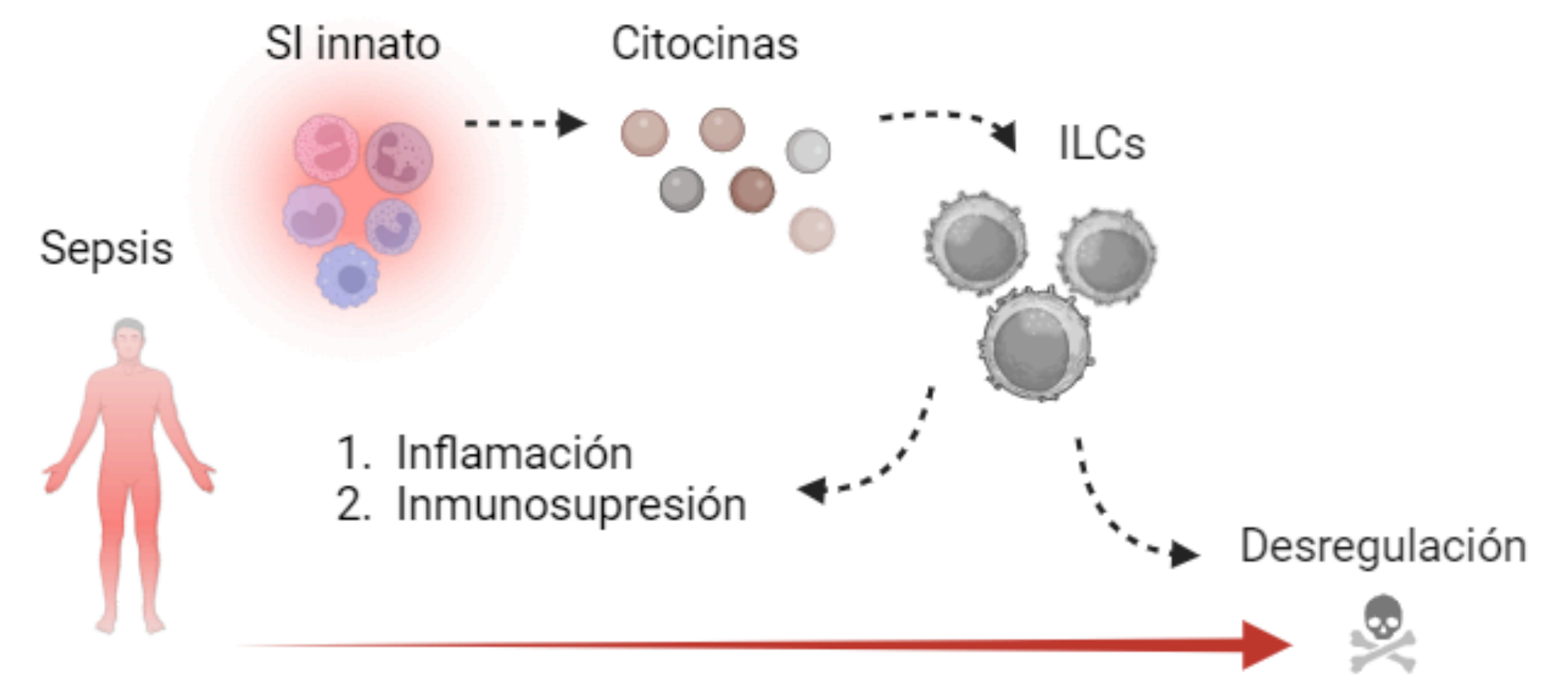
M. Theertha<sup>1</sup>, S. Sanju<sup>1</sup>, Veeraraghavan Vishnu Priya<sup>2</sup>, Paresh Jain<sup>3</sup>, Praveen K. Varma<sup>4</sup>, Ullas Mony<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Nanosciences and Molecular Medicine and <sup>4</sup>Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Amrita Institute of Medical Sciences and Research Center, Kerala, India  
<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Saveetha Dental College, Saveetha Institute of Medical & Technical Sciences, Saveetha University, Chennai, India  
<sup>3</sup>BD Biosciences, Singapore, Singapore

## Introducción

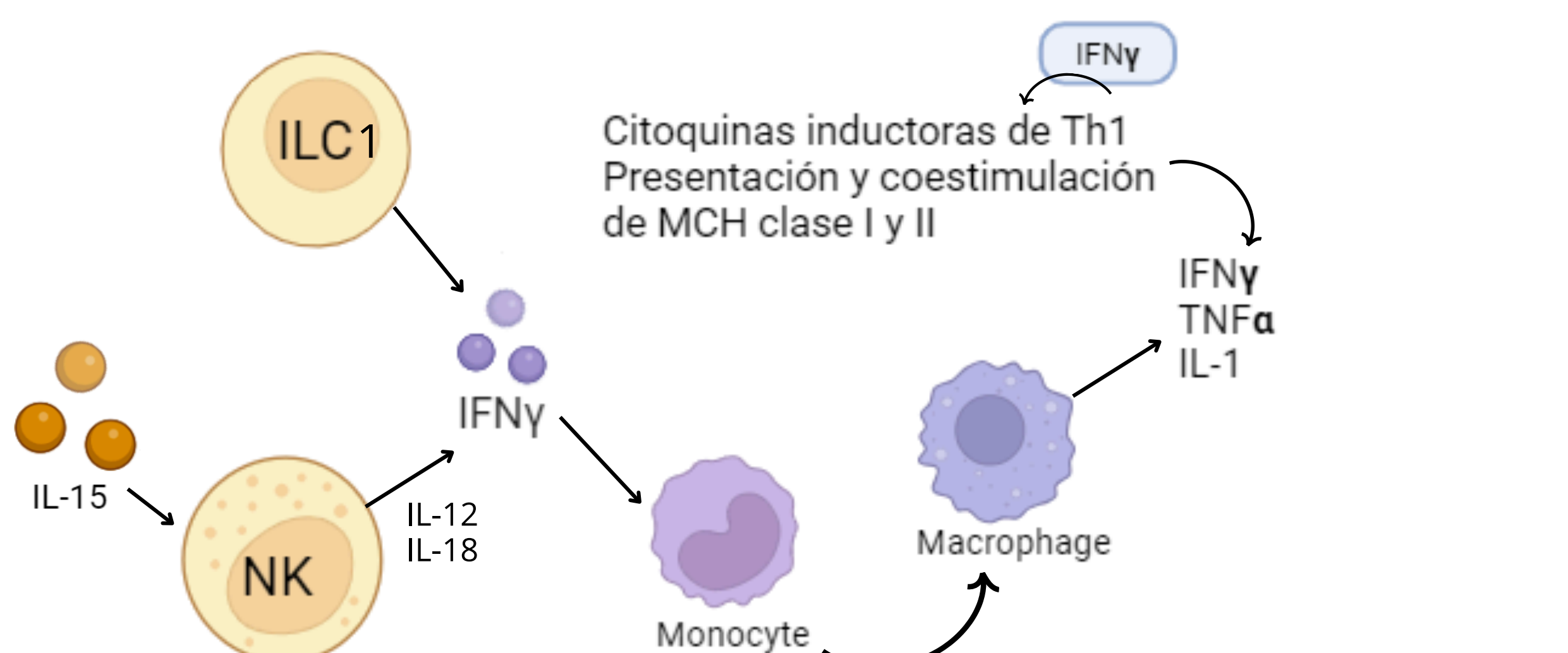


**Fig.1. Ontogenia de las ILCs.** El progenitor linfóide común (CLP) se diferencia hacia un precursor común de ILC (CILP) que da lugar al precursor de células NK (NKP), al precursor de células LTi y al progenitor helper común (CHILP), el que finalmente dará lugar a la generación de las ILC1, ILC2 e ILC3. El factor de transcripción Id2 es crítico para generar ILC debido a que su expresión sostenida evita la diferenciación hacia el linaje de los linfocitos T y B.

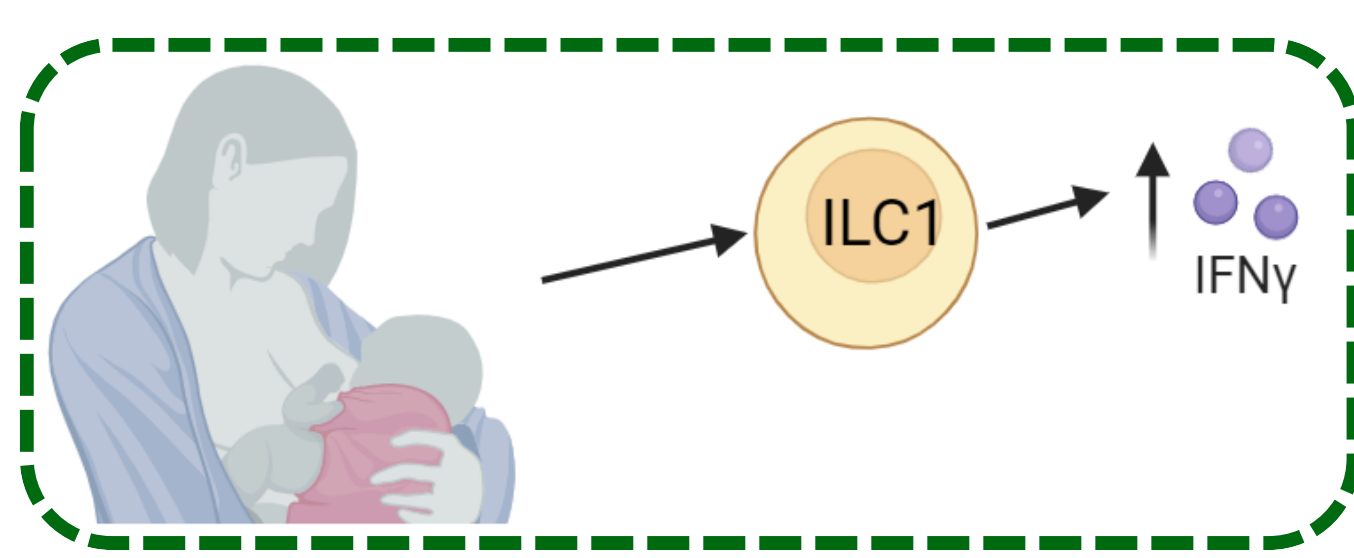


**Fig.2. Respuesta inmune durante la sepsis.** La sepsis es un síndrome desregulado generado como respuesta a una infección. Consta tanto de una inflamación exacerbada como de una inmunosupresión. En un inicio, las células mieloides generan un ambiente citoquina distinto debido a respuestas hipo e hiperinflamatorias prolongadas. Las ILCs responden a citoquinas o PRR, independientemente a la presentación de antígenos; no obstante, su disfunción puede generar un episodio séptico o el empeoramiento del síndrome séptico activo.

## ILC1

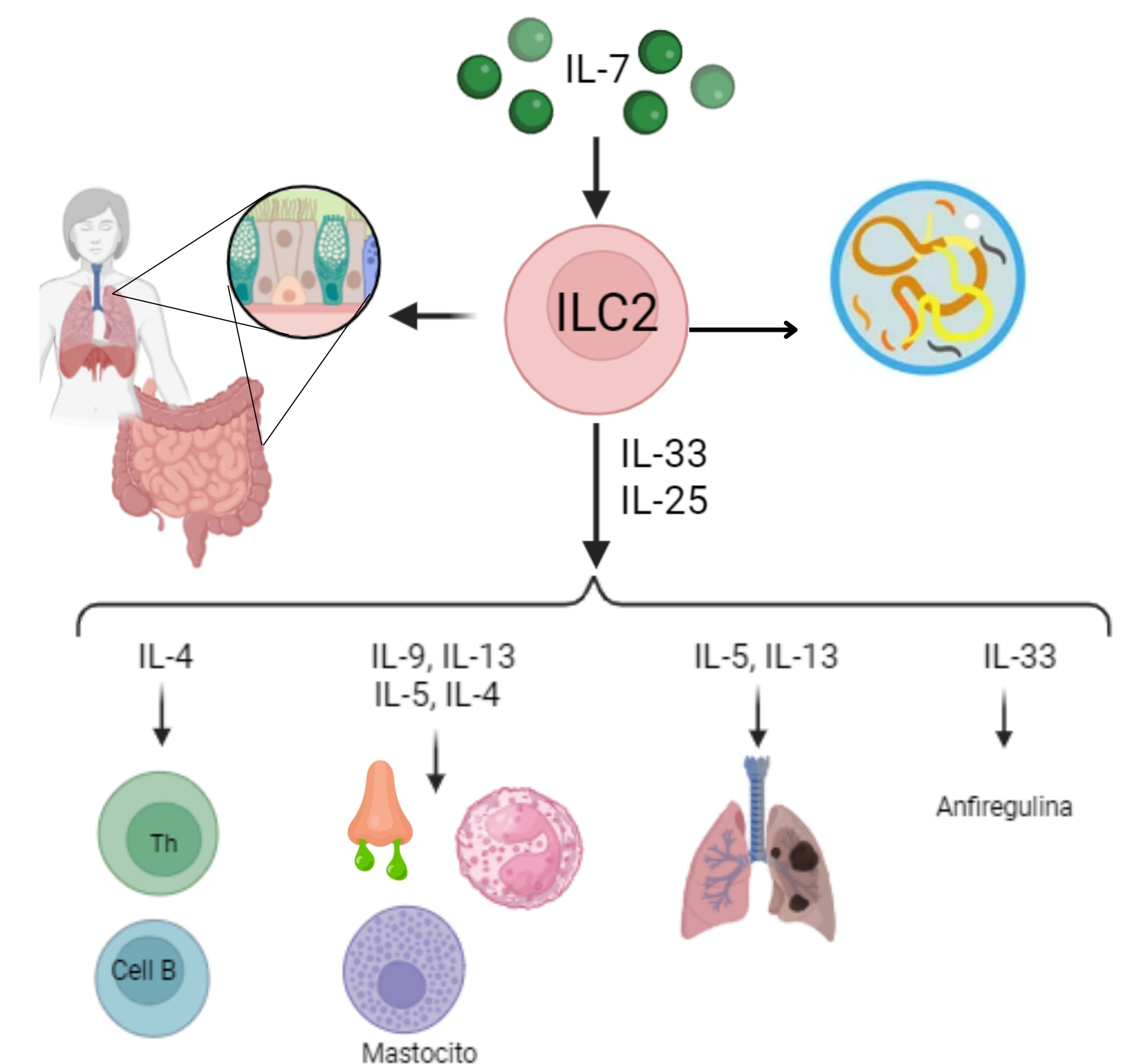


**Fig.3. ILC clase 1.** Se caracterizan por su capacidad para producir IFN y. Los miembros son células NK y ILC1 no citotóxicas. Las células NK son reguladas por IL-15 y bajo la influencia de IL-12 e IL-18, liberan IFN y, que conduce a la producción de citoquinas que inducen Th1.



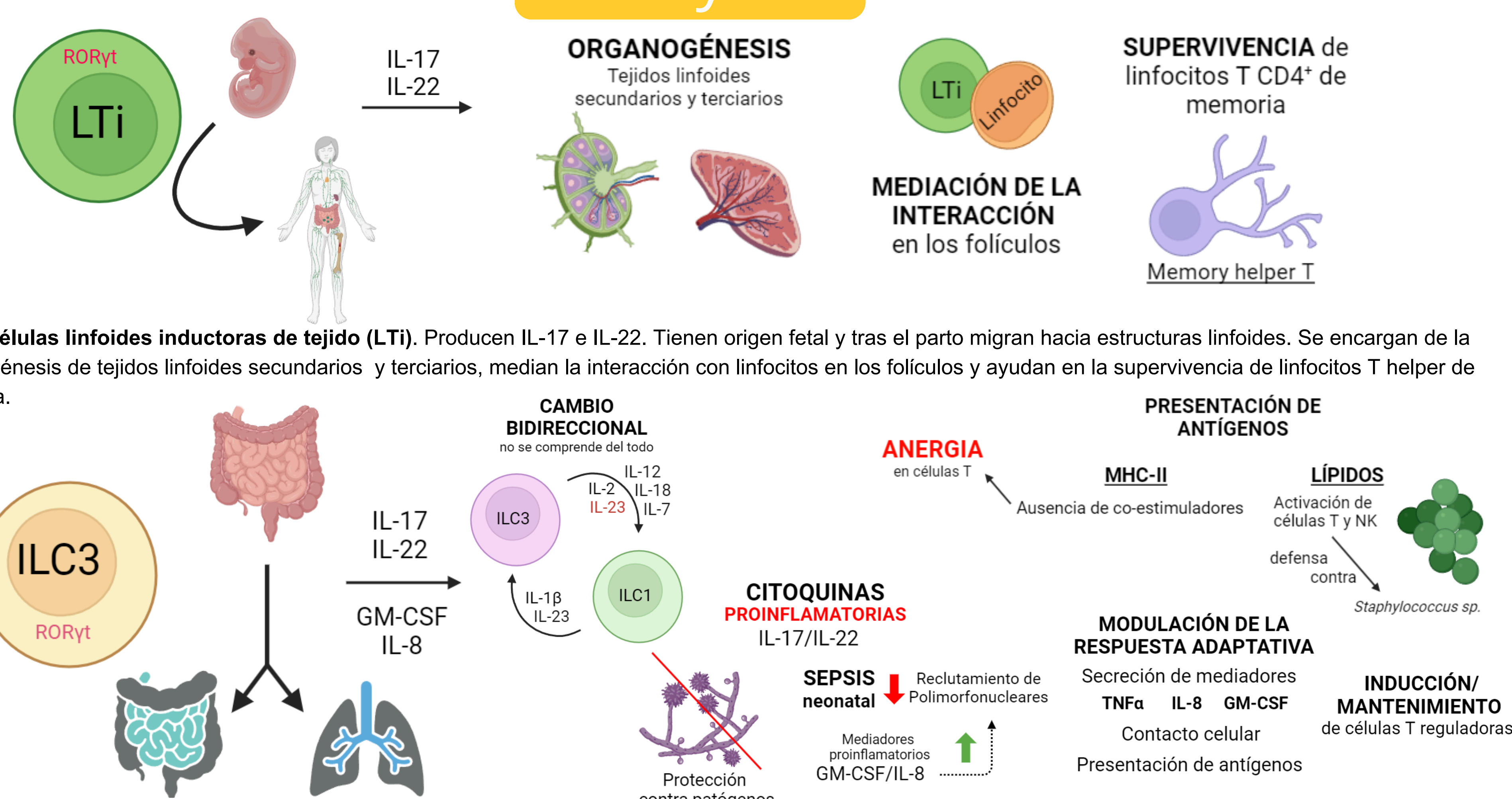
**Fig.4.** Los recién nacidos ingieren ILCs a través de la leche materna, por lo cual ILC1 son la población más grande, esto moldea el microbioma oral e intestinal de los infantes para adaptarlos al mundo real.

## ILC2



**Fig.5. ILC clase 2.** Se desarrollan por estímulo de IL-7. Se encuentran principalmente en tejidos linfoides asociados al intestino y barreras de las vías respiratorias. Expresan receptores para IL-33 e IL-25. Al ser activadas con IL-25, las ILC2 producen: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-13. Participan en la eliminación de helmintos y nematodos.

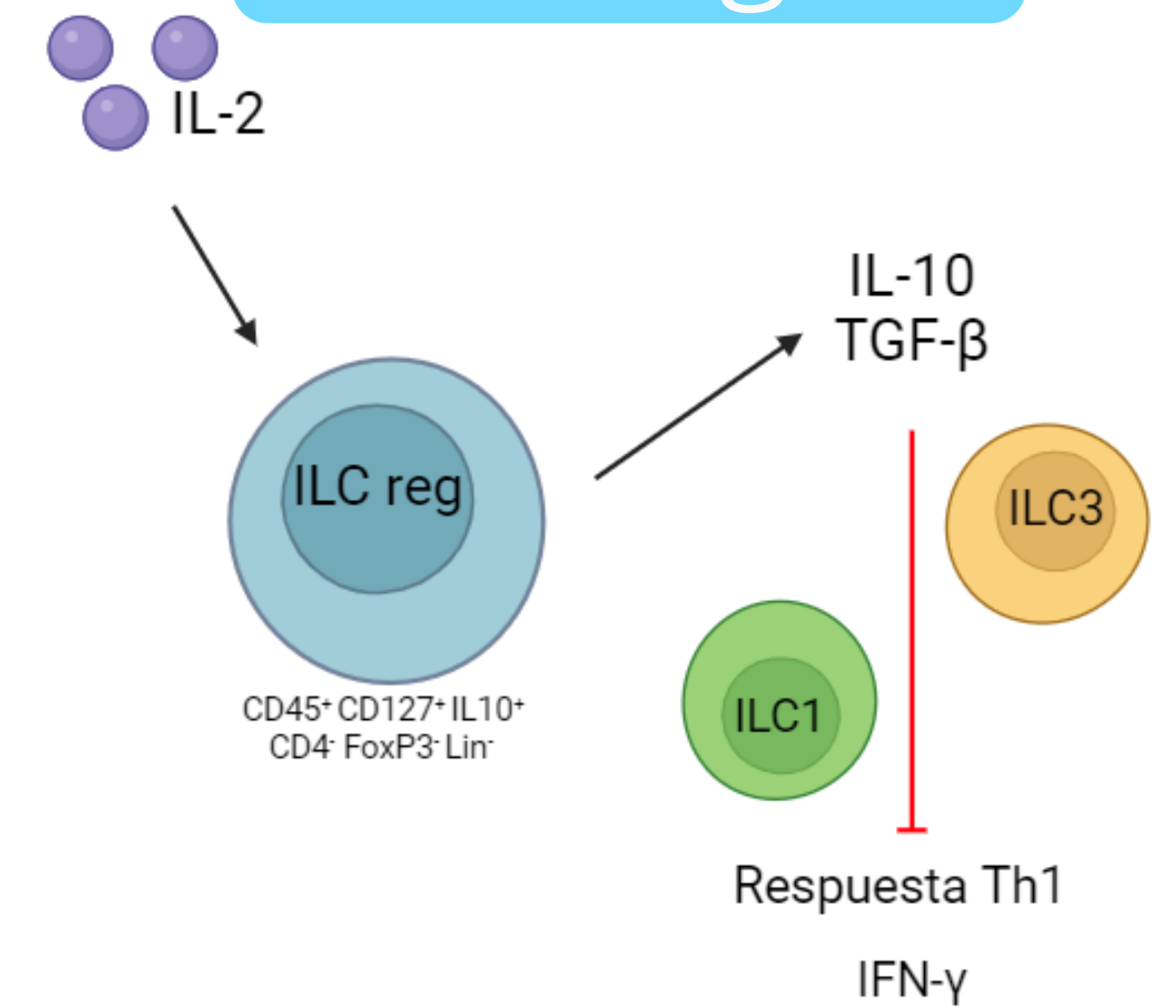
## ILC3 y LTi



**Fig.6. Células linfoides inductoras de tejido (LTi).** Producen IL-17 e IL-22. Tienen origen fetal y tras el parto migran hacia estructuras linfoides. Se encargan de la organogénesis de tejidos linfoides secundarios y terciarios, median la interacción con linfocitos en los folículos y ayudan en la supervivencia de linfocitos T helper de memoria.

**Fig.7. ILC3.** Producen IL-17, IL-22 y en determinadas ocasiones IL-8 y GM-CSF. Aparecen en el tracto intestinal tras dos semanas del parto y pueden migrar hacia barreras epiteliales intestinales o de las vías aéreas. Poseen diversas funciones como bidirectional switching, presentación de antígenos, producción de citoquinas, modulación de respuestas inmunes o inducción y mantenimiento de determinados tipos celulares.

## ILCregs



**Fig.8. ILC reguladoras.** Se caracterizan por su capacidad de producir IL-10 y TGF- $\beta$  (Factor de crecimiento transformante  $\beta$ ). Las ILC reguladoras se activan en respuesta a IL-2. Son capaces de inhibir respuestas de tipo Th1 a través de inhibir células ILC1 e ILC3, viéndose alterada la producción de interferón y. Por todo ello, se promueve inmunosupresión dando lugar a sepsis.

## Autores

Bertín Meireles de Diego, Inés Pascual Laguna, Alisson Quezada Cuadrado

## Conclusiones

- Las ILCs como primera línea de defensa en la inmunidad innata gracias a su rápida activación independiente de antígeno.
- Su doble papel en inflamación e inmunosupresión como potencial diana terapéutica en la sepsis.
- Las interacciones entre las ILCs y otras células regulan tanto la amplificación de la respuesta inflamatoria como la resolución de la misma.

## Bibliografía

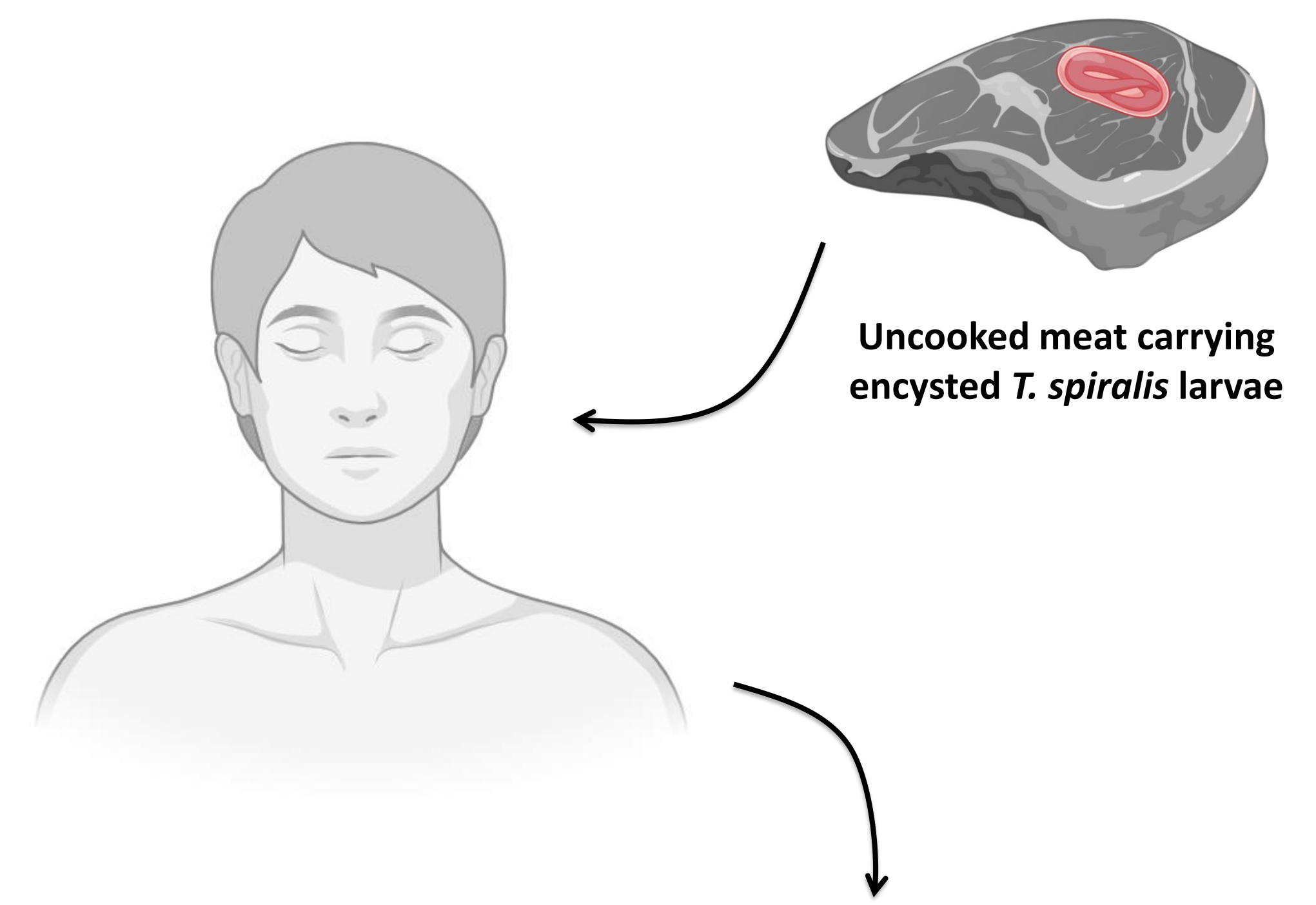
- Theertha, M., Sanju, S., Priya, V. V., Jain, P., Varma, P. K., & Mony, U. (2020). *Innate lymphoid cells: Potent early mediators of the host immune response during sepsis*. Cellular & Molecular Immunology, 17(10), 1114-1116.
- Nagasawa M, Spits H, Ros XR. (2018). *Innate Lymphoid Cells (ILCs): Cytokine Hubs Regulating Immunity and Tissue Homeostasis*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 10(12):a030304.

## INTRODUCTION

The *hygiene hypothesis* states that the incidence of bacterial and parasitic infections in humans living in developed countries has decreased, leading to an increase in immune system dysregulations, allergy and autoimmunity. **Helminths exert strong immunomodulatory effects on their hosts**, and recent epidemiological data have shown that acute or chronic infection by helminths can provide some protection against these autoimmune diseases, such as multiple sclerosis and type 2 diabetes.

*Trichinella spiralis* is a zoonotic nematode of intracellular parasitism that infects humans when consuming uncooked meat carrying encysted *T. spiralis* larvae in muscle tissue. In the **small intestine**, larvae mature into adult worms (1) and, after copulation, female adults release the newborn larvae, which reach the skeletal **muscle cells** (2) through systemic circulation. Finally, *T. spiralis* larvae transform muscle cells into **encapsulated nurse cells** (3) without killing them.

In all three stages *T. spiralis* release **excretory-secretory (ES) products** that enable cross-talk between parasite and the host's immune system, shifting the immune response from pro- to anti-inflammatory. However, **how does *T. spiralis* achieve inflammation modulation** is not completely clear yet.

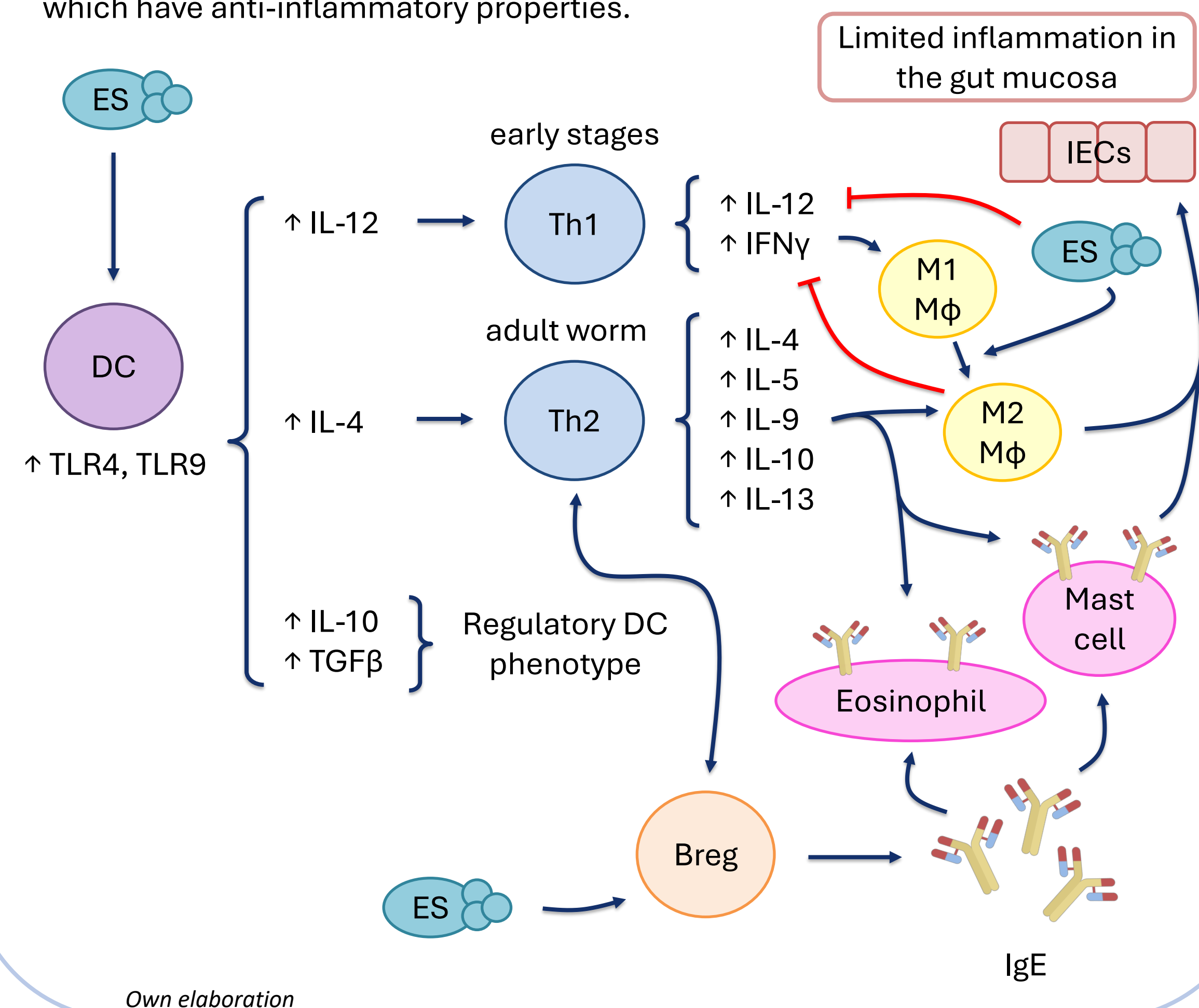


Uncooked meat carrying encysted *T. spiralis* larvae

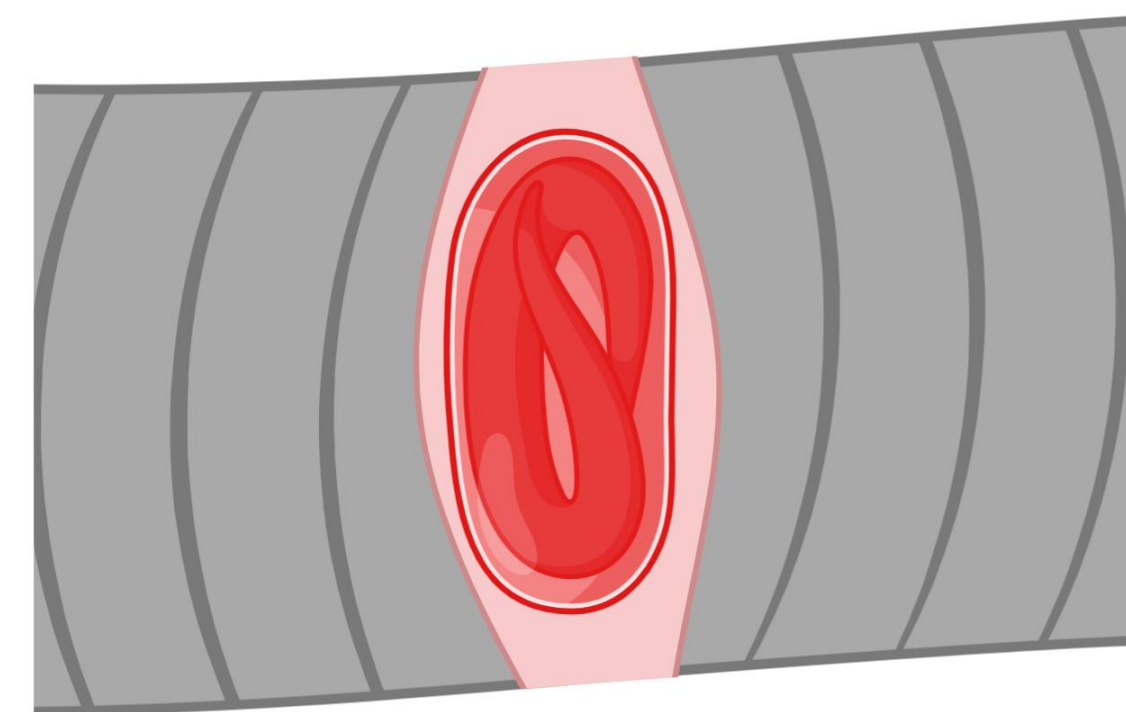
## HOW DOES THE IMMUNE SYSTEM RESPOND AGAINST *T. SPIRALIS* INFECTION?

### 1 Intestinal stage

- B cells:** the increase in antigen-specific IgG and IgE results in cross-linking of mast cells with basophils and increased clinical sensitivity. *T. spiralis* induces the production of polyclonal non-specific IgE, which saturates the binding sites of basophils and mast cells. ES molecules induce regulatory B cells (Breg), which promote the differentiation of CD4<sup>+</sup> T cells towards Th2.
- Dendritic cells (DCs):** ES molecules upregulate the expression of TLR4 and TLR9 in DCs, leading to the production of IL-12, IL-4, IL-10 and TGFβ. Despite their Th1 or Th2 phenotypic affiliation, DCs induce regulatory responses.
- T helper (Th) cells:** in the early stages of *T. spiralis* infection, proinflammatory cytokines trigger a **Th cell type 1 (Th1) response** to protect the host. Th1 cells produce IFNγ and IL-12, leading to the recruitment of immune cells to the gut and the restoration of intestinal epithelial cells (IECs). Once adult *T. spiralis* colonise the jejunal enterocyte niche, the Th1 response shifts to a **Th2 response**, characterised by eosinophilia, immunoglobulin class switching to IgE and high serum levels of IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, which activate mast cells. This anti-inflammatory response limits inflammation in the intestinal mucosa.
- Macrophages (Mφ):** ES molecules inhibit the production of proinflammatory cytokines and induce the phenotypic conversion of M1 macrophages to M2, which have anti-inflammatory properties.



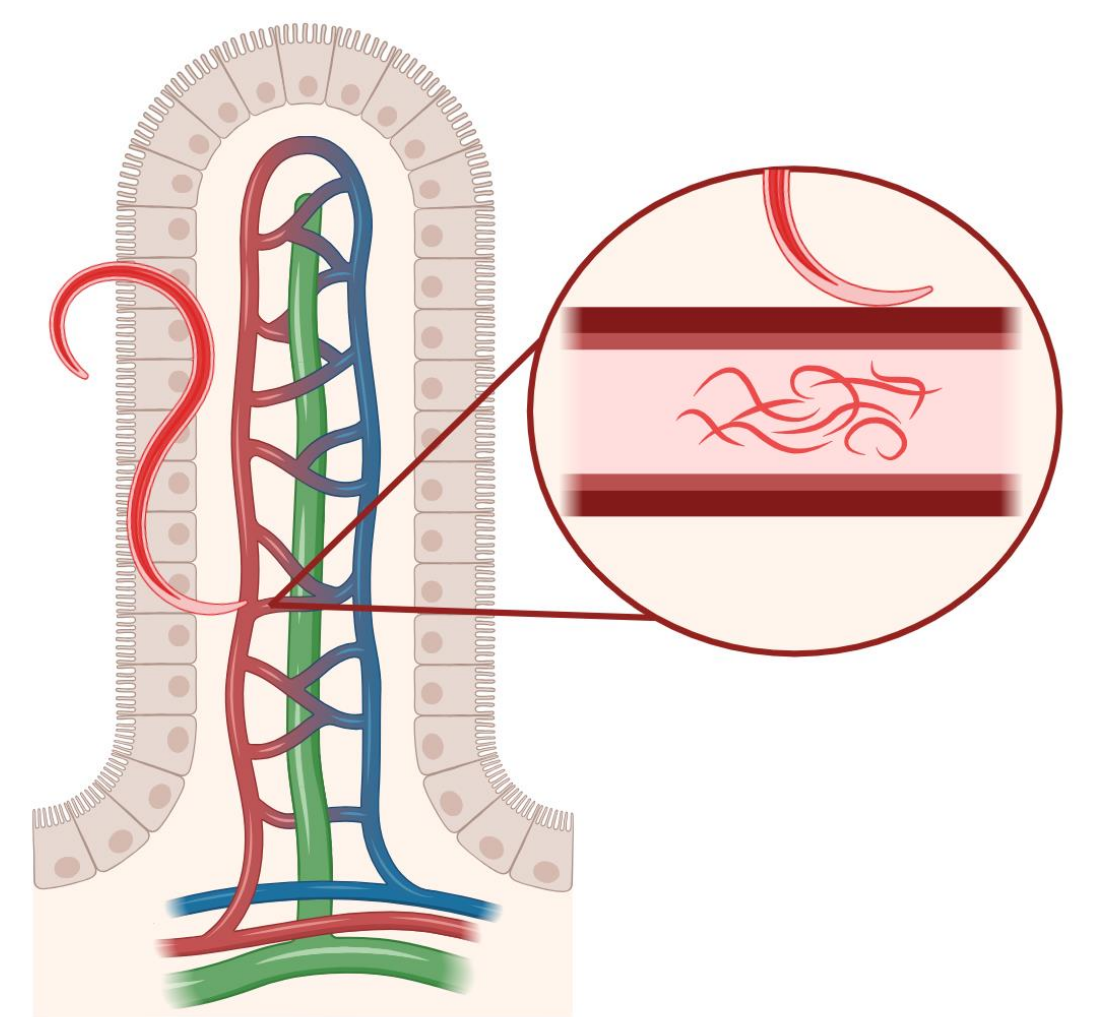
Own elaboration



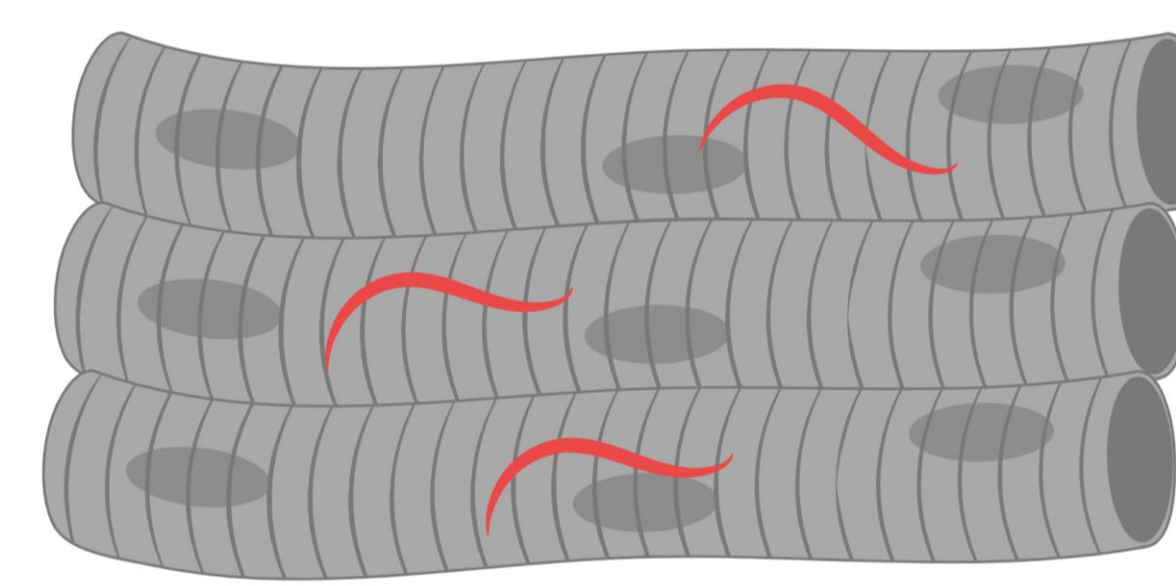
### 3 Nurse cell-larvae complex formation.

## *T. spiralis* life cycle

Own elaboration



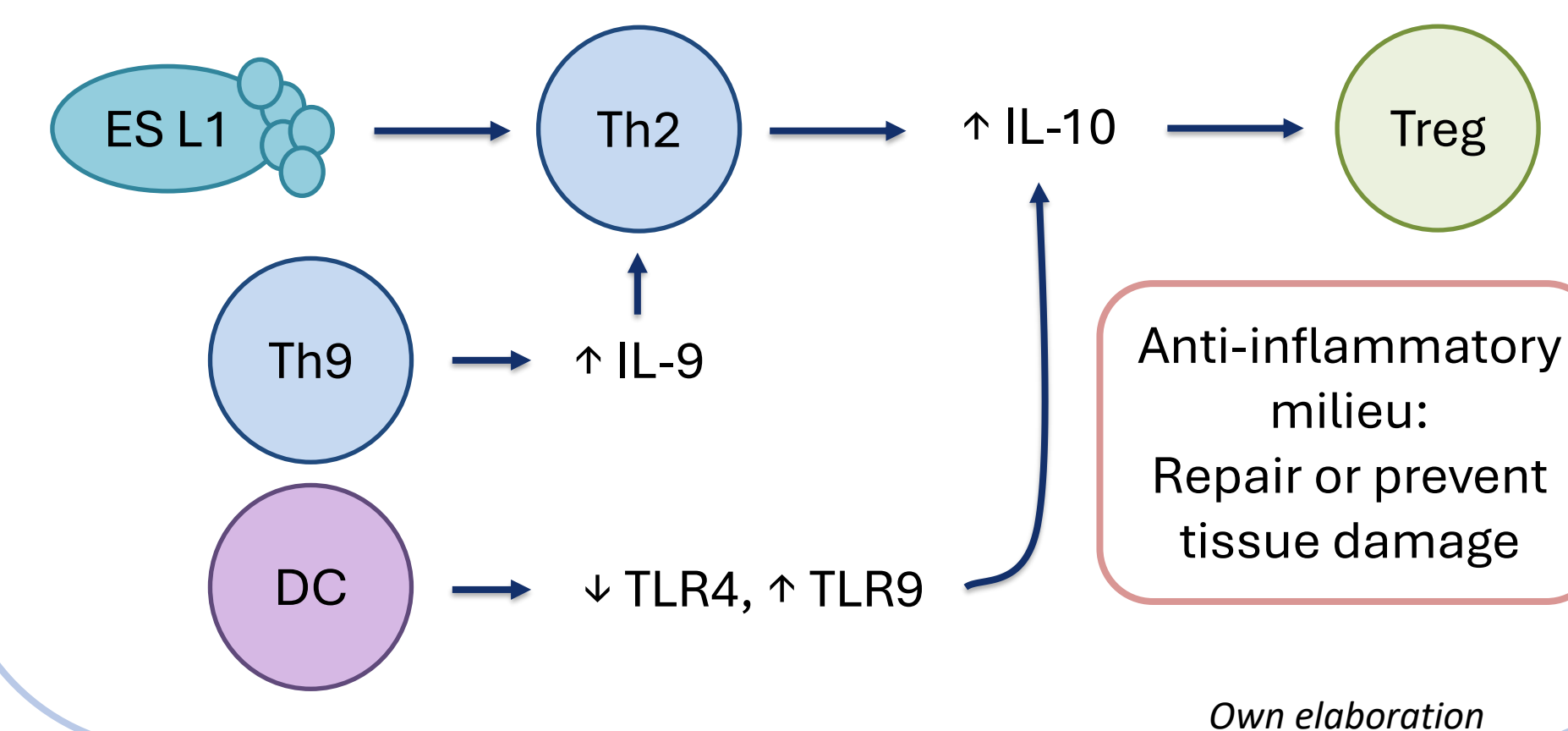
### 1 In the small intestine, female adult worm releases newborn larvae to circulatory system.



### 2 Newborn larvae reach the skeletal muscle cells.

### 2 Muscle stage

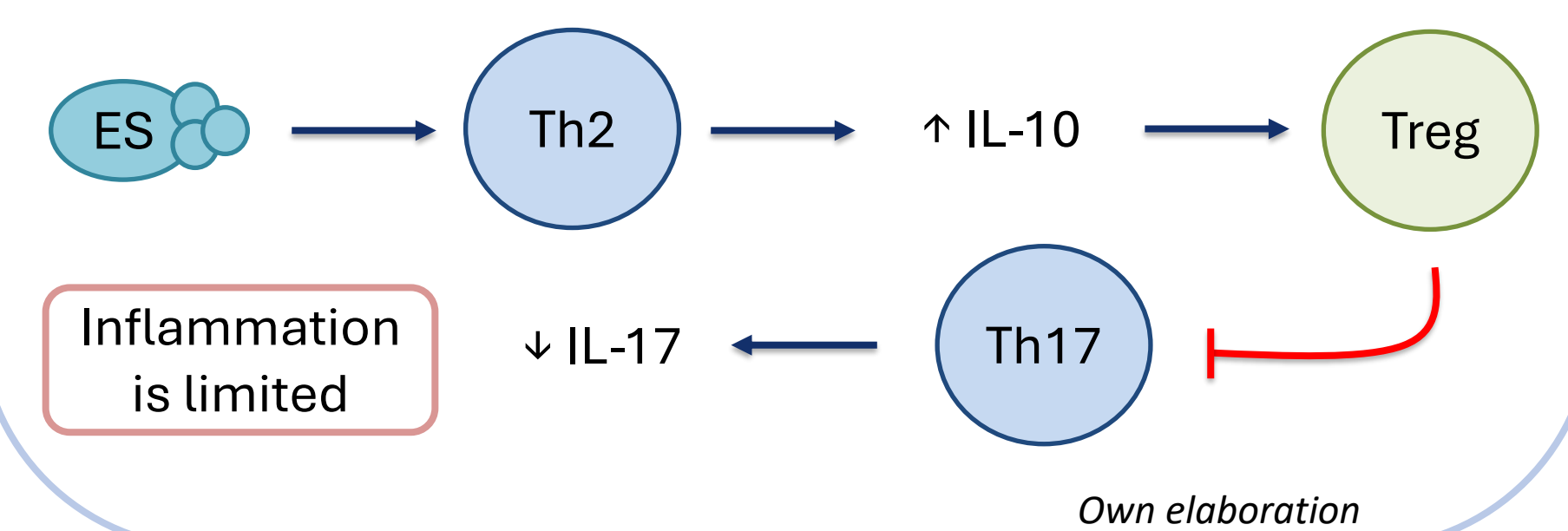
- T helper cells:** Th2 cytokines (IL-4, IL-10, IL-13) are upregulated and a Th9 response is induced, leading to the production of IL-9, which increase IgE levels. IL-9 also potentiates Th2-type response.
- Dendritic cells (DCs):** ES antigens inhibit TLR4 and TRIF-dependant pathways, while TLR9 expression is upregulated and stimulate IL-10 production.
- Regulatory T (Treg) cells:** IL-10 stimulate differentiation of Treg cells and chemokines recruit them to infected muscle cells.



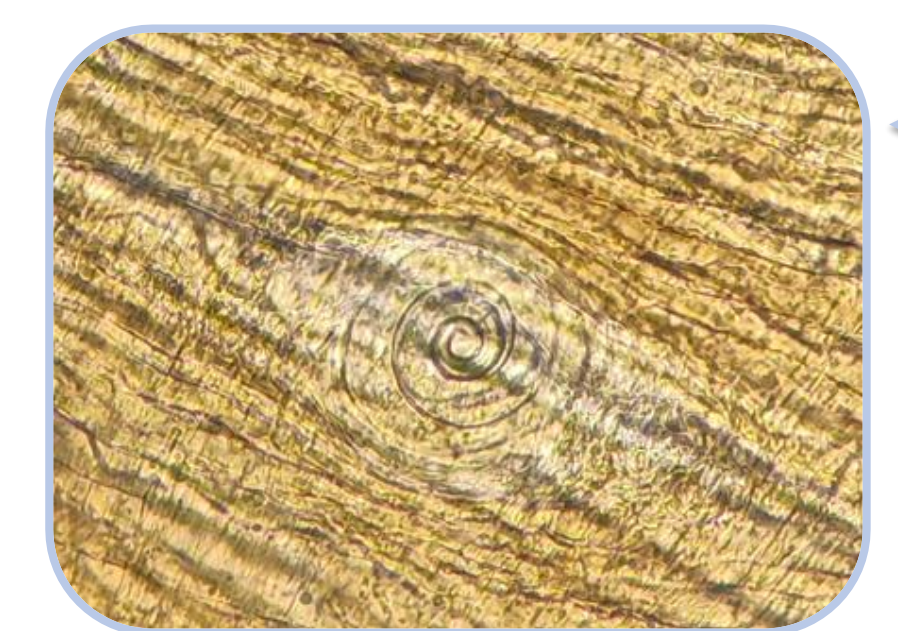
Own elaboration

### 3 Nurse cell stage

- T helper cells:** ES molecules maintain a stable Th2 response, while regulatory T cells inhibit the differentiation of Th17. Consequently, IL-17 levels decrease.
- Regulatory T (Treg) cells:** IL-10 production by Th2 cells remains upregulated and increase the recruitment of Treg cells that suppress Th17 differentiation.



Own elaboration



Nurse cell-larvae from a histological section of muscle tissue (40X).  
Photo by Irene Aguado, from the Parasitology lab practices.

## Immune-mediated diseases ameliorated by *T. spiralis* infection or its products

Disease	Administration of...	Immune response cell
EAAI: experimental allergic airway inflammation	<i>T. spiralis</i> muscle larvae	Treg cell or DCs
EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis	<i>T. spiralis</i> muscle larvae; soluble extract from <i>T. spiralis</i> muscle larvae	
IBD: inflammatory bowel disease	<i>T. spiralis</i> muscle larvae; ES products from adults <i>T. spiralis</i> (AES)	T and T reg cell
RA: Rheumatoid arthritis	<i>T. spiralis</i> muscle larvae; soluble extract from <i>T. spiralis</i> muscle larva	
Asthma	ES products from adults <i>T. spiralis</i> (AES)	
T1DM: Type 1 diabetes mellitus	<i>T. spiralis</i> muscle larvae	T and NK cell

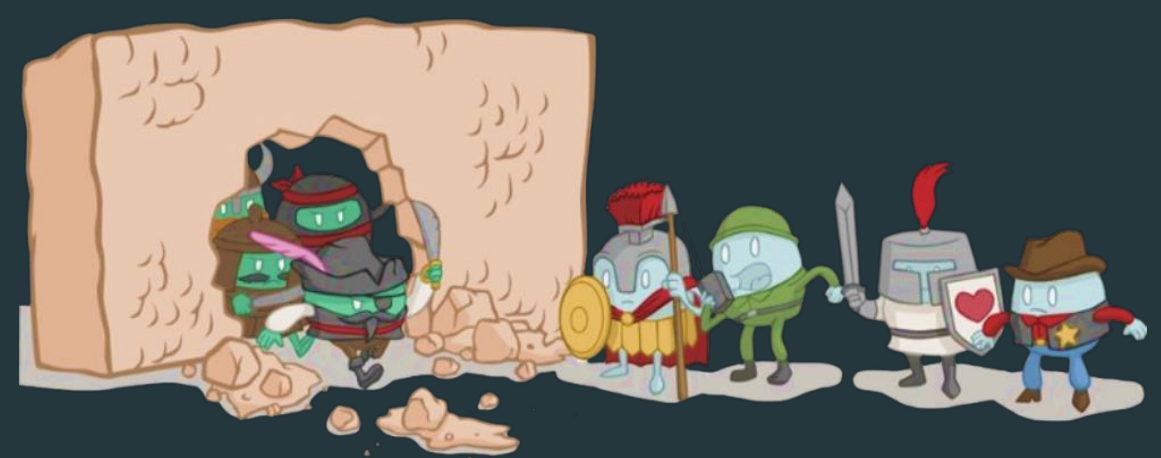
## CONCLUSIONS

- In all three stages of its life cycle, *T. spiralis* releases excretory-secretory (ES) products that modulate the host's parasite-specific immune response by promoting an anti-inflammatory response, characterized by Th2 and Treg differentiation.
- As the effects of *T. spiralis* ES products limit the inflammatory response, these molecules may represent a potential strategy for the development of new therapies for inflammatory disorders, including allergies and autoimmune diseases.

## CLINICAL APPLICATIONS

### ES products released by *T. spiralis*

Acronym	ES product	Function	GenBank number
Tsp53	<i>T. spiralis</i> 53 kDa glycoprotein	Caused partial maturation of DCs, regulated Th1/Th2 balance.	U25127
Ts-CLP	<i>T. spiralis</i> cystatin-like protein	Induced a Th1/Th2-mixed immune response and decreased STAT6 transcription.	EU263325.1
Ts-Pmy	<i>T. spiralis</i> paramyosin	Differentiation of regulatory T cells, interfering with complement activation.	EF429310.1
Ts87	Ts87 glycoprotein	Stimulated Th1/Th2 systemic immune response.	AF399957
Ts-CRT	<i>T. spiralis</i> calreticulin	Reducing C1q-mediated activation of classical complement pathway and inhibiting C1q-induced non-complement activation of macrophages.	XM_003371331.1
TsCstN	<i>T. spiralis</i> novel cystatin	Suppressing proinflammatory cytokines and interfering with the antigen presentation process through depletion of MHC-II expression.	XP_003369399.1
TsGST	<i>T. spiralis</i> glutathione-S-transferase	Regulating maturation and function of DCs and induces Th2 immune response.	XM_003373603
n.a.	Extracellular vesicles	Carrying immunomodulatory proteins and it can independently induce regulatory responses.	n.a.



# TOLERANCIA A LA ENFERMEDAD COMO ESTRATEGIA DE DEFENSA

Ruslan Medzhitov<sup>1\*</sup>, David S. Schneider<sup>2\*</sup>, Miguel P. Soares<sup>3\*</sup>

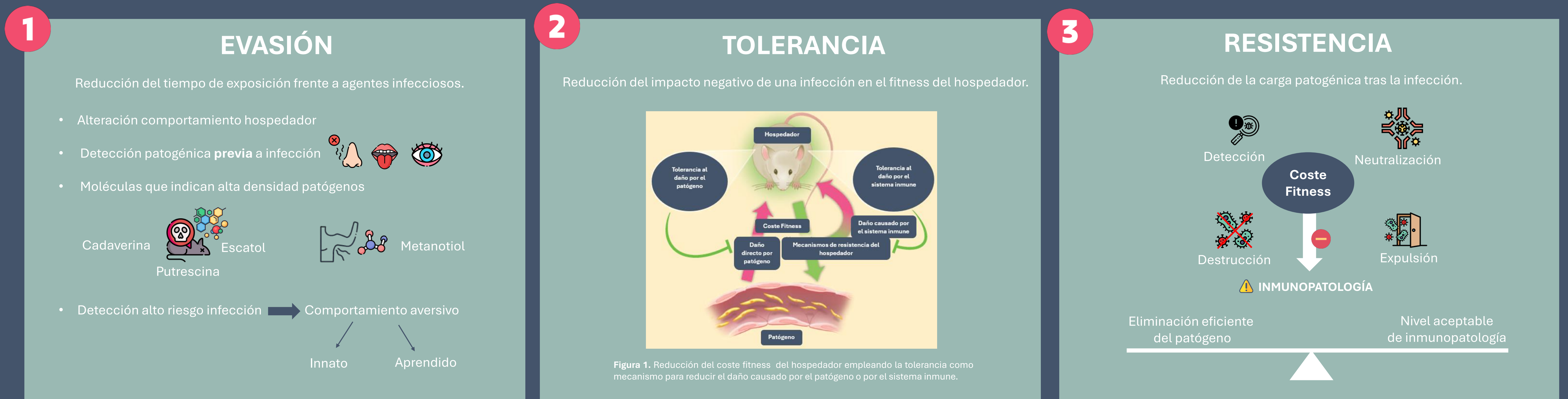
<sup>1</sup>Howard Hughes Medical Institute, Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, <sup>2</sup>Department of Microbiology and Immunology, Stanford University, Palo Alto, CA, <sup>3</sup>Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal

## INTRODUCCIÓN

La principal función del sistema inmune es **proteger** de las infecciones mediante la **detección** y **eliminación** de los patógenos invasores. Sin embargo, el organismo hospedador también puede protegerse reduciendo el impacto negativo de las infecciones sobre su fitness.

Existen 3 estrategias principales de defensa del anfitrión; **evasión** del patógeno, **resistencia** y **tolerancia** al daño causado por la infección.

El concepto de **tolerancia a la enfermedad** constituye una estrategia de defensa distinta a la tradicional evasión patogénica. Este enfoque puede abrir nuevas posibilidades para el tratamiento de infecciones, así como otras enfermedades.



### Capacidad de tolerancia

La capacidad de tolerancia varía entre los diferentes tejidos y procesos fisiológicos.

Susceptibilidad intrínseca al daño: ALTO (Cerebro, Corazón, Hígado, Piel) a BAJO.

Capacidad de renovación y reparación: BAJO (Neuronas, Cardiomiositos, Hepatocitos, Epitelio intestinal) a ALTO.

Autonomía funcional: BAJO (Neuronas, Epitelios sensoriales, Hepatocitos, Enteroцитos) a ALTO.

Secuela del daño: SEVERO (Cerebro, Sistema vascular y respiratorio, Hígado, Piel) a MODERADO.

Figura 2. Factores que definen el nivel de tolerancia; susceptibilidad intrínseca al daño, capacidad de renovación y reparación, autonomía funcional y secuela del daño.

### Estrategias generales de tolerancia al estrés

Las respuestas celulares al estrés son adaptaciones inducibles a condiciones adversas.

Tipo de estrés	Vía de respuesta	Función
Estrés Térmico	HSF-1	Replegamiento y degradación de proteínas mal plegadas
Estrés Oxidativo	Nrf2	Eliminación de radicales libres y reparación de DNA
Estrés del RE	ATF6, PERK, IRE1	Reducción de síntesis de proteínas y restauración de homeostasis.

Cada vía de respuesta opera a expensas del funcionamiento normal de las células y los tejidos.

Cuando las vías se activan por un estresor leve, se vuelven más tolerantes a un ataque más severo, un fenómeno conocido como **preacondicionamiento**.

Exposición a LPS → Protege contra dosis letales de LPS

Mutaciones HbS → Hemo libre → Tolerancia frente al daño inducido por Plasmodium

Estresor leve → Estresor

### Tolerancia basal e inducible

Cada tejido posee una capacidad intrínseca para tolerar cierto grado de estrés o daño, conocida como **tolerancia basal**, la cual es proporcionada por mecanismos citoprotectores constitutivos.

ALTO (Epitelio cornificado) a BAJO (Epitelio mucoso)

Figura 3. Diferencia de tolerancia basal entre tejidos

Los mecanismos de tolerancia que operan a expensas de las funciones normales de los tejidos son inducibles. La mayoría de genes citoprotectores se inducen solo en respuesta a estrés y daño tisular.

Tolerancia Regulada → Tolerancia Desregulada → Patología

### Tolerancia general y específica

Los mecanismos de tolerancia pueden ser **generales**, protegiendo contra la mayoría de los tipos de estrés, o **específicos**, protegiendo solo frente a ciertos daños.

Tolerancia general (ROS) vs Tolerancia específica (Entropoyosis)

Tipo de tolerancia	Precondicionamiento Positivo	Precondicionamiento negativo
General	↑ tolerancia a patógenos no relacionados	-
Específica	Compatible con otros patógenos	Incompatible con otros patógenos

Figura 4. Mecanismos de tolerancia general y específica

Figura 5. Tolerancia general y específica: efectos del preconditionamiento.

### Comportamiento durante la enfermedad: resistencia vs tolerancia

El comportamiento durante la enfermedad, como fatiga, fiebre y anorexia, podría no solo estar relacionado con la resistencia, sino con la **tolerancia del huésped** a la infección, promoviendo la protección del tejido.

RESISTENCIA vs TOLERANCIA

Figura 5. Relación de la resistencia y tolerancia con los comportamientos del huésped durante la enfermedad.

### Fallos en las defensas del huésped

RESISTENCIA FALLIDA: Incapacidad de eliminar los patógenos

TOLERANCIA FALLIDA: Respuesta inmune excesiva

Figura 6. Daño producido al huésped por fallos en las defensas del huésped (resistencia y tolerancia).

### Virulencia del patógeno vs tolerancia del huésped

La virulencia de un patógeno depende de:

- Factores intrínsecos del patógeno
- Tolerancia del huésped al daño

Baja tolerancia → Alto daño a tejidos

Alta tolerancia → Bajo daño a tejidos

Célula infectada

Figura 7. Virulencia del patógeno en función del grado de tolerancia del huésped.

### Tolerancia como función de la edad

La tolerancia en función de la edad varía significativamente en los extremos de la vida. Tanto los muy jóvenes como los ancianos son más vulnerables a las infecciones debido a la **inmadurez** o el **deterioro** de sus sistemas inmunológicos.

Figura 8. Tolerancia en función de la edad.

## CONCLUSIONES Y FUTURAS PERSPECTIVAS

- La **resistencia** y **tolerancia** son dos estrategias de defensa del huésped alternativas pero **complementarias**.
- Comprender los mecanismos que son críticos para la supervivencia del huésped es importante para la elección de los **enfoques terapéuticos**.
- Esto tiene **aplicabilidad** a cualquier enfermedad asociada con daño tisular, estrés, disfunción o pérdida de la homeostasis.

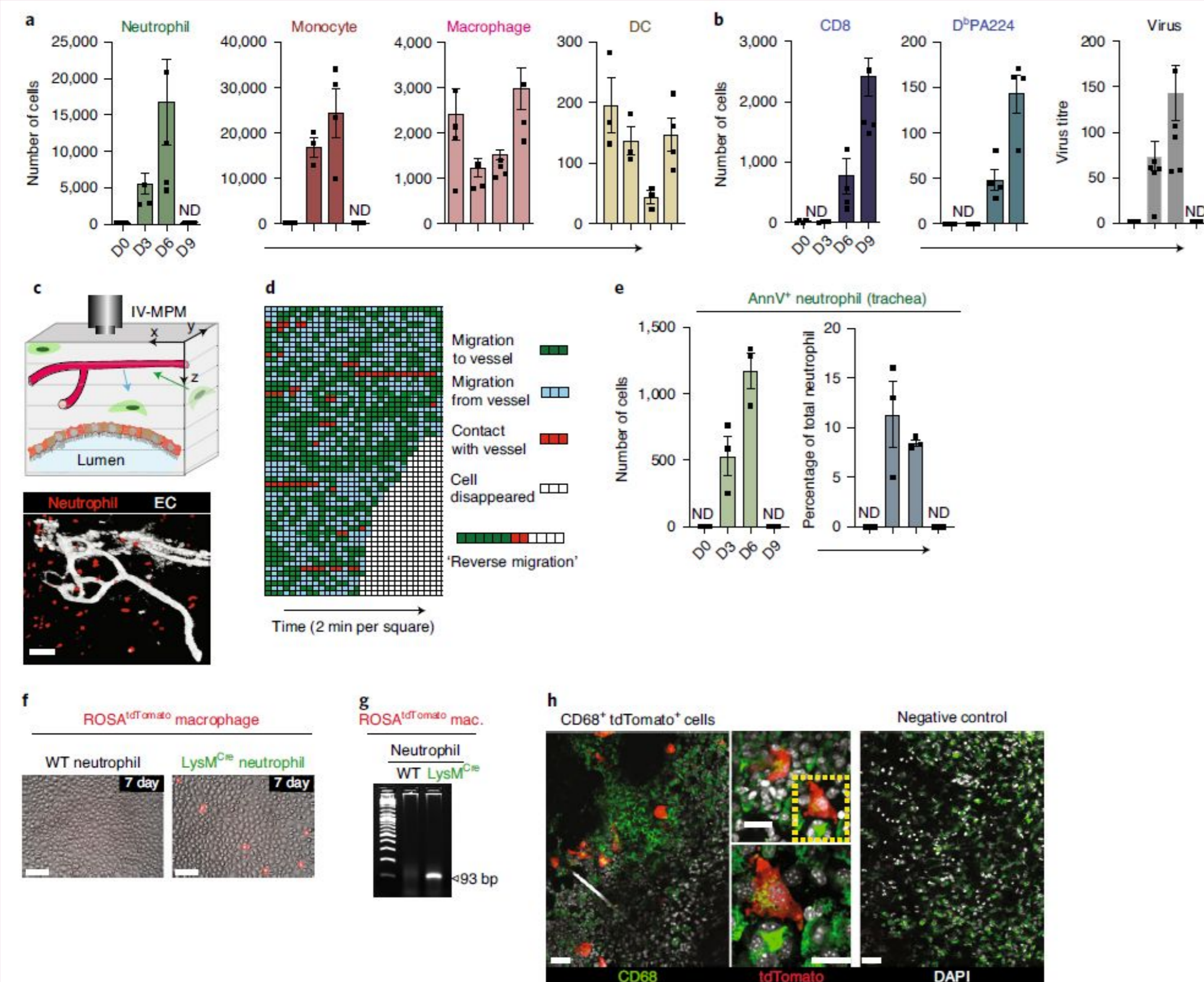


# La eferocitosis in situ de neutrófilos moldea la inmunidad de células T en la infección por el virus de la gripe

Kihong Lim, Tae-hyoun Kim, Alissa Trzeciak, Andrea M. Amitrano, Emma C. Reilly, Hen Prizant, Deborah J. Fowell, David J. Topham y Minsoo Kim

Poco se sabe sobre las consecuencias de la eferocitosis y los mecanismos con los cuales los neutrófilos apoptóticos son eliminados de los tejidos afectados después de la resolución de una infección. Utilizando microscopía multifotónica intravital, Lim *et al.* demostraron patrones de movilidad previamente desconocidos durante las interacciones entre neutrófilos y fagocitos residentes de tejido en la tráquea murina infectada por influenza. Los monocitos inflamatorios recientemente infiltrados se convierten en la principal fuente de fagocitos y juegan un rol clave en la fase de resolución de la infección al eliminar los neutrófilos apoptóticos altamente móviles. Estos últimos liberan el factor de crecimiento epidérmico y promueven la diferenciación de monocitos en células presentadoras de antígeno para la activación de células T efectoras CD8+. En conjunto estos resultados sugieren que la eliminación de los neutrófilos en el tejido infectado es crítico para la protección mediada por células CD8+.

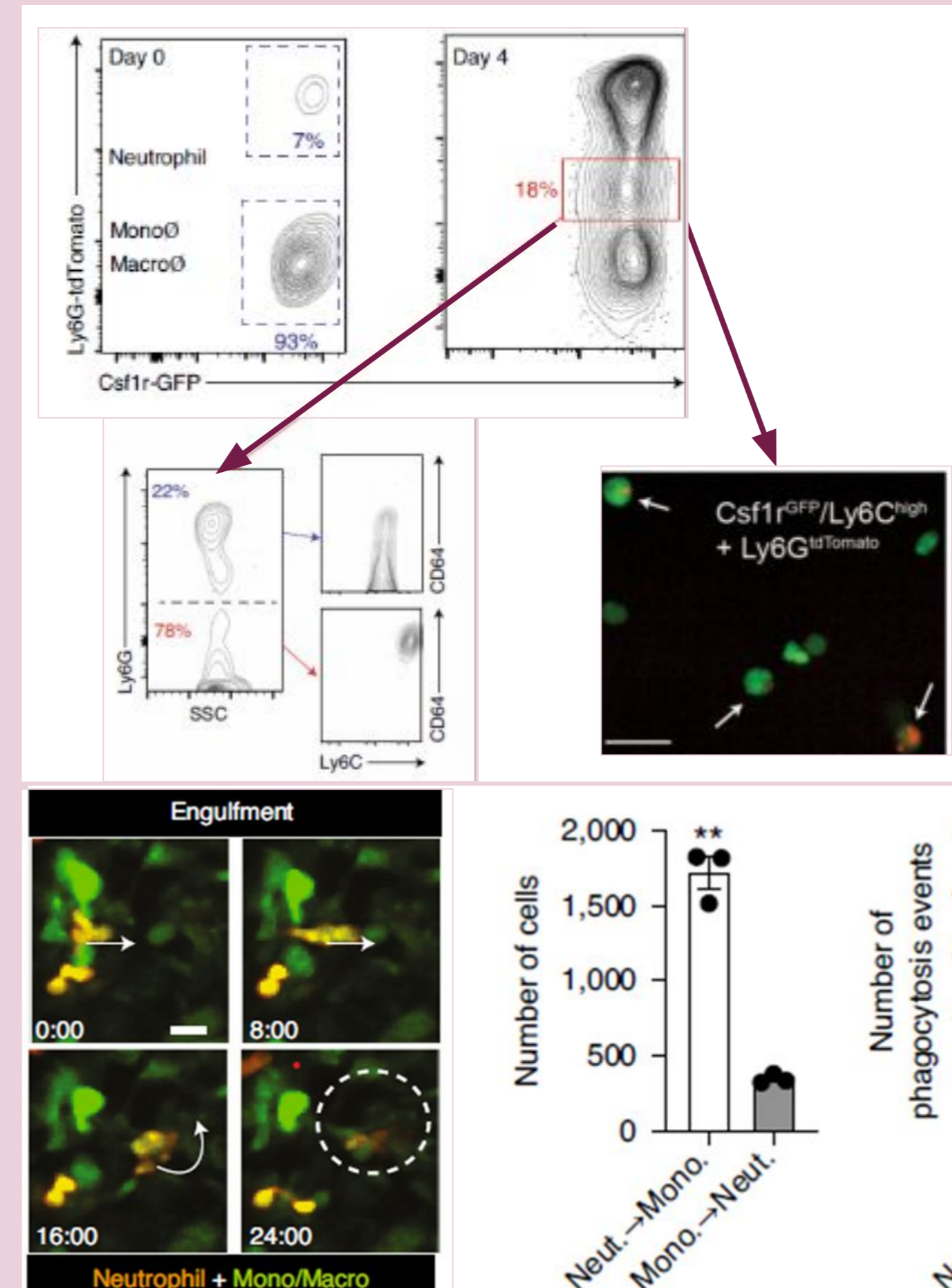
## Presencia de eferocitosis en la tráquea infectada por influenza



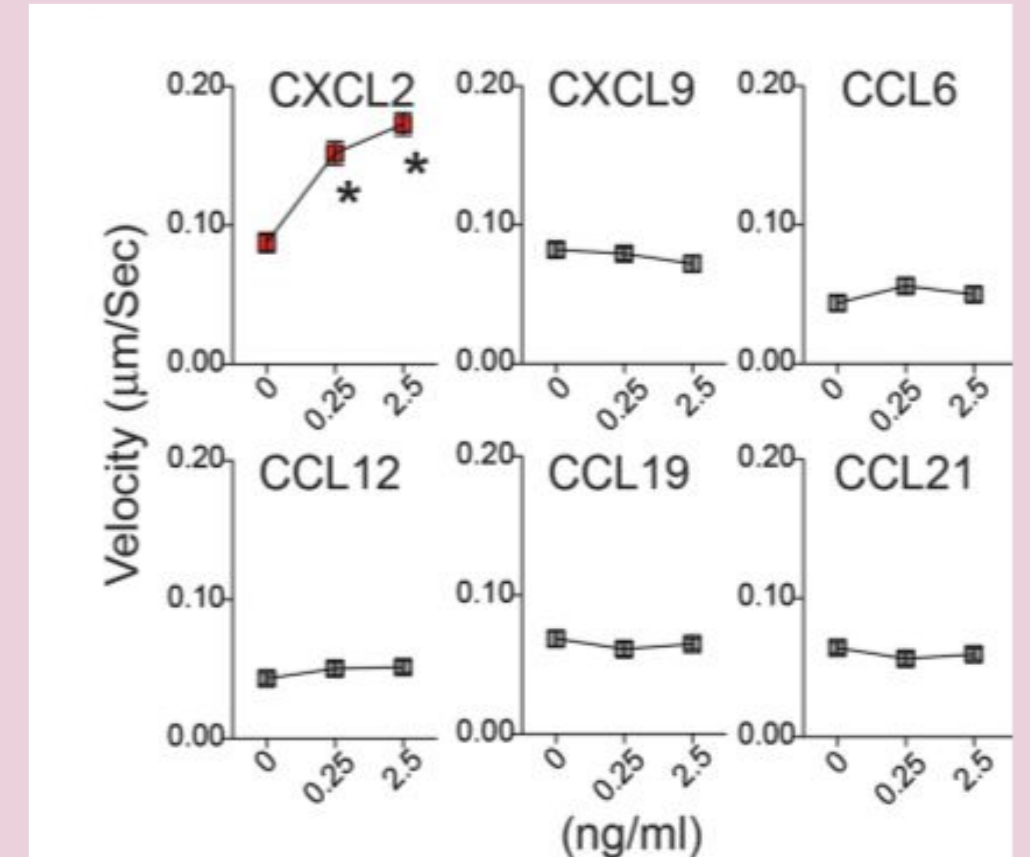
**Fig. 1** | a, Análisis por citometría de flujo de las células inmunes en la tráquea después de la infección por influenza (media  $\pm$  ds.,  $n \geq 3$  ratones por grupo). ND, no detectado. b, Análisis por citometría de flujo del total de células T (CD3+CD8+) y Células T específicas de virus (izquierda) (CD3+CD8+DPA224) (media  $\pm$  ds.,  $n \geq 3$  ratones por grupo). Niveles de nanopartículas mensajeras de RNA Viral (derecha) medidos usando RT-qPCR y normalizados al nivel de RNA de actina celular (%) (media  $\pm$  ds.,  $n \geq 3$  ratones por grupo). c, Arriba, ilustración sobre el análisis IV-MPM. Abajo, imagen representativa de IV-MPM de neutrófilos (rojo) en la tráquea de ratones Ly6GCre/ROSAtdTomato infectados con el virus de influenza. Vaso sanguíneo (anticuerpo anti-CD31), blanco. Escala, 50  $\mu$ m. EC, células endoteliales.

(cont) d, Ejemplo representativo de la migración reversa. Cada línea horizontal es un neutrófilo individual; cada cuadrado es un intervalo de 2 minutos. Los cuadrados verdes y azules corresponden a neutrófilos que migran hacia o que se alejan del vaso sanguíneo más cercano, respectivamente. Los cuadrados rojos corresponden a neutrófilos contactando el vaso y los cuadrados vacíos corresponden al punto en que los neutrófilos desaparecieron de la imagen. e, Análisis por citometría de flujo de neutrófilos apoptóticos en la tráquea después de la infección por virus de la influenza (media  $\pm$  ds.,  $n = 3$  ratones por grupo). f, Neutrófilos apoptóticos y macrófagos derivados de la médula ósea de ratones ROSAtdTomato fueron co cultivados por 7 días. Se muestra una imagen en un lapso de tiempo representativa de 3 experimentos independientes. Escala, 50  $\mu$ m. g, La recombinación de sitios LoxP en BMDMs ROSAtdTomato después del cocultivo con neutrófilos LysMCre fue detectada mediante PCR de DNA genómico. h, Neutrófilos LysMCre fueron inyectados en la oreja de ratones ROSAtdTomato receptores (B6-Albino). El sitio de la inyección fue captado. Células CD68+ tdTomato+ (imágenes de la izquierda y el medio) son mostradas en verde. El área en el recuadro (medio, superior) se muestra en el medio inferior. Neutrófilos WT fueron inyectados para el control negativo (derecha). Ejemplos representativos de 3 experimentos diferentes son mostrados. Escala, 50  $\mu$ m (izquierda y derecha) y 25  $\mu$ m (medio).

## Patrones de movilidad desconocidos de neutrófilos y otras células mieloides residentes de tejido durante la resolución de la infección



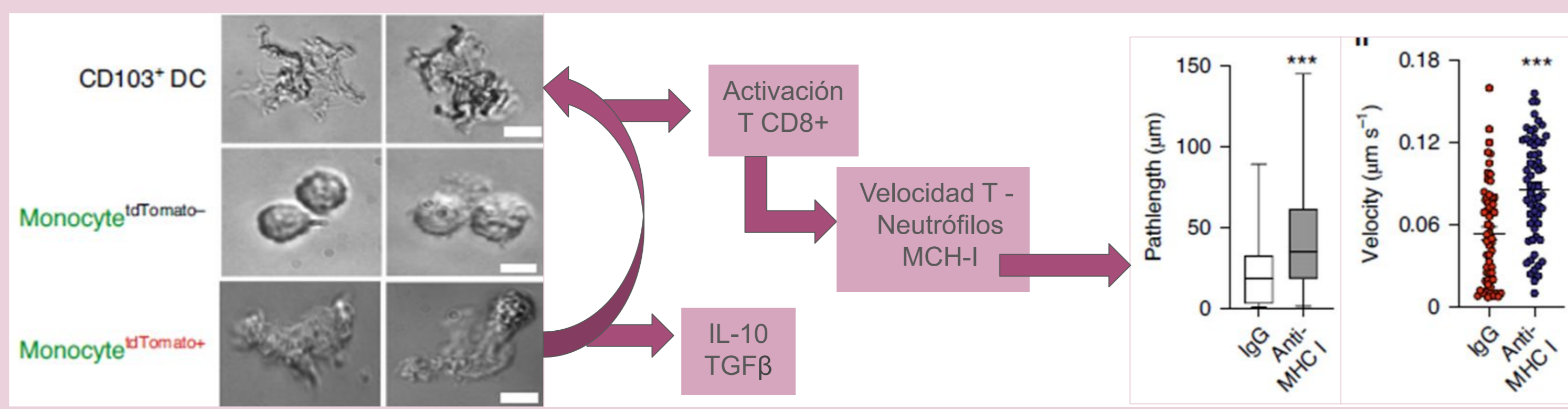
**Fig. 2.** Imagen modificada de Lim *et al.* Análisis por citometría de flujo de células de la tráquea de ratón Ly6GtdTomato/Csf1r-EGFP en los días 0 y 4 tras la infección por el virus de la gripe HKx31. Se produce un incremento tanto en la población de neutrófilos (Ly6GtdTomato+/Csf1r-GFP+) como de células mieloides residentes de tejido (macrófagos Ly6GtdTomato-/Csf1r-GFP+). Aparece una nueva población: monocitos con fenotipo Ly6GtdTomato+/Csf1r-GFP+ debido al proceso de fagocitosis del neutrófilo. Escala: 25  $\mu$ m.



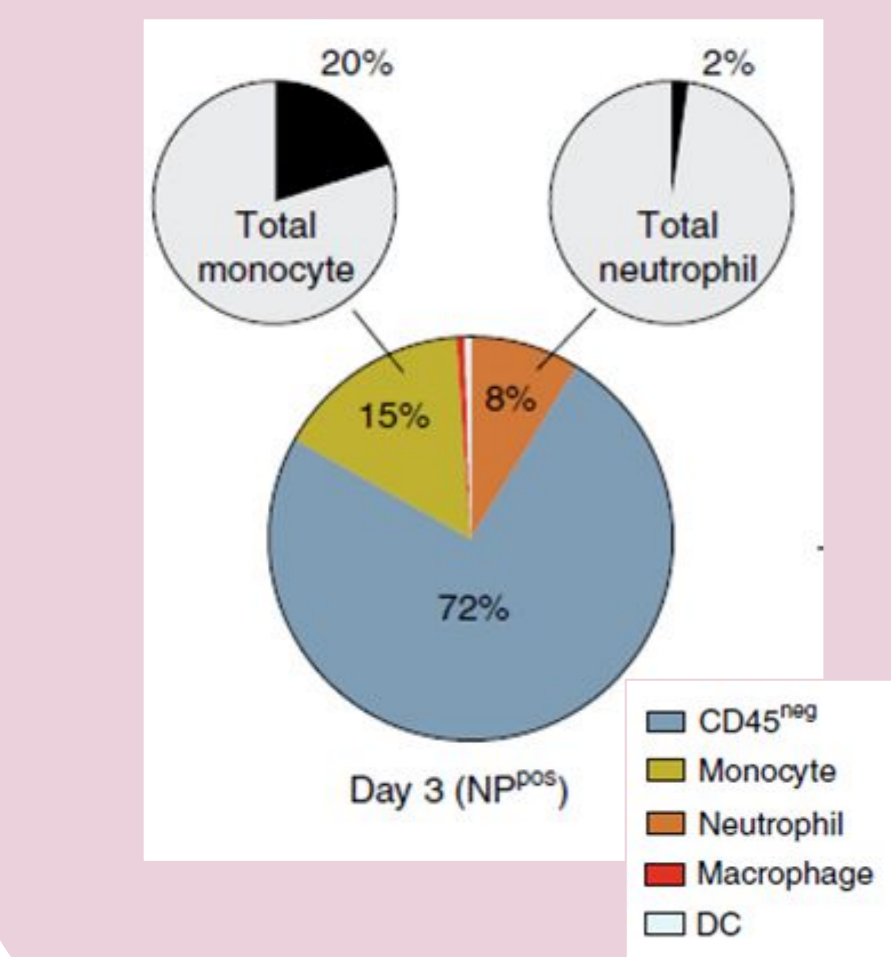
**Fig. 4.** Imagen de Lim *et al.* Migración del neutrófilo mediado por ICAM-1 según la citoquina implicada. Mínimo 10 ensayos/citoquina, cada uno con al menos 10 muestras. CXCL2 favorece la migración del neutrófilo hacia el monocito. \* $p < 0.05$ . Análisis con Kruskal-Wallis seguido del test Dunn.

**Fig. 3.** Imagen modificada de Lim *et al.* Izda: imagen de microscopía multifotónica intravital (IV-MPM) mostrando la eliminación de un neutrófilo (naranja) por un fagocito (verde). Escala: 10  $\mu$ m. Dcha: ensayo transwell (poro = 3  $\mu$ m)  $n = 3$ /grupo. Los neutrófilos migran hacia los monocitos y no al revés. Diferencias estadísticas por Mann-Whitney (\* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.001$ , \*\*\* $P < 0.0001$ ).

## La eferocitosis in situ regula la diferenciación de monocitos inflamatorios a DC

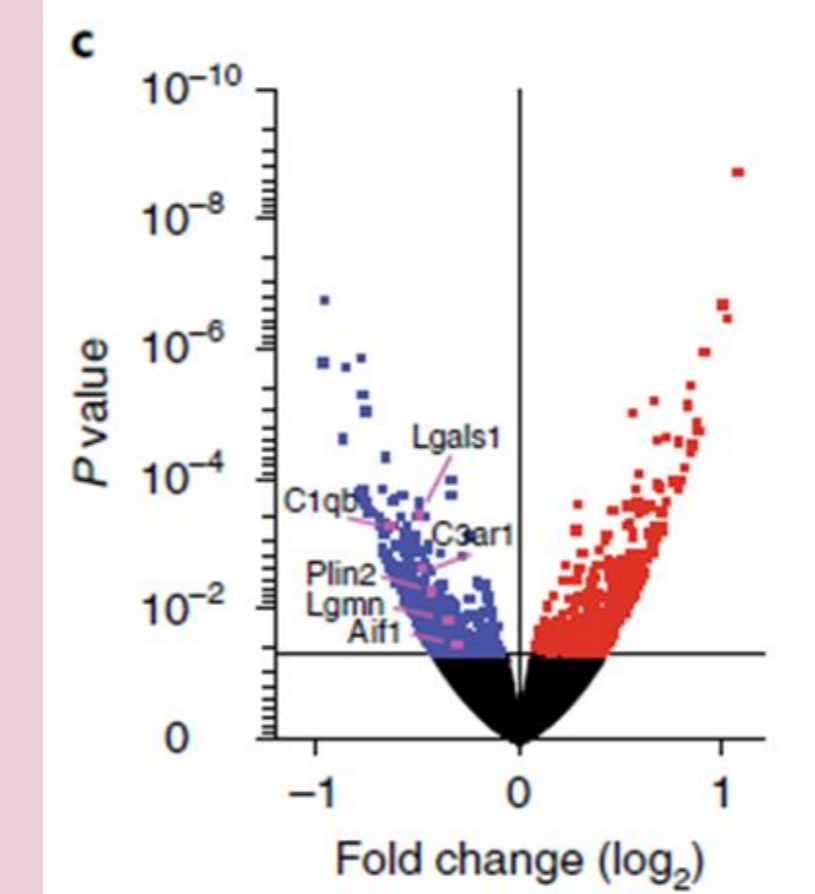


**Fig. 5.** Esquema de elaboración propia a partir de figuras de Lim *et al.* Izda. Morfología de monocito similar a la de la DC tras la eferocitosis. El monocito produce citoquinas reparadoras de tejido (IL-10, TGF $\beta$ ) y expresa CD103, activando a los linfocitos T CD8+ por la presentación de Ag. Durante este proceso disminuye la velocidad del linfocito T, y es dependiente de la presencia de neutrófilos y del MHC-I. Dcha: Gráficas comparativas de la ruta y de la velocidad del linfocito T en situación fisiológica y en presencia de anticuerpo Anti-MHC-I, con el que aumentan ambas variables estudiadas.

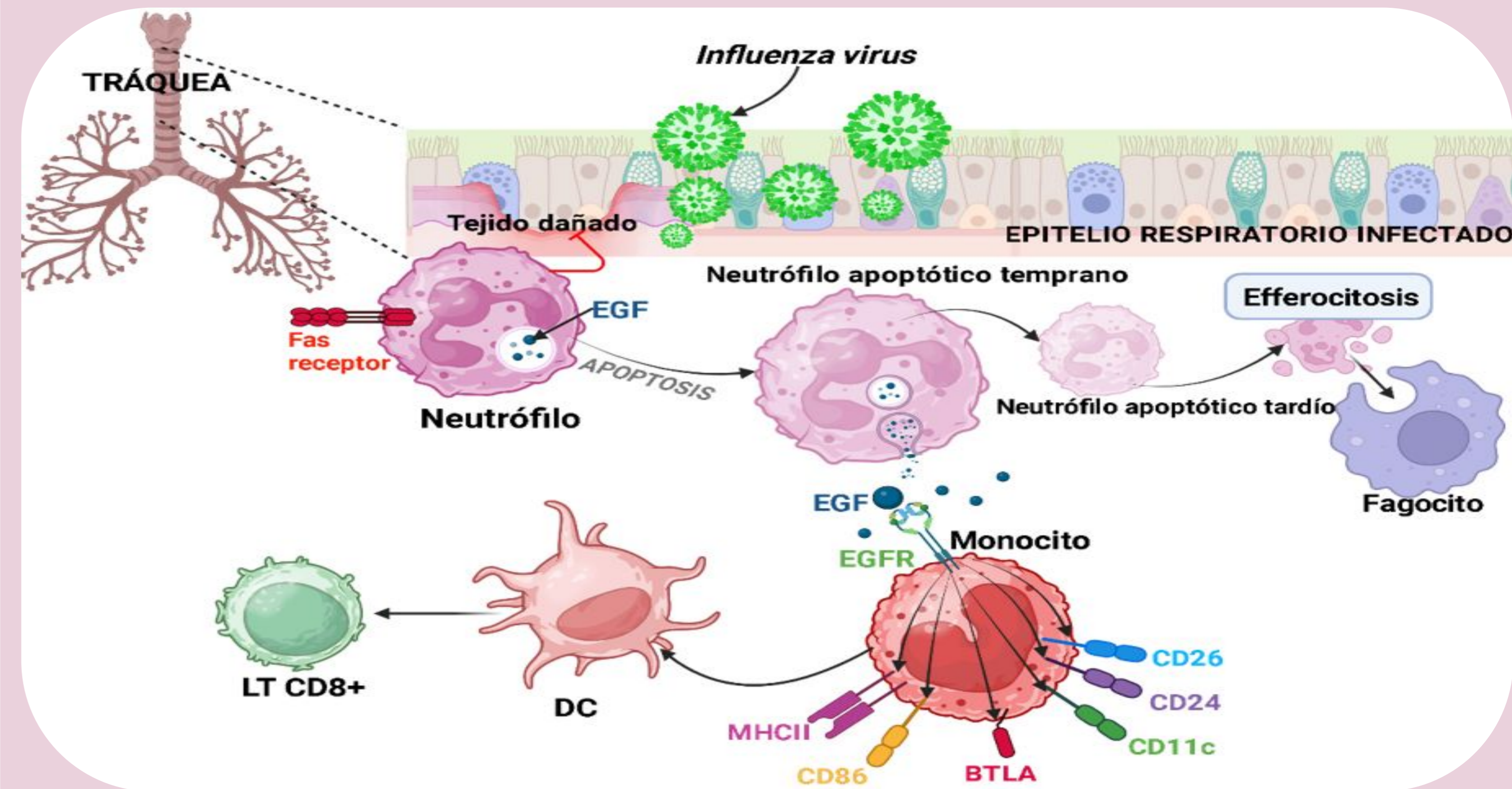


**Figura 6** (izda). Imagen de Lim *et al.* Distribución de células de la tráquea que interactúan con el ligando NP del virus. Dentro del SI, los monocitos son el grupo más representativo.

**Figura 7** (dcha). Imagen de Lim *et al.* Comparación diferencial de la expresión de genes relacionados con la maduración de monocitos (WT vs ratón neutropénico). El rojo indica aumento de expresión, mientras que azul indica disminución comparándolo con un WT.



## El factor de crecimiento epidérmico (EGF) liberado por los neutrófilos apoptóticos promueve la diferenciación de monocitos



**Figura 8:** Imagen de elaboración propia creada con Biorender. Los neutrófilos expresan EGF (induce diferenciación de monocitos en DCs) que almacenan en vesículas intracelulares y liberan cuando el neutrófilo sufre apoptosis mediada por caspasas (Fas). Este EGF es capaz de activar a los monocitos. Los neutrófilos hacen múltiples contactos transitorios con los monocitos hasta que forman un conjugado estable con los fagocitos. Esta interacción neutrófilo apoptótico-monocito favorece la diferenciación de monocitos. Los neutrófilos generan las señales de maduración/diferenciación como la estimulación con EGF que hace que los monocitos y macrófagos expresen más genes de diferenciación celular, eferocitosis y metabolismo, de manera que estos monocitos se transformen en APCs. Después, estas APCs activan las funciones efectoras de los linfocitos T.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Los **neutrófilos** que ya han ejercido su función se eliminan por **eferocitosis** en los tejidos inflamados, mecanismo principalmente ejercido por los **monocitos**.
- Los **neutrófilos** apoptóticos tempranos son muy **móviles** durante la resolución, ya que son éstos los que migran de forma activa hacia los **monocitos** y no al revés. A los 5 días, los neutrófilos apoptóticos tardíos forman conjugados que serán fagocitados.
- Durante la eferocitosis, los monocitos encargados secretan **citoquinas de reparación del tejido** afectado.
- Los **neutrófilos** apoptóticos favorecen la **diferenciación** de monocitos en **DCs**, promoviendo la activación de los **linfocitos T CD8+** y la correcta función efectora de estos mediante la producción de **EGF**.



Métodos,  
Bibliografía y  
Anexos

## INTRODUCCIÓN

La capacidad de predecir y responder a los estímulos ambientales mediada por la combinación del sistema inmune y del sistema nervioso es esencial para evitar posibles daños al organismo.

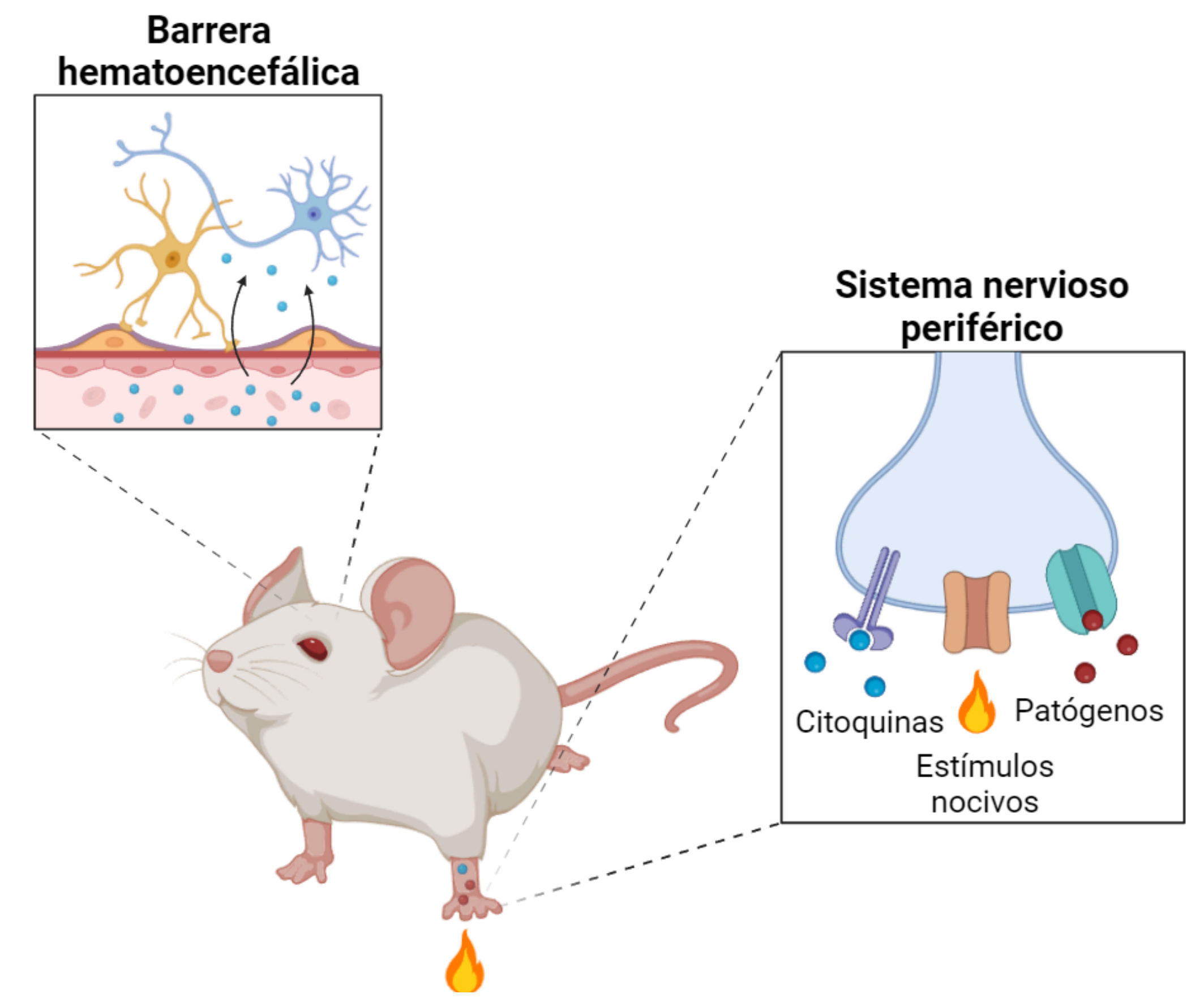
La inflamación en el organismo advierte de que se está generando algún tipo de daño. Este puede ser detectado por receptores, tanto del sistema nervioso como del sistema inmune, ya que las neuronas sensoriales expresan receptores de reconocimiento de patrones y las células inmunes expresan receptores para neurotransmisores y neuropéptidos. En particular, se ha identificado a las citoquinas como neuromoduladores clave.

El sistema inmune emplea mecanismos de resistencia o tolerancia frente a un patógeno mientras que el sistema nervioso reacciona ante el patógeno o el peligro mediante la evitación, o bien controlando la respuesta física del organismo y el comportamiento del huésped.

Esta revisión explora cómo las citoquinas actúan como mensajeros entre el sistema inmune y el sistema nervioso, modulando la actividad neuronal y el comportamiento. También analiza cómo el cerebro podría estar estructurado para recibir y procesar señales del sistema inmune, proponiendo una teoría unificada que describe una coevolución entre ambos sistemas y el comportamiento del huésped en respuesta a la presión evolutiva ejercida por los patógenos.

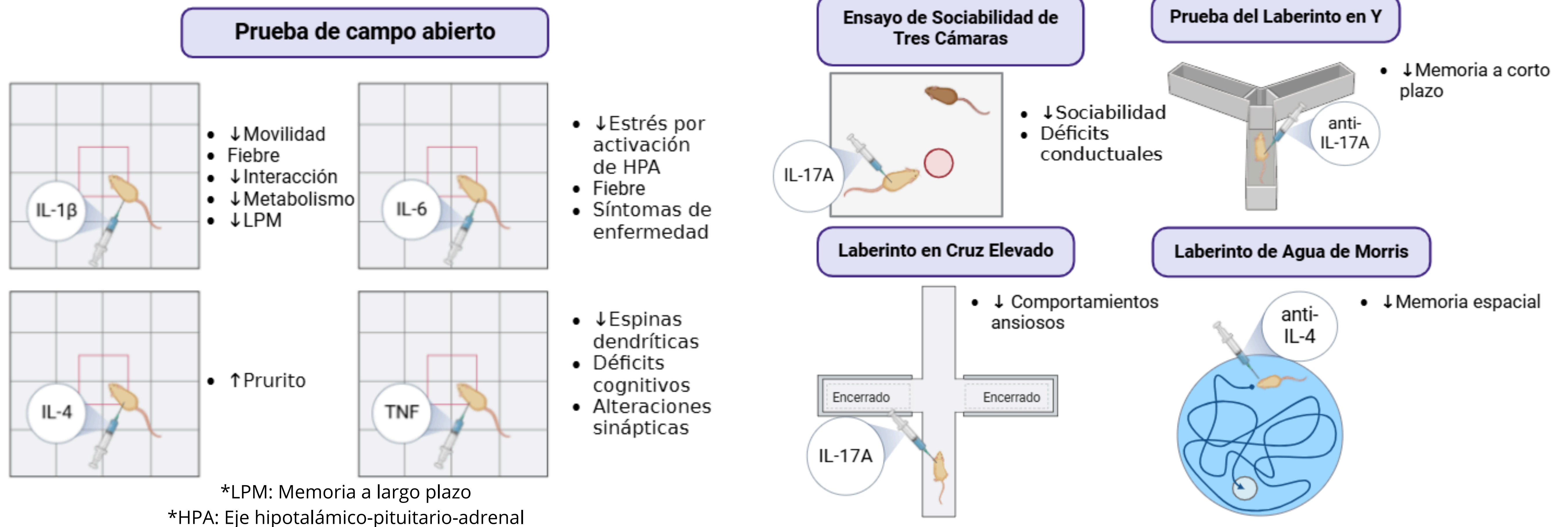
## MÉTODOS

- **Prueba de Campo Abierto:** Evaluación de la actividad en un espacio abierto midiendo los niveles de ansiedad.
  - Modelos de ratones deficientes en: linfocitos  $T\gamma\delta$ .
- **Laberinto en Cruz Elevado:** Evaluación de la ansiedad por IL-17A de linfocitos  $T\gamma\delta$ .
  - Inyección de IL-17A en cerebro fetal, ratones embarazados, líquido cefalorraquídeo.
  - Inyección de anticuerpos anti-linfocitos  $T\gamma\delta$  en líquido cefalorraquídeo.
  - Modelos de ratones deficientes en: IL-17A, IL-17RA, linfocitos  $T\gamma\delta$ .
- **Ensayo de Sociabilidad de Tres Cámaras:** Medición de la interacción social por señalización del IFN- $\gamma$  e IL-17A.
  - Inyección de IFN- $\gamma$  en líquido cefalorraquídeo.
  - Inyección de IL-17A en cerebro fetal o ratones embarazados.
  - Modelos de ratones deficientes en: IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ r1, STAT1.
- **Prueba del Laberinto en Y:** Evaluación de la memoria a corto plazo mediante la exploración de un brazo nuevo del laberinto.
  - Modelos de ratones deficientes en: IL-17A, linfocitos  $T\gamma\delta$ .
- **Laberinto de Agua de Morris:** Evaluación de la memoria espacial y el aprendizaje.
  - Modelos de ratones deficientes en: linfocitos T, IL-4, IL-13, proteína quinasa R.



## RESULTADOS

- **Interacción entre sistemas:** El sistema inmune y el sistema nervioso interactúan para maximizar la respuesta del organismo a amenazas ambientales, empleando citoquinas como mensajeros clave.
- **Citoquinas como neuromoduladores:** Las citoquinas pueden influir en el comportamiento del huésped incluso en ausencia de infección, actuando como neuromoduladores que afectan en la homeostasis y en la respuesta a estímulos.
- **Vías de comunicación:** Las citoquinas pueden ser detectadas por las fibras nerviosas sensoriales y transmitir la información al cerebro. Estas pueden atravesar la barrera hematoencefálica en condiciones inflamatorias, ya que se vuelve más permeable.



## DISCUSIÓN

La teoría de la coevolución entre el sistema inmune y el sistema nervioso sugiere que ambos han desarrollado una relación interdependiente optimizando la capacidad del organismo para enfrentar y adaptarse a los desafíos ambientales. Esta coevolución tiene implicaciones en la respuesta a infecciones y lesiones, en aspectos del comportamiento y en la capacidad adaptativa de los organismos.

La presión evolutiva ejercida por los patógenos ha generado respuestas coordinadas entre ambos sistemas para maximizar la efectividad de la detección de amenazas y la adaptación del comportamiento a las condiciones ambientales cambiantes. Este proceso de coevolución ha influido en varios aspectos: la adaptación a inflamación e infección, la respuesta a estrés, la regulación del comportamiento, el impacto en la plasticidad y en el aprendizaje, así como en la optimización de recursos.

Esta teoría también se ha observado en especies como peces, anfibios e invertebrados, sugiriendo que la función de las citoquinas como moduladores de comportamiento tiene raíces evolutivas profundas que podrían haber sido conservadas en diferentes trayectorias evolutivas.

## CONCLUSIONES

- El sistema inmunológico actúa como un neuromodulador, transmitiendo información al cerebro y afectando la expresión conductual para mantener la homeostasis.
- Las citoquinas, derivadas de células inmunes, juegan un papel crucial en la comunicación entre estos sistemas, modulando la función neuronal y el comportamiento.
- El sistema nervioso junto al inmunológico interactúan estrechamente, influyendo en el comportamiento del huésped incluso en ausencia de infección.
- Ambos sistemas han coevolucionado para mejorar la capacidad de respuesta del organismo a amenazas ambientales, mejorando la supervivencia.