



Universidad
Autónoma
de Nayarit

Revista
Bio ciencias

ISSN: 2007-3380



CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS



1^{er}. Encuentro de **E**studiantes y
Egresados del Posgrado en Inmunología:
de la Investigación a la Divulgación de la Ciencia

Memorias

**1^{er} Encuentro de Estudiantes y Egresados
del Posgrado de Inmunología:** de la
investigación a la Divulgación de la Ciencia

1^{er}. Encuentro de **E**studiantes y
Egresados del Posgrado en Inmunología:
de la Investigación a la Divulgación de la Ciencia



Cite this paper/Como citar este artículo:

ENCB - Instituto Politécnico Nacional. (2023). 1er Encuentro de Estudiantes y Egresados del Posgrado de Inmunología: de la investigación a la divulgación de la Ciencia. *Revista Bio Ciencias* 10 (Suppl), e1600. <https://doi.org/10.15741/revbio.10.Suppl.e1600>

TABLA DE CONTENIDO

Índice

Los péptidos de Transferon Oral®, un Extracto Dializable de Leucocitos, son absorbidos y distribuidos en los ganglios cervicales, después de la administración oral en un modelo murino.	4	Estudio de la respuesta celular y de anticuerpos en lavado broncoalveolar de pacientes infectados con SARS-CoV-2	13
Sistema de co-cultivo 3D para el desarrollo de una plataforma de quimioresistencia en LLA-B	5	Marcadores de permeabilidad intestinal y citocinas como predictores tempranos de mortalidad en pacientes con COVID-19	14
Desarrollo de métodos de inmunodetección de <i>Brucella spp.</i>	6	Detección de <i>Brucella abortus</i> en células epiteliales intestinales durante una cinética de infección en un modelo murino inoculado por vía intragástrica	15
Papel de la proteína VHL en la homeostasis glucémica	7	Cambios conductuales y neuroquímicos asociados a la inflamación periférica en ratones Balb/c infectados con <i>Brucella abortus</i> 2308	16
Evaluación del efecto del ácido valproico sobre la activación de mastocitos con LPS de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	8	La infección persistente con <i>Brucella abortus</i> 2308 induce senescencia en linfocitos B	17
Efecto de la naringenina sobre la producción de citocinas en células estimuladas con el dominio RBD del virus SARS-CoV-2	9	Detección de títulos altos de anticuerpos anti-Chikungunya de una región endémica en México, nueve años después del brote de 2014.	18
Efecto de la diabetes tipo II en el perfil de glicosilación de anticuerpos en individuos con tuberculosis latente y activa	10	Análisis comparativo de trampas extracelulares de macrófagos de ratón y humanos	19
Análisis del efecto de las vesículas extracelulares de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sobre la maduración de las células dendríticas y la activación de linfocitos T CD4+	11	Atrofia tímica inducida por la infección con <i>Plasmodium berghei</i> ANKA y <i>Plasmodium yoelii</i> 17XL	20
Evaluación de mastocitos en pulmones de pacientes con COVID-19	12	Evaluación de la triptasa de mastocitos como biomarcador de la COVID-19	21
		Evaluación del efecto de la infección neonatal por <i>Candida albicans</i> en la distribución de mastocitos en meninges.	22

Expresión del IL-36y en adipocitos	23	Anticuerpos anti-SARS-CoV-2 Omicron aislados de una biblioteca de despliegue de fagos semi-inmune de SARS-CoV-2 Delta	33
Efecto de la autofagia sobre la producción de citocinas proinflamatorias inducida por la proteína S del virus SARS-CoV-2	24	Evaluación del plásmido pUC-RNA-VMLP para la síntesis de RNA mensajero con o sin nucleósidos modificados.	34
El factor inhibidor de la locomoción de monocitos previene el daño pulmonar agudo en un modelo murino de malaria grave	25	Eficacia y seguridad del anticuerpo terapéutico anti-SARS-CoV-2 IgG-A7	35
Asociación de bacterias comensales e inmunoglobulinas con linfocitos T reguladores en calostro humano	26	Aislamiento y caracterización de un anticuerpo candidato anti-PD-1 para tratar el cáncer.	36
Reprogramación metabólica inducida por metabolitos en la formación de trampas extracelulares de neutrófilo	27	La Ubiquitina Monomérica Extracelular, el mayor componente del Transferon Oral®, se une a CXCL12, revelando un nuevo papel regulador en el eje CXCR4/CXCL12	37
La COVID-19 induce senescencia prematura en los monocitos	28	Evaluación de los probióticos en el síndrome metabólico y su efectividad para la prevención de la lesión aguda pulmonar secundaria a choque endotóxico.	38
Células estromales mesenquimales derivadas de tumores de cáncer cervicouterino disminuyen la proliferación de linfocitos T CD8+ a través de PD-L1 inducido por adenosina	29		
Análisis de la expresión y función de IL-36 en células mesangiales expuestas a alteraciones metabólicas generadas por altas concentraciones de glucosa in vitro e in vivo	30		
Análisis de la proteína Von Hippel-Lindau en la Encefalomiелitis Autoinmune Experimental	31		
La administración de Transferon Oral® mejora la rinitis alérgica en un modelo de ratón inducido por ovoalbúmina.	32		

Los péptidos de Transferon Oral[®], un Extracto Dializable de Leucocitos, son absorbidos y distribuidos en los ganglios cervicales, después de la administración oral en un modelo murino.

Fragozo, A.^{1,2,3}, Trejo-Martínez, I.^{1,2,3}, Valencia-Martínez, L.^{1,2}, Domínguez-Bernal, K.^{1,2}, Pavón, L.⁴, Vallejo-Castillo, L.^{1,2}, Pérez-Tapia, S.M.^{1,2,3}.

¹Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioterapeúticos (UDIBI), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México City, México. ²Laboratorio Nacional para Servicios Especializados de Investigación, Desarrollo e Innovación (I + D + i) para Fermoquímicos y Biotecnológicos (LANSEIDI-FarBiotec-CONACyT), México City, México. ³Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México City, México. ⁴Laboratorio de Psicoimmunología, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México City, México. E-mail: ana.fragozo@udibi.com.mx, lvallejos@ipn.mx, sperez@ipn.mx.

Transferon Oral[®] es una mezcla compleja de péptidos menores a 10 kDa. Se ha utilizado en infecciones, alergias y enfermedades autoinmunes. Transferon Oral[®] reduce la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 y aumenta los niveles de IFN- γ cuando se administra por vía oral. La complejidad de Transferon Oral[®] limita la caracterización de su Mecanismo de Acción (MOA) y farmacocinética. Nuestro objetivo fue determinar la biodistribución de los péptidos de Transferon Oral[®] para inferir su farmacocinética y su MOA. Los péptidos de Transferon Oral[®] se unieron de manera covalente a Alexa Fluor-488. Se utilizó RP-UPLC para corroborar el marcaje y determinar la cantidad de fluoróforo libre. Se verificó que los péptidos de Transferon Oral[®] marcado siguieran siendo activos en un modelo murino de infección por HSV-

1. Transferon Oral[®] unido al fluoróforo se administraron por vía oral y subcutánea en ratones nude-Foxn1nu. La cinética de acumulación se determinó utilizando un sistema de imágenes de fluorescencia/luminiscencia in vivo IVIS. El análisis de imágenes reveló que los péptidos de Transferon Oral[®] se absorben en el tracto gastrointestinal, se distribuyen en todo el organismo acumulándose en los ganglios linfáticos en ambas vías de administración, lo cual se confirmó por estudios ex vivo. Se observó que los péptidos etiquetados se eliminan por filtración renal dentro de las 3 horas posteriores a su administración. Además, estos resultados sugieren que las células inmunológicas relacionadas con los ganglios linfáticos son relevantes para caracterizar el MOA de Transferon Oral[®].

Sistema de co-cultivo 3D para el desarrollo de una plataforma de quimioresistencia en LLA-B

Gonzalez-Reyes, N.C., Delgadillo-Sanchez, E., Casique-Aguirre, D., Pérez-Tapia, S.M.

¹Unidad de desarrollo e investigación en bioterapeúticos, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Ciudad de México . ²Centro de Investigación Biomedica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Puebla Atlixco-Metepec

El aumento de precursores linfoides malignos en la médula ósea da como resultado la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B), la principal población afectada son los niños. Debido a la capacidad protectora de los nichos se ha observado que las células iniciadoras de leucemia presentan resistencia a fármacos.

El objetivo de esta investigación es establecer una plataforma utilizando un sistema de co-cultivo 3D para determinar la quimioresistencia a los principales tratamientos farmacológicos utilizados en LLA-B. Por lo que se formaron organoides genéricos utilizando células estromales de ratón OP9 y la línea celular linfocito-like Nalm-6, se trataron a las concentraciones

50,25,12.2,6.25,3.12 ng/ml (Balandran et al., 2021). Las muestras fueron adquiridas en el citómetro para detectar CD45+ y 7AAD, para determinar la efectividad del tratamiento sobre las células que migraron al interior del organoide y las células del exterior. Los resultados mostraron que no había diferencia significativa entre las diferentes concentraciones.

En conclusión la línea Nalm-6 presenta quimioresistencia a la vincristine, aún a concentraciones a las cuales las células aisladas de pacientes mostraron sensibilidad, lo que nos permite establecer esta línea como control de quimioresistencia a este fármaco nos permitirá evaluar nuevos tratamientos.

Desarrollo de métodos de inmunodetección de *Brucella spp.*

Damian-Morales, G.¹, Hernández-Varela, J.D.², Chanona-Pérez, J.J.², Moreno-Lafont, M.C.¹, Baltierra-Uribe, S.³, Vargas-Cruz, J.², López-Santiago, R.¹

¹Laboratorio de Inmunología Celular. Departamento de Inmunología. ENCB-IPN. ²Laboratorio de Micro y Nanotecnología de Alimentos. Departamento de Bioquímica. ENCB-IPN
³Laboratorio de Microbiología General. Departamento de Microbiología. ENCB-IPN

Las infecciones transmitidas por alimentos son un problema de salud pública en México. Muchas de ellas provienen de animales, como es el caso de las que se transmiten a través del consumo de alimentos de origen animal contaminados. La detección de estos patógenos es complicada por el grado de contaminación de la muestra, y el procesamiento consume mucho tiempo. La necesidad de dar cauce inmediato a la comercialización o consumo obliga a tener sistemas de detección que sean inmediatos, de preferencia que se puedan realizar en el sitio de obtención de la muestra. Este trabajo plantea el diseño y desarrollo de métodos alternativos de inmunodiagnóstico que mediante el uso de anticuerpos reconozcan simultáneamente

diferentes analitos, cuya interacción con su antígeno se traduzca en una señal cuantificable o semicuantificable. Hasta ahora se han desarrollado en el laboratorio diferentes inmunosensores para la detección de *Brucella abortus*, tales como los basados en óxido de silicio, electrodos de carbono serigrafado y polímeros de celulosa funcionalizados con nanotubos de carbono, estas plataformas han generado límites mínimos de detección similares a los reportados por técnicas tradicionales. Por otro lado se desarrollo un sistema de ELISA en sandwich para la detección de nanovesículas de secreción *Brucella melistensis*. En conjunto estas metodología han resultado ser específicas y sensibles para la detección de microorganismo.

Papel de la proteína VHL en la homeostasis glucémica

Díaz Herreros, A.N., Cancino Díaz, M.E.

Laboratorio de inmunología aplicada.

A pesar de su amplia caracterización siguen sin conocerse a detalle los mecanismos subyacentes a la disfunción celular en la diabetes. La proteína VHL, es la subunidad de reconocimiento de sustrato del complejo E3 ubiquitin que degrada sustratos vía proteasoma. Esta proteína es el principal regulador de los factores inducidos por hipoxia (HIF), que en su forma estable funcionan como factores de transcripción e inducen genes involucrados en respuesta a hipoxia, angiogénesis y metabolismo de glucosa.

Se ha demostrado que una eliminación específica del gen *vhl* produce en animales transgénicos alteraciones en los niveles de glucosa, insulina y tolerancia a la glucosa similares a los hallados en la diabetes.

Objetivo: Determinar el nivel de expresión de la VHL en islotes pancreáticos de ratones hiperglucemia inducida y evaluar si una sobreexpresión de esta proteína es capaz de proteger o revertir el fenotipo hiperglucémico.

Metodología: Los ratones se alimentan con una dieta alta en calorías y agua con sacarosa ad libitum durante 10 semanas determinando semanalmente su peso y glucemia en ayuno. Para lograr la sobreexpresión de nuestra proteína se utiliza un vector adenoviral que expresa la proteína VHL murina constitutivamente, éste se administra a los ratones por medio de una inyección intrapancreática transoperatoria.

Resultados: Se ha observado que los ratones tanto sanos como diabéticos tienden a presentar glucemias menores cuando estos reciben el tratamiento con nuestro vector. Este fenómeno sólo se observa en glucemias posprandiales o luego de una carga de glucosa, y no se presentan en las cifras de glucemia en ayuno.

Evaluación del efecto del ácido valproico sobre la activación de mastocitos con LPS de *Porphyromonas gingivalis*

Dominguez-Flores, A.¹, Soria-Castro, R.¹, López-Santiago, R.¹, Cancino-Díaz, M.¹, Pérez-Tapia, S. M.^{1,2}, Flores-Mejía, R.³, Estrada-Parra, S.¹, Flores-Borja, F.⁴, Chacón-Salinas, R.¹

¹Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, CDMX, México. ²Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI) de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, CDMX, México. ³Laboratorio de Inflamación y Obesidad, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, CDMX, México. ⁴Centre for Immunobiology and Regenerative Medicine, Barts & The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom.

La periodontitis es una enfermedad iniciada por una disbiosis microbiana promovida por *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), que es una bacteria gramnegativa con una membrana externa compuesta por lipopolisacárido (LPS). Una mayor presencia de *P. gingivalis* en la placa oral de la superficie dental se asocia a una inflamación crónica que induce la pérdida de dientes debido a la reabsorción ósea. En un modelo de ratones deficientes en mastocitos con periodontitis inducida por *P. gingivalis*, hubo una menor pérdida ósea. Por lo tanto, la regulación de la actividad de los mastocitos podría ser una estrategia terapéutica para controlar y reducir la progresión de la periodontitis. En los últimos años se descubrió la capacidad del ácido valproico (VPA) para disminuir la activación clásica de los mastocitos durante

la infección por *Listeria monocytogenes*. En este estudio analizamos el efecto del VPA sobre la activación de mastocitos mediada por LPS de *P. gingivalis*. Los mastocitos tratados con VPA y activados con LPS de *P. gingivalis* liberaban niveles más bajos de IL-6 y TNF α , en comparación con las células no tratadas y estimuladas con LPS. Este efecto inhibitorio podría estar asociado a una menor expresión de TLR4, y a una mayor acetilación de la histona H3 a través de un mecanismo aún no descrito. Nuestro estudio demuestra que el VPA puede modular a la baja la respuesta proinflamatoria de los mastocitos al LPS. Para corroborar el papel del VPA en la regulación de la progresión de la periodontitis, se requieren estudios in vivo con modelos murinos.

Efecto de la naringenina sobre la producción de citocinas en células estimuladas con el dominio RBD del virus SARS-CoV-2

Pérez Torres, C.¹, Baltierra Uribe, S.L.¹,
Castrejón Jimenez, N.S.², Flores Jaramillo, M.E.³,
García Pérez, B.E.¹

¹Laboratorio de Microbiología General, Departamento de Microbiología, Posgrado en Ciencias en Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México. ²Área Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Instituto de Ciencias Agropecuarias-Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. ³Laboratorio de Polímeros, Departamento de Ingeniería Bioquímica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

Los pacientes graves de COVID-19 generalmente presentan un proceso inflamatorio desregulado, que en principio, parte de la infección mediada por la interacción del dominio RBD de la proteína Spike del virus SARS-CoV-2, con el receptor ACE2 de las células del huésped. Por otro lado, diversos estudios sugieren que la naringenina tiene amplios efectos antivirales y antiinflamatorios en diferentes patologías, así como neutralizantes hacia las proteínas implicadas en la infección por este virus. El presente trabajo evaluó la capacidad de la naringenina para regular la expresión de IL-1 β , IL-6, TNF- α y MCP-1 en un modelo de inflamación inducido por el dominio RBD y LPS en células BEAS-2B y THP-1 bajo tres condiciones diferentes, antes del estímulo con el dominio RBD, después del estímulo y al mismo tiempo,

esto mediante un panel de citocinas multiplex. Los resultados demostraron que el dominio RBD por si solo no fue capaz de aumentar la producción basal de estas citocinas en ambos modelos. No obstante cuando se probó la naringenina posterior al estímulo con LPS, se observó que este compuesto pudo retornar los niveles aumentados de todas las citocinas casi a su normalidad, aunque la naringenina también aumentó la producción de citocinas en las células THP-1 en condiciones basales. Estos resultados sugieren que los modelos celulares empleados no responden con un incremento en la producción de citocinas al dominio RBD de la proteína S del virus SARS-CoV-2 y que la naringenina presenta un papel antiinflamatorio independiente de su capacidad para inhibir la interacción dominio RBD-receptor ACE2.

Efecto de la diabetes tipo II en el perfil de glicosilación de anticuerpos en individuos con tuberculosis latente y activa

Castañeda Casimiro, J.¹, Avila Machuca, O.A.¹,
Sta.Maria Peregrino,A. E.¹, Vallejo Castillo, L.³,
Wong Baeza, I.¹, Serafín López, J.².

¹ Laboratorio de Inmunología Molecular II, ² Laboratorio de Inmunología celular e Inmunopatogenesis, Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB), Instituto Politécnico Nacional (IPN). Ciudad de México, México. ENCB, ³ UDIBI, ENCB, IPN.

Introducción

La TB es una enfermedad que actualmente sigue siendo un problema de salud a nivel mundial. En México este problema se agrava al tener alta prevalencia de Diabetes tipo II (T2D), los pacientes con T2D son más susceptibles a contraer TB-MDR; además, es un factor de riesgo para la progresión de la TB latente a TB activa. Por lo anterior es importante desarrollar estrategias de diagnóstico y tratamientos terapéuticos como anticuerpos que nos ayuden a combatir la TB en pacientes con T2D. En este trabajo se evaluará el patrón de glicosilación de los anticuerpos de pacientes con TB y T2D, el cual se ha estudiado en TB, pero no en comorbilidad con T2D, al conocer el patrón de glicosilación podría contribuir en el desarrollo de anticuerpos monoclonales que ayuden a controlar la TB y reducir el riesgo de adquirir la enfermedad en pacientes con T2D.

Métodos

Se purificarán los anticuerpos de suero de pacientes con TB por cromatografía de afinidad, posteriormente se evaluará el patrón de glicosilación y se realizarán estudios de opsonización con estos anticuerpos para correlacionar el perfil de glicosilación con la función de los anticuerpos.

Resultados

Se cuantificó la concentración de proteína por el método Bradford y se determinó la pureza por SDS-PAGE de las fracciones obtenidas por cromatografía, obteniéndose alrededor de un 70% de pureza.

Referencias

- Lu LL, C. A. (2016). Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. *Cell*, 433-443.
- Grace PS, D. S. (2021). Antibody Subclass and Glycosylation Shift Following Effective TB Treatment. *Front Immunol*, 1-

Análisis del efecto de las vesículas extracelulares de *Mycobacterium tuberculosis* sobre la maduración de las células dendríticas y la activación de linfocitos T CD4+

Sta. Maria Peregrino, E.¹, Castañeda Casimiro, J.^{1,2},
Vázquez Flores, L.³, Wong Baeza, C.³, Estrada Parra, S.¹,
Estrada García, I.¹, Serafín López, J.¹, Wong Baeza, I.¹

¹ Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB), Instituto Politécnico Nacional (IPN). Ciudad de México, México. ² Departamento de Microbiología, ENCB, IPN. ³ Departamento de Bioquímica, ENCB, IPN.

Durante la tuberculosis (TB), la activación de los Lc T CD4 productores de IFN γ por las células dendríticas (DC) es una respuesta primordial contra la infección. Las vesículas extracelulares de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb-EV) podrían contener moléculas que induzcan la maduración de las DC, y estas podrían transferir antígenos a los Lc T CD4 para su activación. Con el objetivo de comprender la inmunogenicidad de las Mtb-EV, estimulamos DC derivadas de monocitos con Mtb-EV purificadas, después de 24 h observamos un incremento en la expresión de HLA-DR, CD80 y CD86, las cuales se asocian con el fenotipo maduro de las DC. Posteriormente realizamos un co-cultivo con las DC maduras con las Mtb-EV y Lc T CD4 específicos para antígenos de Mtb, y después de 24 h observamos la producción de IFN γ por los Lc T CD4, especialmente por la población de memoria efectora. Una previa caracterización proteómica de las Mtb-EV documentó la presencia de 208 proteínas; seleccionamos

las 20 más abundantes y evaluamos su inmunogenicidad con la plataforma bioinformática Immune Epitope Database. Encontramos que las proteínas Rv1435, SodB, Rv3722c y Rv0831c contienen los péptidos más inmunogénicos que pueden ser reconocidos por alelos del MHC-II identificados en el 24.62%, 12.09%, 21.68% y 31.35% de la población mexicana, respectivamente. Nuestros resultados confirman que las Mtb-EV contienen moléculas que inducen la maduración de las DC, y que las DC maduras por estas estructuras son capaces de activar la producción de IFN γ por parte de los Lc T CD4. Estas DC nunca estuvieron en contacto con Mtb viable, indicando que las Mtb-EV contienen péptidos que pueden ser presentados a los Lc T CD4. Nuestra investigación contribuye a entender el potencial de las moléculas presentes en las Mtb-EV como candidatos a la investigación de estrategias protectora contra la Tb.

Evaluación de mastocitos en pulmones de pacientes con COVID-19

Martínez Martínez, R.E.^{*1}, Soria Castro, R.¹,
Meixueiro Calderón, C.², Renata Fores, E.A.²,
León Contreras, J.C.³, Gamboa Domínguez, A.³,
Hernández Pando, R.³, Ponce Regalado, M.D.⁴,
Becerril Villanueva, E.⁵, Chacón Salinas, R.¹

¹Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, CDMX, México. ²Departamento de Patología, Centro Médico Naval, Ciudad de México, CDMX, México. ³Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición S.Z CDMX, México. ⁴Departamento Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Altos Universidad de Guadalajara. ⁵Laboratorio de Psicoinmunología, Instituto Nacional de Psiquiatría R.F.M CDMX, México.

Desde 2020, la COVID-19 se ha convertido en un asunto de salud mundial. La pronta emergencia del virus y el gran número de decesos asociados con la infección, hacen importante entender de manera profunda su patogenia. La vía de entrada principal del virus SARS-CoV 2, y por ende el primer contacto con las células del huésped es a través del sistema respiratorio, causando globalmente una respuesta inflamatoria exacerbada. Los mastocitos son células que residen en tejido pulmonar, y están involucradas en el reconocimiento de una gran variedad de patógenos. Reportes recientes indican que pacientes infectados con SARS-CoV 2 muestran un incremento en los niveles de proteasas derivadas de

mastocitos en suero, lo que se asocia con la severidad de la enfermedad. En este trabajo se analizó la frecuencia y distribución de mastocitos en tejido de pulmones de pacientes de COVID-19 postmortem. La presencia de mastocitos y sus mediadores en tejido pulmonar fue analizada por inmunohistoquímica, estudiando las preparaciones a través de microscopio óptico para detectar la presencia de células CD117+. Se encontró una gran cantidad de células CD117+, en especial rodeando vasos tromboticos, zonas neumónicas y fibróticas, lo que sugiere un papel importante de estas células en las manifestaciones severas de la enfermedad.

Estudio de la respuesta celular y de anticuerpos en lavado broncoalveolar de pacientes infectados con SARS-CoV-2

Torres-Flores, A.¹, Madera-Sandoval, R.¹, Zamudio-Meza, H.¹,
Sánchez-Hurtado, L.², Wong-Baeza, M.I.³, Arriaga-Pizano, L.¹,
Cérbulo-Vázquez, A.⁴, Ferat-Osorio, E.⁵, López-Macías, C.¹.

¹Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Ciudad de México, México. ²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Unidad de Cuidados Intensivos. Ciudad de México, México. ³Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB), Instituto Politécnico Nacional (IPN). Ciudad de México, México. ⁴Departamento de Medicina Genómica, Dirección General. Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Ciudad de México, México. ⁵Dirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

A la fecha poco se conoce sobre la respuesta inmune generada en pacientes afectados por la infección con SARS-CoV-2 en los pulmones y cómo ésta se relaciona con la gravedad de la patología. Una de las ramas efectoras importantes para la generación de inmunidad de larga duración contra los virus es la respuesta de anticuerpos; sin embargo, no todos los anticuerpos que se generan en respuesta a una infección viral son capaces de inducir protección. Se ha reportado ampliamente la presencia de anticuerpos de tipo IgG e IgA en pacientes con COVID-19. Estos anticuerpos regulan de manera importante la respuesta inmune en mucosas, neutralizando partículas virales y regulando la respuesta inflamatoria mediante la unión a receptores Fc α R en monocitos y macrófagos inflamatorios en los sistemas respiratorio y digestivo. Por lo que el objetivo de este proyecto fue determinar la presencia y capacidad neutralizante

de los anticuerpos de tipo IgA, así como caracterizar el infiltrado celular en la mucosa del sistema respiratorio, a través del estudio del lavado broncoalveolar de pacientes críticos con COVID-19. También se analizaron correlaciones de estos factores con proteínas de fase aguda, con la gravedad y con el desenlace favorable o fatal de la patología; lo que nos llevó a proponer el uso de la escala SOFA y proteínas de fase aguda como Ferritina y proteína C reactiva junto con la presencia anticuerpos de tipo IgA y su capacidad neutralizante como ayuda para el manejo y toma de decisiones de los pacientes con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los correlatos de protección no han podido determinarse todavía y es por tanto de suma relevancia continuar los estudios sobre la respuesta inmune y el desarrollo de inmunidad en estos pacientes.

Marcadores de permeabilidad intestinal y citocinas como predictores tempranos de mortalidad en pacientes con COVID-19

Hernández-Solis, A.^{1,2}, Güemes-González, A.M.³,
Castañeda-Casimiro, J.^{3,4}, Estrada-Parra, S.³,
Chacón-Salinas, R.³, Soria-Castro, R.³, Ruiz-Sánchez, B.P.^{5,6},
Wong-Baeza, I.³

¹Servicio de Neumología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Secretaría de Salud, Ciudad de México, México ²Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México. ³Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB), Instituto Politécnico Nacional (IPN), Ciudad de México, México. ⁴Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB), Instituto Politécnico Nacional (IPN), Ciudad de México, México. ⁵Facultad de Medicina, Universidad Westhill, Ciudad de México, México. ⁶Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), puede presentar síntomas moderados, graves o críticos que se asemejan a los de la sepsis. En el caso de cuadro críticos, una respuesta inmunitaria desregulada a la infección por SARS-CoV-2 lleva a la falla de órganos y a un alto riesgo de mortalidad. Se ha sugerido que en la sepsis se presenta un aumento en la permeabilidad intestinal, lo que conduce a una mayor translocación microbiana desde el intestino al torrente sanguíneo, y por lo tanto a una respuesta inflamatoria más alta en el paciente. En este estudio, medimos la concentración sérica de citocinas asociadas con las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, y la concentración sérica de moléculas asociadas con la

integridad de la barrera intestinal, en pacientes con COVID-19 moderado, grave y crítico. Nuestros resultados indican que IL-6, IL-10, granulicina y sFas pueden ser biomarcadores tempranos para predecir la mortalidad en la enfermedad. Además, encontramos que el D-lactato, un metabolito producido por la fermentación bacteriana, y la zonulina, una molécula que altera las uniones estrechas de las células epiteliales intestinales, están elevados en el suero de pacientes con COVID-19 grave y crítico, así como en aquellos pacientes con infecciones secundarias. Estos resultados sugieren que, además de las citocinas, los marcadores de permeabilidad intestinal pueden ser útiles para la identificación temprana de resultados fatales en pacientes con COVID-19.

Detección de *Brucella abortus* en células epiteliales intestinales durante una cinética de infección en un modelo murino inoculado por vía intragástrica

Herrera-Torres, E.¹, Sánchez-Argáez, A.B.²,
Moreno-Lafont, M.C.¹, Vega-López, M.A.³, López-Santiago, R.¹

¹Departamento de Inmunología. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. Prol. de Carpio y Plan de Ayala s/n. Del. Miguel Hidalgo. CP 11340. Ciudad de México. México. ²Departamento de Biomedicina Molecular. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV). Instituto Politécnico Nacional. Av. IPN No. 2508. Del. Gustavo A. Madero. CP 07360. Ciudad de México. México. ³Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV). Instituto Politécnico Nacional. Av. IPN No. 2508. Del. Gustavo A. Madero. CP 07360. Ciudad de México. México.

Las bacterias del género *Brucella* son el agente causal de la zoonosis denominada brucelosis, cuya principal vía de entrada es la oral. Ha sido posible recuperar la bacteria de placas de Peyer, ganglio mesentérico y heces de animales infectados intragástricamente por periodos prolongados. In vitro se ha demostrado que *Brucella* es capaz de adherirse y replicarse al interior de las células epiteliales intestinales (IEC). Las IEC son uno de los primeros puntos de contacto para las bacterias y están en estrecha comunicación con las células del sistema inmune de la lámina propia. En este contexto, las IEC pudieran tener un papel importante en la infección por *Brucella* y quizás en la evasión del sistema inmunológico. La determinación de *Brucella* asociada a las IEC en de un modelo murino infectado por

vía intragástrica permitirá comprender las interacciones de *Brucella* con las IEC y cómo éstas pueden influir en la respuesta inmunológica y en la evolución de la enfermedad. En este modelo se detectó la presencia de *Brucella* asociada a las IEC desde las 48 horas hasta las 5 semanas posteriores a la infección. El análisis histológico muestra daño en el tejido intestinal que aumenta conforme avanza la infección. La detección de la bacteria mediante inmunofluorescencia permitirá determinar su ubicación en el intestino. Estos hallazgos refuerzan la posibilidad de que las IEC tienen un papel importante durante la infección con *Brucella*, pudiendo servir como reservorio, además sugiere la posibilidad de que efectivamente *Brucella* pueda ser considerada un enteropatógeno.

Cambios conductuales y neuroquímicos asociados a la inflamación periférica en ratones Balb/c infectados con *Brucella abortus* 2308

Maldonado-García, J.L.^{1,2}, Maldonado- Tapia, J.¹,
Pérez-Sánchez, G.², Becerril-Villanueva, E.², Alvarez-Herrera,
S², Pavón, I.², Gutiérrez-Ospina, G.³, Pérez-Tapia, S.M.⁴,
López-Santiago, R.¹, Moreno-Lafont, M.¹

¹Laboratorio de Inmunología Celular Instituto Politecnico Nacional ENCB, Inmunología, Ciudad de Mexico, Mexico, ²Instituto Nacional de Psiquiatria, Investigaciones en Neurociencias, Ciudad de Mexico, Mexico, ³Instituto de Investigaciones Biomedicas UNAM, Biología Celular y Fisiología, Ciudad de Mexico, Mexico, ⁴Instituto Politecnico Nacional ENCB, UDIBI, Ciudad de Mexico, Mexico

Introducción: Las brucelosis cursa con manifestaciones clínicas inespecíficas, se puede presentar fiebre, cefalea, fatiga, debilidad y malestar general. La infección crónica cursa con recaídas caracterizadas por fiebre, debilidad, diaforesis, osteoartritis, ansiedad y depresión. Objetivos: Demostrar que la infección por *Brucella abortus* 2308 en un modelo murino induce alteraciones neuroinmunoendocrinas asociadas con cambios de comportamiento. Métodos: Se infectaron ratones Balb/c con *Brucella abortus* 2308 y, a los 14 días post-infección, se realizaron pruebas de campo abierto (CA), nado forzado (NF), suspensión de cola (SC) y equilibrio (E) y fuerza muscular (FM) para evaluar las capacidades motoras (CA), resistencia muscular (FM), coordinación y motivación (NF y SC). Se recuperó suero para cuantificar las citocinas mediante CBA y la corticosterona mediante ELISA; asimismo, se obtuvieron muestras de hipocampo, cerebelo y corteza

frontal para la determinación de dopamina, epinefrina, norepinefrina y serotonina. Resultados: Los ratones infectados mostraron discapacidad motora, debilidad muscular y disminución de la motivación, además de cambios inflamatorios y neuroquímicos en comparación con el grupo de control. Se observó un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias. En el hipocampo se cuantificó una disminución de serotonina, dopamina y norepinefrina, mientras que en la corteza frontal se observó una disminución de dopamina y serotonina. Conclusión: En este modelo de infección se observaron cambios inflamatorios periféricos y neuroquímicos en la corteza frontal y el hipocampo, evidenciados por cambios de comportamiento. Los resultados sugieren que las complicaciones neuropsiquiátricas asociadas a la brucelosis pueden estar causadas por la respuesta inflamatoria periférica.

La infección persistente con *Brucella abortus* 2308 induce senescencia en linfocitos B

Martínez Gonzalez, K., Sánchez Argáez, A.B.,
Moreno Lafont M.C., Garrido Guerrero, J.E.,
García Pérez, B.E., López Santiago, R.

¹Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Prol. De Carpio y Plan de Ayala s/n. Del. Miguel Hidalgo. CP 11340. Ciudad de México. México. ²Departamento de Biomedicina Molecular. Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV). Instituto Politécnico Nacional. Av. IPN N°. 2508. Del. Gustavo A. Madero. CP 07370. Ciudad de México. México. ³Departamento de Biología Molecular. Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV). Instituto Politécnico Nacional. Av. IPN N°. 2508. Del. Gustavo A. Madero. CP 07370. Ciudad de México. México. ⁴Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Prol. De Carpio y Plan de Ayala s/n. Del. Miguel Hidalgo. CP 11340. Ciudad de México. México.

E-mail: karinamtzinmuno@gmail.com

La brucelosis es una zoonosis que afecta a medio millón de personas cada año y es causada por las bacterias del género *Brucella*. *Brucella* infecta a varios tipos de células, incluyendo macrófagos, células dendríticas, células epiteliales y linfocitos B, y se caracteriza por ser una infección persistente. En infecciones por VIH, Hepatitis B o por bacterias como *Ehrlichia muris*, se ha observado un aumento de células B con baja expresión de CD23, CD21/CD35 y aumento en la expresión de CD11c que altera la activación y proliferación de células B a través del BCR y se asocia a inmunosenescencia. En este estudio, se

determinó por citometría de flujo el efecto de la infección con *B. abortus* en células B de ratones Balb/c. Se encontró que la infección con *B. abortus* induce un aumento de células B CD19+B220+CD11c+CD23-CD21/CD35- en los ratones con 14 meses de infección. Estos resultados sugieren que la infección con *B. abortus* puede dar lugar a un microambiente propicio para la aparición de células B con características inmunosenescentes, lo que podría afectar la activación y proliferación de las células B en respuesta a otras infecciones o estímulos.

Detección de títulos altos de anticuerpos anti-Chikungunya de una región endémica en México, nueve años después del brote de 2014.

Muñoz Herrera, J.C., Pérez Tapia, S.M.,
Pedraza Escalona, M.M.

Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, 11340, México.

La fiebre de Chikungunya es causada por el virus CHIK y es transmitido por un vector artrópodo. Durante el 2014 se registró un gran brote de esta enfermedad a nivel mundial, dadas las condiciones climáticas, así como la presencia del vector en nuestro país, existe la posibilidad del surgimiento de nuevos brotes (PLISA, OPS/OMS).

Para determinar si los pacientes convalecientes en regiones donde se presentó dicha enfermedad mantienen títulos de anticuerpos específicos por memoria inmunológica, contra proteínas antigénicas de CHIKV, se determinó el título de anticuerpos en suero de individuos convalecientes. Esto se realizó utilizando una prueba de ELISA indirecta, usando como antígeno E2 del linaje ECSA (Kim et al., 2019). Se utilizó como control positivo suero de un paciente infectado, tomado durante dicho brote. Como controles negativos se utilizaron sueros de pacientes que no han reportado la presencia de la enfermedad. Se colectaron doce muestras de sueros de pacientes de una región endémica del estado de Guerrero, de los cuales el 25% son mujeres y el 75% son hombres, el 33% de los pacientes

mencionaron un reinfección y la media de edad es de 58 años. Se determinó que una muestra es positiva cuando el ratio de señal positiva/señal negativa es igual o mayor a 2 (Barrera et al., 2011).

Los pacientes de esta región siguen presentando títulos altos de anticuerpos contra la proteína de superficie E2 de CHIKV, al ser comparados con el control positivo. Esto sugiere que en estas regiones se mantiene en circulación el virus CHIK causante de la enfermedad o que mantienen una memoria inmunológica contra esta enfermedad protegiéndolos de posibles brotes futuros.

Barrera, Roberto et al. (2011). Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas.

Kim, Y. C., López-Camacho, C., Garcia-Larragoiti, N., Cano-Mendez, A., Hernandez-Flores, K. G., Domínguez-Alemán, C. A., Mar, M. A., Vivanco-Cid, H., Viveros-Sandoval, M. E., & Reyes-Sandoval, A. (2019). Development of an E2 ELISA Methodology to Assess Chikungunya Seroprevalence in Patients from an Endemic Region of Mexico. *Viruses*, 11(5), 407. <https://doi.org/10.3390/v11050407>.

<https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/boletin-anual-arbovirosis-2022.html> Reporte obtenido hasta la semana epidemiológica (SE) número 22 de 2021

Análisis comparativo de trampas extracelulares de macrófagos de ratón y humanos

Alvarez García, L.¹, Rojas Espinosa, O.¹, Islas Trujillo, S.¹,
Rodas Suárez, O.², Diaz Contreras, R.S.¹,
De los Santos González, L.A.¹, Moreno Altamirano, M.B.¹

¹Laboratorio de Inmunorregulación, Departamento de Inmunología. ²Laboratorio de Microbiología General, Departamento de Microbiología. ENCB (UST) del IPN. CDMX.

Los macrófagos son células altamente especializadas del sistema inmune cuya función es la protección del organismo frente a la invasión de patógenos. Las trampas extracelulares (ETs) son estructuras formadas por proteínas y DNA cuya función se ha relacionado fundamentalmente con la inmovilización de microorganismos (bacterias, hongos y virus) para su aniquilación. La producción de ETs se han estudiado con mayor profundidad en neutrófilos, pero los resultados en macrófagos son controversiales y los mecanismos y su relación con el control de las enfermedades no están suficientemente claros. El objetivo de este estudio fue investigar la capacidad de diferentes tipos de macrófagos para formar ETs bajo estimulación con diferentes antígenos (bacterias, hongos, PMA y virus). Macrófagos de ratones Raw 264.7 y macrófagos humanos derivados de sangre

periférica, activados durante 24 horas con *Candida albicans* (C.a), *Staphylococcus aureus* (S.a), PMA, *Escherichia coli*, virus Zika, dengue y chikungunya fueron observados por microscopía de epifluorescencia con tinción Hoechst para la identificación de ETs. Los resultados mostraron que los macrófagos Raw 264.7 son menos susceptibles a la formación de ETs que los macrófagos humanos derivados de sangre periférica. Este proyecto contribuye a comprender que la liberación de las trampas extracelulares por los macrófagos depende de la especie y del tipo de estimulación. El avance de la investigación sobre este tema podría ayudar a postular nuevos mecanismos para hacer frente a algunas enfermedades.

Este proyecto cuenta con el apoyo de COFAA, SIP20230145. LAG es apoyado por CONACyT (1281524).

Atrofia tímica inducida por la infección con *Plasmodium berghei* ANKA y *Plasmodium yoelii* 17XL

Corral-Ruiz, G.M.^{1,2}, Pérez-Vega, M.J.^{1,2}, Galán-Salinas, A.^{1,2}, Mancilla-Herrera,^{1,3} Barrios-Payán, J.⁴, Fabila-Castillo, L.¹, Hernández-Pando, R.⁴, Sánchez-Torres, L.E.¹

¹Laboratorio de Inmunología de los Microorganismos, Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México. ²Posgrado en Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México. ³Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México. ⁴Sección de Patología Experimental, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

El timo es un órgano linfóide primario en el que se lleva toda una serie de eventos altamente coordinados y regulados que permiten la selección, proliferación y maduración de los linfocitos T. Sin embargo, las funciones inmunológicas del timo pueden verse comprometidas a consecuencia de diferentes infecciones. Este trabajo se enfocó en caracterizar y contrastar los eventos relacionados a la atrofia tímica en distintos escenarios inmunológicos comparando dos diferentes infecciones letales de malaria en ratones C57BL/6; representando las complicaciones más importantes de la enfermedad como la malaria cerebral (*P. berghei* ANKA) y el desarrollo de anemia (*P. yoelii* 17XL). Los resultados mostraron que, en ambos modelos, se presenta atrofia tímica, pero en etapas diferentes de la infección, y que no está relacionada con los niveles de parasitemia. En ambas infecciones, se observó una reducción en el peso y celularidad del timo, afectando a las poblaciones de

timocitos, principalmente a los timocitos CD4+ y CD8+, así como una incrementada presencia de células apoptóticas, ocasionando la desorganización de la arquitectura anatómica y pérdida de la corteza tímica. La atrofia tímica se encontró acompañada del incremento sérico de la corticosterona, pero no con los niveles de las citocinas y quimiocinas analizadas (IFN- α , TNF- γ , IL-6, CXCL9, CXCL10, CCL2 y CCL4). En estos modelos murinos de malaria, la atrofia tímica alcanzó el mismo nivel de daño, originado por las particularidades específicas de cada una de las interacciones parásito-hospedero. Estos resultados sugieren que la infección con malaria induce alteraciones en la estructura tímica que conllevan a su atrofia y que el desarrollo de este evento se presenta de manera diferente entre las complicaciones de esta infección. Esta afección tímica podría tener un efecto crónico impactando en el desarrollo de la respuesta inmunológica adaptativa ante posteriores estímulos.

Evaluación de la triptasa de mastocitos como biomarcador de la COVID-19

Meneses-Preza, Y.G.¹, Soria-Castro, R.¹,
Alfaro-Doblado, A.R.¹, Gómez-Martín, D.², Torres-Ruiz, J.²,
Hernández-Solis, A.^{4,5}, Wong-Baeza, I.¹, Pérez-Tapia, M.^{1,3},
Estrada-Parra, S.¹, Maravillas-Montero, J.L.^{2,6},
Chacón-Salinas, R.¹

¹Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB), Instituto Politécnico Nacional (IPN), Ciudad de México (CDMX), México. ²Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), CDMX, México. ³Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI), ENCB-IPN, CDMX, México. ⁴Servicio de Neumología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Secretaría de Salud, CDMX, México. ⁵Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), CDMX, México. ⁶Red de Apoyo a la Investigación, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México.

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa, causada por SARS-CoV-2, que puede cursarse en forma asintomática o con manifestaciones leves a graves. Las células de la respuesta inmune son claves durante la patogénesis, ya que pueden controlar la infección, con daño pulmonar mínimo, o bien, favorecer la progresión y contribuir al daño tisular. En los pulmones de pacientes que fallecen por COVID-19, se produce un incremento de mastocitos (MC). Los MC son células de la inmunidad innata que residen normalmente en los pulmones y se caracterizan por el almacenamiento y la producción de novo de múltiples mediadores inflamatorios. Se sabe que los MC participan en la patogénesis de infecciones virales, pero poco se ha estudiado acerca de la participación de los mediadores de los MC durante la COVID-19. Por ello, en este trabajo

se evaluó la concentración de triptasa, almacenada por los MC, en el suero de pacientes con COVID-19. Se encontró que los pacientes COVID-19(+) tenían una mayor concentración de triptasa sérica, en comparación con el grupo control, hallándose un mayor incremento en los cuadros más severos. Interesantemente, esta proteasa fue un buen predictor de la infección por SARS-CoV-2, así como de la severidad de la infección. Además, la concentración sérica de triptasa mostró una asociación positiva con marcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva y la escala SOFA. Estos hallazgos proponen a la triptasa como un biomarcador prometedor para la infección por SARS-CoV-2 y pueden contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar el tratamiento de los pacientes.

Evaluación del efecto de la infección neonatal por *Candida albicans* en la distribución de mastocitos en meninges.

Villarreal-Rivota, B.^{1,2}, Flores-Maldonado, O.E.², Estada-Parra, S.A.¹, González-González, G.M.², Becerril-García, M.A.², Chacón-Salinas, R.¹

¹Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Departamento Inmunología. Laboratorio de Inmunología Molecular II. ²Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Medicina. Departamento de Microbiología. Laboratorios de Inmunología Neonatal y Microbiología Experimental.

Introducción. La neurocandidosis constituye una importante causa de morbimortalidad entre los prematuros (tasa mortalidad 90%). En sistema nervioso central (SNC), su control está asociado a las células de la microglía; sin embargo, a su activación contribuyen otras estirpes celulares, como los mastocitos. Fuera del SNC, está bien establecido que éstos inducen un proceso inflamatorio generando el reclutamiento de células efectoras al sitio de infección, permitiendo su control. Simultáneamente, podrían contribuir al desarrollo de neuroinflamación llevando a muerte neuronal. **Justificación.** El mastocito, caracterizado por generar una respuesta rápida contra patógenos, constituye un elemento de la respuesta inmune presente en cerebro. In vitro se ha evidenciado su activación frente a *Candida albicans*, sin embargo, se carece de un estudio in vivo donde atestiguarlo. **Material y métodos.** Grupos de ratones BALB/c, adultos y neonatos, fueron infectados

intravascularmente con un inóculo bajo y otro alto de *Candida albicans*. El desarrollo de la neuroinfección fue evaluado mediante carga fúngica cerebral; el análisis de células metacromáticas vía histopatología meníngea. **Resultados.** Las células metacromáticas neonatales presentan reactividad (incremento en número/desgranulación) frente al estímulo infeccioso bajo, mientras que los adultos no presentan modificaciones. Ante el incremento del inóculo, las células metacromáticas de adultos responden, desgranulándose, mostrando un comportamiento similar entre grupos. **Conclusiones.** La neuroinfección por *Candida albicans* genera una respuesta de las células metacromáticas durales que es distinta entre neonatos y adultos de acuerdo con el inóculo empleado. Lo anterior podría implicar la presencia de un fenotipo celular distinto (expresión de receptores/vías de señalización) según el grupo etario.

Expresión del IL-36 γ en adipocitos

Miguel Suárez, S.I.¹, Jiménez Pineda, A.¹, Gutierrez Roman, C.I.¹, Sandoval Montes, C.², Medina Contreras, O.¹

¹Unidad de Investigación Epidemiológica en Endocrinología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, CDMX, México, ²Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, CDMX, México.

El tejido adiposo es un órgano endocrino fundamental para la regulación de la homeostasis. Las principales células que lo componen son adipocitos, pre-adipocitos, neutrófilos, macrófagos, células T y mastocitos. El tejido adiposo tiene la capacidad de expansión, por lo tanto, la acumulación excesiva de tejido adiposo produce sobrepeso y obesidad.

En la obesidad, se desarrolla una inflamación crónica en el tejido adiposo, lo que desencadena la infiltración de células inmunes y un aumento de secreción de citocinas pro-inflamatorias. La familia de citocinas IL-1 es importante durante la inflamación aguda y crónica. Dentro de esta familia IL-36 γ es una citocina pro-inflamatoria temprana que modula la inflamación en enfermedades como psoriasis, IBD (Enfermedad Inflamatoria Intestinal) entre otras, a través de la producción de citocinas y la diferenciación celular.

Los niveles séricos de IL-36 γ en individuos con obesidad aumentan, sin embargo, se desconoce la fuente de esta citocina.

En este trabajo se evalúa la producción de IL-36 y en un modelo in vitro. Se estableció un modelo eficiente de diferenciación de adipocitos utilizando células 3T3-L1. Esta diferenciación se confirmó cuantificando las células vivas con gotas de lípidos intracelulares por citometría de flujo. Finalmente se caracterizó el perfil de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias mediante RT-PCR. Se observa que los adipocitos expresan IL-36 γ e IL-36R, lo que sugiere que estas células son la principal fuente de IL-36 γ en la obesidad.

Efecto de la autofagia sobre la producción de citocinas proinflamatorias inducida por la proteína S del virus SARS-CoV-2

Dávalos-Zavala, J.¹, Baltierra-Uribe, S.L.¹,
Vidales-Hurtado, M.A.³, Martínez-Ortiz, M.J.⁴,
Sarmiento-Silva, R.E.², García-Pérez, B.E.¹

¹ Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, CDMX, México. ² Departamento de Microbiología e Inmunología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, CDMX, México. ³ Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Instituto Politécnico Nacional, Santiago de Querétaro, Querétaro, México. ⁴ Departamento de Termodinámica del Equilibrio entre Fases, Escuela Superior de Ingeniería Química e Industrias Extractivas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, CDMX, México.

La COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 que se caracteriza por una hiperinflamación denotada por la secreción de citocinas proinflamatorias. Recientemente se ha estudiado el papel de la autofagia como regulador negativo de la producción de interleucinas. En este trabajo se estudió el efecto de la autofagia en la producción de IL-1 β e IL-6 en células epiteliales y macrófagos humanos estimulados con la proteína S del virus SARS-CoV-2. Las células fueron tratadas con nicotina para inducir la expresión del receptor ACE2, lo que se evidenció por inmunofluorescencia. A continuación, las células fueron estimuladas con la subunidad S1 o el dominio RBD de la proteína S del virus SARS-CoV-2 o una combinación de estos tratamientos con LPS. La activación de la autofagia se estimuló con rapamicina y se inhibió con hidroxycloquina. La producción de interleucinas se evaluó mediante ELISA y el estado de activación de la autofagia mediante el marcaje fluorescente de los autofagosomas.

Se demostró que la nicotina resultó ser un inductor de la expresión de ACE2 en ambas células. La IL-1 β se produjo únicamente en macrófagos, observándose que la subunidad S1 o el dominio RBD por sí solos tienen un efecto sobre la producción de esta interleucina, pero la combinación con LPS la potencia. Al activar la autofagia, la IL1 β disminuyó considerablemente. Para IL-6 se demostró la misma tendencia en la que la combinación con LPS tiene un efecto de producción mucho más marcado que S1 o RBD solos. La activación de la autofagia redujo la producción de IL-6 en macrófagos y una de las dos líneas de células epiteliales. En conclusión, la producción de citocinas proinflamatorias inducida por fracciones de la proteína S del virus SARS-CoV-2 se ve disminuida al activar la autofagia en células epiteliales y macrófagos. Por tanto, es necesario seguir estudiando la autofagia para comprender mejor su papel en la infección por SARS-CoV-2.

El factor inhibidor de la locomoción de monocitos previene el daño pulmonar agudo en un modelo murino de malaria grave

Pérez-Vega, M.J.¹, Corral-Ruiz, G.M.¹, Galán-Salinas, A.¹, Silva-García, R.², Mancilla-Herrera, I.³, Barrios-Payán, J.⁴, Fabila-Castillo, L.⁵, Hernández-Pando, R.⁴, Sánchez-Torres, L.E.¹

¹. Laboratorio de inmunología de los microorganismos, Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, Ciudad de México, México. ². Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Hospital de Pediatría, CMN-Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México. ³. Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México. ⁴. Sección de Patología Experimental, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México. ⁵. Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias, Ciudad de México, México

El daño pulmonar agudo (ALI) causado por malaria grave (SM) se desencadena por una respuesta inmune desregulada ante la infección con parásitos del género *Plasmodium*. En muestras de individuos fallecidos por SM con ALI, se ha observado daño alveolar difuso (DAD), presencia de células CD8, neutrófilos y aumento en la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el tejido pulmonar. La infección de ratones C57BL/6 con *Plasmodium berghei* ANKA (PbA) reproduce varias manifestaciones de la SM humana, como el ALI con DAD, células CD8 y neutrófilos en el parénquima, y aumento en la expresión de IFN γ , TNF α , ICAM y VCAM. Se propone el uso de inmunomoduladores para prevenir las manifestaciones de la SM. El factor inhibidor de la locomoción de monocitos (MLIF) es un pentapéptido inmunomodulador aislado de cultivos

axénicos de *Entamoeba histolytica*. Evaluamos el efecto del MLIF en la prevención del ALI en el modelo murino de SM. El péptido previno la SM sin efecto parasiticida, indicando que modifica la respuesta inmune. A nivel sistémico se observó un incremento de citocinas proinflamatorias, células CD8 y neutrófilos. En tejido pulmonar, previno el DAD, la infiltración de células CD8 y neutrófilos, disminuyó la expresión de IFN γ , TNF α e ICAM-1, mientras que suprimió la expresión de VCAM-1. Nuestros hallazgos representan una estrategia novedosa para evitar el ALI en diferentes situaciones donde una respuesta inmune desregulada desencadena esta complicación.

doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107674,
doi: 10.1016/s0188-4409(00)00165-x, doi:
10.1038/s41467-019-12017-8.

Asociación de bacterias comensales e inmunoglobulinas con linfocitos T reguladores en calostro humano

Bermejo-Haro M.^{1,2}, Hernández-Peláez G.¹, De la Merced-D.S.¹,
Mendoza-Ortega J.A.¹, Domínguez-Vanegas C.¹, Molina-Hernández A.¹,
Nájera-Hernández M.A.^{1,2}, Camacho-Pacheco R.T.^{1,2}, Brito-Pérez Y.^{1,2},
Becerril-Soriano D.¹, Figueroa-Damián R.¹, Rodrigo

¹ Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología (INPer), CDMX. ² Posgrado en Inmunología, Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, CDMX.

La lactancia materna permite entrenar el sistema inmunológico del recién nacido a través de la transferencia vertical de biocomponentes (anticuerpos, células y bacterias comensales), que migraron desde la mucosa materna hacia la glándula mamaria. La primera leche materna que se produce es el calostro, que está enriquecido con linfocitos Treg (Treg) y potencialmente puede transferir la memoria inmunológica, ayudando a dar forma a los primeros desafíos antigénicos. Los anticuerpos maternos en la leche modelan la biodiversidad de la microbiota infantil, mientras que las bacterias comensales de la leche modulan el sistema inmunológico del recién nacido. Sin embargo, se desconoce si existe alguna asociación entre estos biocomponentes. Mediante citometría de flujo identificamos linfocitos Treg de memoria (CD45++CD3+CD4+CD25++CD45RO+CD127-) en calostro humano de 33 donantes sanos, siendo el 24% +/- 13 del

total de linfocitos. Las inmunoglobulinas se cuantificaron por inmunoensayos, IgA fue la principal inmunoglobulina en calostro (2207,6 ng/mL), seguida de IgG3 (1121,3 ng/mL), IgG1 (100,6 ng/mL), IgG4 (29,6 ng/mL), IgG2 (10,6 ng/mL) e IgM (2,6 ng/mL). El ADN de las bacterias comensales se cuantificó mediante qPCR. Streptococcus y Staphylococcus fueron el género predominante en el calostro (46,6% y 44,86% respectivamente), seguidos de Bifidobacterium (3,76%), Enterococcus (3,4%) y Lactobacillus (1,37%). Las pruebas de correlación y el análisis multivariante determinaron que la presencia de Treg se asoció positivamente con la concentración de Bifidobacterium, y negativamente con la concentración de IgA. Este estudio muestra por primera vez, en calostro humano, un eje Linfocito Treg-IgA-Bacteria que podría ayudar a mantener la homeostasis del neonato.

Reprogramación metabólica inducida por metabolitos en la formación de trampas extracelulares de neutrófilo

Rivero-Silva, M.A.¹, Rojas-Espinosa, O.¹, Sánchez-García, F.J.¹

¹Laboratorio de Inmunorregulación, Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, CDMX, México.

Los neutrófilos son las células más abundantes en la circulación sanguínea periférica, además de ser la primera línea de defensa en los procesos infecciosos. Una de las principales funciones de los neutrófilos es la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), que permiten la interacción de los microorganismos atrapados con las enzimas de los gránulos. Recientemente el efecto de los metabolitos en el microambiente celular ha ganado interés. Previamente observamos que el lactato, succinato, fumarato, acetato y butirato modulan diferencialmente la actividad mitocondrial en monocitos (reprogramación mitocondrial). En este estudio se tiene como objetivo analizar el efecto de estos metabolitos en la liberación de NETs. Los neutrófilos se adhirieron en cubreobjetos en cajas de cultivo, posteriormente se

agregó lactato, succinato, fumarato, acetato o butirato a una concentración final de 100 μ M y después de 30 min se les adiciono PMA (0.1ng/pozo), se usaron neutrófilos sin PMA como controles. Finalmente, las células se tiñeron con Hoechst y se analizaron por microscopia de fluorescencia. Los resultados muestran que solo el lactato es capaz de inducir la producción de NETs en ausencia de PMA, y en presencia de PMA el succinato aumenta la formación de NETs, contrariamente el fumarato es capaz de inhibirlas, incluso preserva la estructura nuclear clásica de los neutrófilos. De lo anterior concluimos que los cambios metabólicos que modifiquen la concentración de metabolitos como el lactato, succinato o fumarato en el microambiente celular impactan la capacidad de los neutrófilos para liberar NETs.

La COVID-19 induce senescencia prematura en los monocitos

García-de la Rosa, M.T. ^{1,2}, Miranda-Cruz, P.E. ¹, Torres-Flores, A. ^{1,2}, Juárez-Palacios, J.E. ^{1,2}, Basilio-Gálvez, E. ¹, Cérbulo-Vázquez, A. ³, Ferat-Osorio, E.A. ¹, López-Macías, C. ¹, Wong-Baeza, I. ²

¹ Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, CDMX, México. ² Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, CDMX, México. ³ Hospital General de México, "Eduardo Liceaga", Ciudad de México, CDMX, México.

La COVID-19 severa que ocasiona inflamación sistémica aguda como la que se ha observado en sepsis ha mostrado la presencia de inmunosenescencia, que es la disminución de la respuesta immune. Las células senescentes tienen cambios morfológicos, fenotípicos y funcionales que pueden ser causados por virus o inflamación sistémica por la liberación de DAMPs e interferones. Para determinar si los monocitos de pacientes recuperados de COVID-19 desarrollan un fenotipo senescente prematuro comparado con un grupo control de sujetos no hospitalizados por COVID-19 se realizó la inmunofenotipificación de leucocitos por citometría de flujo multiparamétrica y ensayos funcionales. Se analizaron 28 pacientes y 14 controles; la proporción de monocitos CXCR2⁺ están disminuidos (52 ± 33 vs 82 ± 8 , $p=0.0164$), mientras que p21 esta incrementado (10 ± 20 vs 1 ± 1 , $p=0.0440$). En los pacientes incrementó la expresión de CCR2 (4012 ± 1251 vs 788 ± 215 , $p<0.0001$), p16 (1248 ± 715

vs 453 ± 329 , $p=0.0005$) y p21(873 ± 494 vs 519 ± 323 , $p=0.0117$) mientras que disminuyó la expresión de TLR-1 (1313 ± 1609 vs 2449 ± 760 , $p=0.0003$). Las capacidades funcionales de fagocitosis y producción de ROS no se modificó entre los grupos analizados y la producción de citocinas por los monocitos de pacientes en condiciones basales mostró incremento en la producción de TNF- α en comparación con los controles (58 ± 9 vs 18 ± 10 , $p=0.0179$), la producción de IL-6 en respuesta a LPS disminuyó (10 ± 5 vs 60 ± 22 , $p<0.0001$) y la proporción de monocitos IL-8⁺ estimulados con PAM-3-Cys fue mayor en los pacientes recuperados (66 ± 31 vs 33 ± 16 , $p=0.0163$). La inflamación sistémica provocada por COVID-19 en los pacientes hospitalizados induce un fenotipo senescente prematuro en los monocitos y su producción de citocinas esta comprometida.

Referencias (DOI): [10.1007/s11357-020-00213-0](https://doi.org/10.1007/s11357-020-00213-0), [10.4110/in.2019.19.e37](https://doi.org/10.4110/in.2019.19.e37), [10.3389/fimmu.2020.579220](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220), [10.1007/s00281-020-00824-x](https://doi.org/10.1007/s00281-020-00824-x).

Células estromales mesenquimales derivadas de tumores de cáncer cervicouterino disminuyen la proliferación de linfocitos T CD8+ a través de PD-L1 inducido por adenosina

Marín-Aquino, L.A.^{1,2}, Moreno-Lafont, M.C.³, García-Rocha, R.⁴, Monroy-García, A.^{1,4}

¹Laboratorio de Inmunología y Cáncer, UIMEO, H Oncología, CMN SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. ² Programa de Doctorado en Ciencias en Inmunología, ENCB IPN. ³Laboratorio de Inmunología Celular, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, Ciudad de México. ⁴Laboratorio de Inmunobiología, UIDCC-UMIEZ, FES-Zaragoza, UNAM, Ciudad de México.

Introducción: Las células estromales mesenquimales (MSC) del microambiente tumoral inhiben las funciones de LT CD8 mediante factores solubles como: adenosina (Ado), y por la expresión de moléculas inhibitorias como PD-L1. Las MSC de tumores de cáncer cervicouterino son capaces de generar Ado mediante la fosfohidrolisis de AMP por CD73. El incremento en PD-L1 se asocia con el grado de desarrollo del CaCu. El objetivo fue analizar la participación de Ado en la expresión de PD-L1 en MSC-CaCu. **Métodos:** Las MSC-CaCu, fueron cultivadas con DMEM bajo en glucosa suplementado al 15% con SFB. Posteriormente fueron cultivadas con Ado (0.01, 0.1 y 1 mM) por 96 horas en presencia o ausencia de antagonistas de receptores A2a (ZM241385) y A2b (MRS1754). La expresión de PD-L1 se

analizó por citometría de flujo. LT CD8 fueron obtenidos a partir de CMSP estimulados con perlas de activación e IL-2 y co-cultivados con las MSC. La viabilidad de los LT CD8 se determinó empleando CellTiter. **Resultados:** La adición de Ado a los cultivos incremento significativamente PD-L1. Por otro lado, la expresión de PD-L1 inducida por Ado en las MSC-CaCu, fue revertida en >95% y >50% cuando los receptores A2a y A2b fueron bloqueados con ZM241385 y MRS1754, respectivamente. Las MSC-CaCu estimuladas con Ado inhibieron significativamente la viabilidad de los LT CD8. Este efecto fue revertido en más del 90% al adicionar □PD-L1 a los co-cultivos. **Conclusión:** Ado a través de RA2 induce fuertemente la expresión de PD-L1 en MSC-CaCu para inhibir la viabilidad de LT CD8.

Análisis de la expresión y función de IL-36 en células mesangiales expuestas a alteraciones metabólicas generadas por altas concentraciones de glucosa in vitro e in vivo

Pelcastre-Rodriguez, C.G.¹, Cancino-Diaz, M.E.

¹: Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

Introducción/Justificación: El daño glomerular asociado a alteraciones metabólicas es la complicación más común que lleva al desarrollo de la nefropatía diabética (ND). Se reconoce que los mecanismos inflamatorios en la ND afectan la funcionalidad de la célula mesangial (MC), induciendo proliferación, acumulación de matriz extracelular y fibrosis^{1,2,3}.

IL-36 ha sido asociada a procesos inflamatorios a nivel de túbulo en diferentes tipos de daño renal y se ha propuesto su participación en el desarrollo de inflamación sistémica de grado bajo^{4,5,6,7,8,9}. Por ende, la producción de IL-36 en las MCs podría participar en los inicios del desarrollo del daño glomerular y en el mantenimiento de la inflamación renal crónica.

Métodos: Se analizó la producción de IL-36 en células MES SV40 estimuladas con altas concentraciones de glucosa por RT-PCR, Wester blot e inmunofluorescencia. Se comprobarán los efectos de IL-36 en modelos de angiogénesis y co-cultivos in vitro y se comprobará su producción en un modelo in vivo de hiperglucemia en ratones BALB/c con dieta hipercalórica.

Resultados: Las células MES SV40 producen IL-36 α y otros componentes inflamatorios en respuesta al aumento en las concentraciones de glucosa. Además, IL-36 α afecta el desarrollo de angiogénesis en células HMVEC. También se evaluó la asociación entre MCs y células endoteliales in vitro.

Conclusiones: Las MCs producen IL-36 α en respuesta a altas concentraciones de glucosa. El proceso de angiogénesis es afectado en presencia de 100ng de IL-36 α . La asociación de MCs y células endoteliales favorece la angiogénesis in vitro, un efecto que podría disminuirse por la presencia de IL-36.

Referencias:

1. Câmara, N. O. S., Iseki, K., Kramer, H., Liu, Z. H. & Sharma, K. Kidney disease and obesity: Epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat. Rev. Nephrol.* 13, 181–190 (2017).
2. Chen, B., Li, Y., Liu, Y. & Xu, Z. circLRP6 regulates high glucose-induced proliferation, oxidative stress, ECM accumulation, and inflammation in mesangial cells. *J. Cell. Physiol.* 234, 21249–21259 (2019).

Análisis de la proteína Von Hippel-Lindau en la Encefalomiелitis Autoinmune Experimental

González-Mireles, V., Cancino-Díaz, M.E.

Laboratorio de Inmunología aplicada

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), es la primera causa no traumatizante de incapacidad en la población joven adulta, presentando una incidencia de 1 caso por cada 1000 personas, y afectando a las mujeres 3 veces más que a los hombres. Su inicio se presenta entre los 25 a los 35 años. La EM es una enfermedad compleja, con una causa todavía no dilucidada. La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) es un modelo animal utilizado para estudiar enfermedades autoinmunes inflamatorias del SNC. Las características clásicas en EM y EAE son inflamación, desmielinización, pérdida axonal y neuronal, y gliosis. La patogénesis muestra neuroinflamación autoinmune y cambios en el SNC, acompañados de infiltrado linfocitario y la destrucción de la mielina. La autoinflamación es dirigida principalmente por células Th17 autorreactivas que secretan quimiocinas y citocinas que atraen otros agregados celulares proinflamatorios. Este conglomerado celular proinflamatorio destruye los oligodendrocitos (obligándolos a la apoptosis), lo que lleva a la desmielinización generando pérdida axonal y neuronal, lesionando el SNC. Las células

T CD4+ naïve de la periferia son expuestas a un microambiente de inflamación, por la presencia de IL-6 y TGF- β (transforming growth factor), induciendo su diferenciación a Th17, productoras de IL-17, vía STAT3 que regula la expresión del factor inducido por hipoxia, HIF-1. Que a su vez promueve la expresión del programa ROR- γ t, esencial en este linaje. HIF-1 es un heterodímero que consiste en una subunidad HIF-1 β expresada constitutivamente en el núcleo y una subunidad HIF-1 α en el citoplasma, altamente regulada por sensibilidad al oxígeno, en condiciones de normoxia es rápidamente degradada por la proteína VHL vía ubiquitinación, llevándola al proteasoma. La expresión de HIF-1 α regula la diferenciación entre Treg/Th17. La proteína VHL (von Hippel-Lindau) forma parte del complejo E3-ubiquitin-ligasa, que regula la estabilidad de la transcripción de HIF-1 α . En este trabajo se evalúa la sobreexpresión de VHL en el modelo de EAE, esperando que disminuya el desarrollo de la enfermedad y sus signos, al inhibir la diferenciación a células TH17 patogénicas, siguiendo el eje HIF-1 α - ROR- γ t - TH17, donde VHL como un regulador de HIF-1 α , bloquea esta vía.

La administración de Transferon Oral[®] mejora la rinitis alérgica en un modelo de ratón inducido por ovoalbúmina.

Trejo-Martínez, I.^{1,2,3}, Fragozo, A.^{1,2,3}, Lucas-González, A.^{1,2}, Domínguez-Bernal, K.^{1,2}, Mendoza-Salazar, I.^{1,2,3}, Pavón, L.⁴, Pérez-Torres, A.⁵, Vallejo-Castillo, L.^{1,2}, Pérez-Tapia, S.M.^{1,2,3}

¹Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioterapéuticos (UDIBI), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México City, México. ²Laboratorio Nacional para Servicios Especializados de Investigación, Desarrollo e Innovación (I + D + i) para Farmoquímicos y Biotecnológicos (LANSEIDI-FarBiotec-CONACyT), México City, México. ³Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México City, México. ⁴Laboratorio de Psicoimmunología, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México City, México. ⁵Laboratorio de filogenia del sistema inmune de piel y mucosas, Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

La rinitis alérgica (RA) es una hipersensibilidad tipo I mediada por IgE y caracterizada por diversos síntomas agudos asociados a la mucosa nasal. Transferon Oral[®] es una mezcla compleja de péptidos cuyo componente principal es la ubiquitina monomérica extracelular (EmUb). Para evaluar el efecto inmunomodulador de Transferon Oral[®] se estandarizó un modelo murino de RA inducida por ovoalbúmina (OVA) en ratones hembra BALB/c de 8 semanas de edad. Una vez establecido el modelo, se evaluaron las siguientes condiciones: reto intranasal con OVA (RIN), RIN + 0,750 µg de Transferon Oral[®] y un grupo de autorrecuperación (sin RIN). En los días 0, 14 y 21 se obtuvieron muestras de NALT (tejido linfóide asociado a las vías respiratorias) y suero, para la evaluación histológica y los niveles de IgE, respectivamente.

La clinimetría se determinó por la irritación y descamación nasal. En el grupo RIN se observaron cambios en el tono de la piel en el área de las vibras debido a la irritación causada por el rascado, un incremento en los niveles de IgE específica en suero y una abundante infiltración de mastocitos y eosinófilos en NALT. Transferon Oral[®] disminuyó significativamente los niveles de IgE anti-OVA ($F=10,13$, $df(2,62)$, $P<0,002$) en comparación con T0 y la infiltración de mastocitos en NALT. El grupo de autorrecuperación también mejoró cuando se eliminó el alérgeno, pero en menor medida en comparación con el grupo de Transferon Oral[®]. Estos resultados preclínicos sugieren que Transferon Oral[®] es un potencial inmunomodulador en el tratamiento de la RA.

Anticuerpos anti-SARS-CoV-2 Omicron aislados de una biblioteca de despliegue de fagos semi-inmune de SARS-CoV-2 Delta

Mendoza-Salazar, I.^{1,2,3}, Gómez-Castellano, K.M.^{1,3},
González-González, E.^{1,3}, Gamboa-Suasnavart, R.^{1,3},
Rodríguez-Luna, S.D.^{1,3}, Santiago-Casas, G.^{1,2,3},
Cortés-Paniagua, M.I.^{1,2,3}, Pérez-Tapia, S.M.^{1,2,3}, Almagro, J.C.¹

¹ Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioterapéuticos (UDIBI), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Mexico City, Mexico, ² Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional (ENCB-IPN), Mexico City, Mexico, ³ Laboratorio Nacional para Servicios Especializados de Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i) para Farmoquímicos y Biotecnológicos, LANSEIDI-FarBiotec-CONACyT, Mexico City, Mexico, ⁴ GlobalBio, Inc., Cambridge, MA, USA.

Introducción: El uso de una biblioteca de despliegue de fagos semi-inmune confiere el beneficio de obtener anticuerpos con un amplio potencial sobre diferentes variantes de SARS-CoV-2. En este trabajo describimos el descubrimiento y la caracterización de anticuerpos con posibles perfiles amplios de neutralización del virus.

Métodos: Los anticuerpos se obtuvieron de una biblioteca de despliegue de fagos construida con el repertorio de VH de un paciente convaleciente de COVID-19 que fue infectado con el SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta). El paciente recibió una dosis única de la vacuna Ad5-nCoV (Convidecia™, CanSino Biologics Inc.) un mes antes de desarrollar síntomas de COVID-19. Se utilizaron cuatro bibliotecas sintéticas de VL como contrapartes del repertorio de VH inmunológico. Los anticuerpos obtenidos se caracterizaron fisicoquímica y biológicamente.

Resultados: Después de tres rondas de selección con el RBD-WT, se identificaron 34 scFvs únicos, 27 presentaban reactividad cruzada con RBD-WT y RBD Delta (RBD-DT), y siete específicos para RBD-WT. Tres scFvs con reactividad cruzada y uno específico para RBD-WT se convirtieron en IgG1 humana (hlgG1). Los cuatro anticuerpos bloquearon la unión de RBD-WT y ACE2. Uno de los anticuerpos también reconoció el RBD del aislado B.1.1.529 (Omicron), lo que implica que el repertorio VH del paciente convaleciente protegería contra el SARS-CoV-2 de tipo WT, Delta y Omicron.

Conclusión: Mediante la construcción de una biblioteca de despliegue de fagos semi-inmune, aislamos anticuerpos que reconocieron RBD WT, Delta y Omicron, lo que proporciona un sustrato para el desarrollo de anticuerpos terapéuticos con un amplio perfil de neutralización del SARS-CoV-2.

Evaluación del plásmido pUC-RNA-VMLP para la síntesis de RNA mensajero con o sin nucleósidos modificados.

Alemán-García, Y.P.^{1,2,3}, Varona-Velázquez, A.G.¹,
Luna-Pineda, V.M.^{1,2}.

¹Laboratorio de Investigación en Inmunología y Proteómica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México. ²Laboratorio de Investigación en COVID-19, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México. ³Posgrado en Ciencia en Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Ciudad de México, México.

La primer vacuna se atribuye al el Dr. Edward Jenner por inocular materia de una lesión de viruela. Desde entonces, se han fabricado vacunas con microorganismos atenuados o inactivados, sin embargo, esto no funciona con todos los patógenos por lo que se usan tecnologías como los vectores virales o las subunidades antigénicas. La Dra. Kariko ha estudiado elARN mensajero, esta tecnología permite codificar casi cualquier proteína antigénica en las células receptoras de forma transitoria, como las proteínas del VIH y el Zika. Desarrollamos la plataforma, pUC-RNA-VMLP, que contiene todas las partes necesarias para un ARNm funcional y nos permite insertar diferentes secuencias gracias al sitio de clonación múltiple en el ORF. Se clonaron las secuencias gfp, luc, y s-SARS-CoV-2, se generó ARNm por IVT con nucleósidos

sin/con modificación. Se evaluó el ARNm transfectando células HEK293T con 250, 500 y 750 ng a las 24, 48 y 72 h. El análisis de GFP se realizó mediante microscopía de fluorescencia y luciferasa con luminómetro y transiluminador, mientras spike-SARS-CoV-2 se determinó por RT-PCR. Observamos la presencia de fluorescencia en las células transfectadas con ARNm-gfp, que aumenta a las 48h y permanece estable hasta las 72h. Las células transfectadas con ARNm-luc presentan bioluminiscencia a las 24h en forma dependiente de la concentración. El ARNm-s-SARS-COV-2 transfectado se identificó un amplicón de ~3.800 pb. En conclusión, nuestro ARNm sintetizado a partir de la plataforma desarrollada puede entrar en las células y traducirse en proteínas.

Eficacia y seguridad del anticuerpo terapéutico anti-SARS-CoV-2 IgG-A7

Carballo-Uicab, G.^{1,2}, González-González, E.^{1,2}, Gómez-Castellano, K.^{1,2}, Vallejo-Castillo, L.^{1,2}, Almagro, J.C.^{1,2,4} Pérez-Tapia, S.M.^{1,2,3}

¹Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioterapéuticos (UDIBI), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Mexico City 11340, Mexico. ²Laboratorio Nacional para Servicios Especializados de Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i) para Farmoquímicos y Biotecnológicos, LANSEIDI-FarBiotec-CONACyT, Mexico City 101340, Mexico. ³Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional (ENCB-IPN), Mexico City 11340, Mexico. ⁴GlobalBio, Inc., 320 Concord Ave, Cambridge, MA 02138, USA.

Los anticuerpos autorizados como tratamientos contra COVID19 están dirigidos al dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2. La mayoría de estos anticuerpos se usan para tratar la variante Wuhan y poseen una potencia de neutralización reducida para las variantes Delta y Omicron; siendo necesario el desarrollo de nuevos anticuerpos. Usando una biblioteca de fagos semi-inmune, descubrimos un anticuerpo neutralizante de RBD llamado IgG-A7, que neutralizó in vitro a Wuhan, Delta y Omicron con una EC₅₀ de 0.56, 0.06 y 2.93 nM, respectivamente. En este trabajo presentamos el desarrollo preclínico de IgG-A7, incluidos los estudios de eficacia y seguridad en modelos animales. Los resultados demostraron que a una dosis de 5 mg/kg, IgG-A7 fue capaz de contrarrestar la pérdida de peso, disminuir la carga viral y aumentar la sobrevida de ratones

transgénicos que expresaban la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (hACE2) y que estaban infectados con Wuhan, Delta u Omicron. Además, demostramos que IgG-A7 no reacciona a otros objetivos o tejidos humanos a través de un estudio de reactividad cruzada de tejido (TCR), tampoco demostró facilitar la entrada del virus en las células in vitro. Además, IgG-A7 no mostró toxicidad relacionada con su administración i.v. a las dosis de 50, 100 y 200 mg/Kg en ensayos de dosis únicas o repetidas (una vez por semana durante 3 semanas) en ratones CD-1. Todos los resultados indicaron que la IgG-A7 es eficaz y seguro, lo que allana el camino para las pruebas clínicas en los estudios de fase 1.

Alslamiento y caracterización de un anticuerpo candidato anti-PD-1 para tratar el cáncer.

Montes-Luna, A.¹, González-González, E.^{1,2}, Ramírez-Villedas, F.¹, Comparán-Alarcón, S.^{1,2}, Gómez-Castellano, K.¹, Álvarez-Fosado, T.¹, Godínez-Palma, S.¹, Elizarraras-Rodríguez, L.¹, Vázquez-Leyva, S.¹, Pérez-Tapia, S.M.^{1,2}, Almagro, J.^{1,3}

¹Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioterapeúticos (UDIBI), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México City, México. ²Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México City, México. ³Global Bio, Cambridge Massachusetts, United States.

Los anticuerpos dirigidos a los inhibidores de puntos de control se han mostrado como una terapia muy efectiva para tratar el cáncer, siendo el PD-1 (Proteína 1 de muerte celular programada) uno de los blancos más exitosos para el desarrollo de fármacos basados en anticuerpos. El PD-1 se expresa en la superficie de los linfocitos T y B y transmite señales inhibitorias cuando se une a sus ligandos PD-L1 y PD-L2 expresados en macrófagos y células dendríticas. PD-L1/L2 también se expresan en gran medida en varias células cancerosas, lo que resulta en la evasión inmune de las células tumorales. Por lo tanto, el bloqueo de la interacción PD-1:PD-L1/L2 mediante anticuerpos monoclonales libera al sistema inmunológico para destruir las células cancerosas. En este trabajo, utilizamos una biblioteca de visualización de fagos totalmente sintética para generar un panel de anticuerpos anti-PD-1 con perfiles de unión y funcionales diversos.

Después de tres rondas de selección en solución con PD-1 recombinante como selector, se probaron 315 clones para la unión a PD-1. De estos clones, 143 fueron específicos para PD-1, siendo 60 únicos. La caracterización adicional de este panel de anticuerpos PD-1 y la conversión de los clones de mejor rendimiento a IgG4PE resultaron en un anticuerpo llamado D9 que bloqueó la interacción PD-1:PD-L1/L2 en ELISA y células Junkat, y no mostró reactividad cruzada con moléculas relacionadas con la familia CD28. C9 también promovió la expresión de interferón gamma en un ensayo de co-cultivo de reacción linfocitaria mixta comparable a los anticuerpos terapéuticos anti-PD1 aprobados por la FDA, Keytruda y Obdivo. Por lo tanto, C9 parece ser un buen candidato principal para el desarrollo de un fármaco basado en anticuerpos que apunte a los inhibidores de puntos de control como terapia para tratar el cáncer.

La Ubiquitina Monomérica Extracelular, el mayor componente del Transferon Oral[®], se une a CXCL12, revelando un nuevo papel regulador en el eje CXCR4/CXCL12

González-Martínez, A.P.^{1,2,3}, Aguilar-Alonso, F.^{1,2}, Fragozo, A.^{1,2},
Domínguez-Sánchez, K.^{1,2}, Pavón, L.³, Vallejo-Castillo, L.^{1,2},
Almagro, J.C.^{1,2,4}, Pérez-Tapia, S.M.^{1,2,3}

¹Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioterapeúticos (UDIBI), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México. ²Laboratorio Nacional para Servicios Especializados de Investigación, Desarrollo e Innovación (I + D + i) para Fermoquímicos y Biotecnológicos (LANSEIDI-FarBiotec-CONACyT), Ciudad de México, México. ³Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México. ⁴GlobalBio, Inc., 320 Concord Ave, Cambridge MA, USA.

Transferon Oral[®] es una mezcla compleja de péptidos útil para tratar padecimientos como alergias, autoinmunidades e infecciones. Recientemente se realizó la secuenciación de los componentes peptídicos de Transferon Oral[®] encontrándose que dos ubiquitininas monoméricas (Ub1-76 y Ub1-74) son el componente más abundante. La Ub es fundamental para el reciclaje intracelular de proteínas, y hace poco se sugirió que puede modular el eje CXCL12/CXCR4. La desregulación del eje CXCL12/CXCR4 puede ocasionar trastornos autoinmunes, cáncer e inflamación crónica, por lo que su regulación es relevante para mantener la homeostasis inmunológica. Una forma de regulación es mediante proteínas de unión a quimiocinas (CBPs) que captan el ligando evitando la activación del receptor. En este estudio, se encontró mediante ELISA que la ubiquitina monomérica extracelular

(EmUb) no se une a CXCR4, sino a CXCL12, lo que sugiere que la ubiquitina puede regular CXCR4 como una CBP. En ensayos de migración en células FaDu, la mUb por sí sola no afectó la migración, mientras que el AMD3100, un bloqueador de CXCR4, inhibió este proceso. Curiosamente, el tratamiento conjunto disminuyó el efecto inhibitorio inducido por el AMD3100. Esto sugiere un papel independiente de CXCR4 para EmUb en la regulación de la migración de las células FaDu. Dado el papel crítico del eje CXCR4/CXCL12 en numerosos procesos fisiológicos y patológicos, comprender su regulación es esencial para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Se requiere más investigación para dilucidar el papel de EmUb en la actividad de CXCL12 y determinar su potencial como inmunomodulador.

Evaluación de los probióticos en el síndrome metabólico y su efectividad para la prevención de la lesión aguda pulmonar secundaria a choque endotóxico.

Pacheco-Ramírez, E.P.¹, Serafín-López, J.¹, Castro-Mussot, M.E.¹

¹ Laboratorio de Inmunología celular e inmunopatogénesis, Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México. Correo electrónico: drpachecoe@gmail.com

La lesión pulmonar aguda (ALI) y el síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) son causados por sepsis, caracterizada por una liberación exagerada de citocinas inflamatorias, daño epitelial y multiorgánico. El síndrome metabólico (MetS) es un conjunto de anomalías fisiológicas que aumenta el riesgo de desarrollar sepsis y ALI/ARDS. Los probióticos son microorganismos vivos que tienen efectos benéficos cuando se consumen. Un probiótico, *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), influye en la regulación de enfermedades metabólicas y respuesta inmune.

Evaluamos si la administración de LGG en un modelo murino de MetS previene el daño pulmonar causado por el choque endotóxico.

Utilizamos ratones C57BL/6 alimentados con una dieta alta en grasas para inducir MetS. Medimos peso, tolerancia a la glucosa, glucemia, triglicéridos y colesterol.

LGG se administró oralmente diariamente después de establecer MetS. Los parámetros bioquímicos se midieron en la semana 18 previo al sacrificio. Se analizaron histológicamente el hígado y tejido adiposo. Para inducir el choque endotóxico, se administró lipopolisacáridos (LPS) por vía intravenosa a ratones con MetS. Después de 24 horas, se obtuvieron lavados broncoalveolares, pulmón e hígado, y se midieron las moléculas de IL-10, TNF α y estrés oxidativo mediante ELISA y reacciones colorimétricas.

La ingestión de LGG en la dieta disminuyó los parámetros clínicos y el estrés oxidativo en MetS, y redujo histológicamente la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Además, LGG redujo el daño pulmonar y mejoró la clínica en ratones con MetS y shock endotóxico. Estos hallazgos pueden ser importantes para reducir la mortalidad por sepsis en personas con MetS.