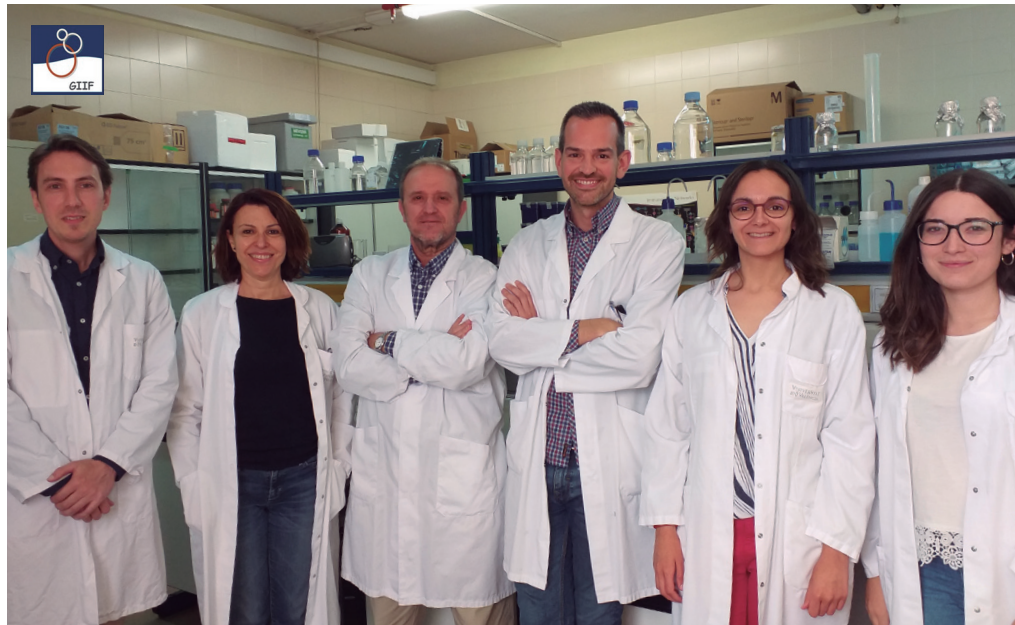


Grupo de Inmunología de las Infecciones Fúngicas

María Luisa Gil, Daniel Gozalbo y Alberto Yáñez



Departamento de Microbiología y Ecología, y ERI BIOTECMED ("Estructura de Recerca Interdisciplinar" en Biotecnología y Biomedicina), Universitat de València



De izquierda a derecha:
Javier Megías, María Luisa Gil, Daniel Gozalbo,
Alberto Yáñez, Alba Martínez y Cristina Bono.

El grupo de investigación dirigido por María Luisa Gil, denominado "Inmunología de las infecciones fúngicas", ha centrado su investigación, durante los últimos quince años, en el estudio de la respuesta inmunitaria del hospedador frente a *Candida albicans*. El grupo tiene formación multidisciplinar, tanto en el área de Microbiología como de Inmunología, por lo que presenta un perfil idóneo para estudiar las interacciones entre los hongos patógenos y las células del sistema inmunitario tanto *in vitro* como *in vivo*. Aunque la investigación realizada es fundamentalmente de carácter básico, tiene un claro potencial aplicado en el desarrollo de nuevas aproximaciones inmunoterapéuticas para el tratamiento de las infecciones fúngicas.

C. albicans es un patógeno oportunista que, dependiendo del defecto subyacente del hospedador, es capaz de causar una variedad de infecciones que van desde las candidiasis superficiales mucocutáneas a

graves candidiasis invasivas. La frecuencia y gravedad de éstas últimas ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, debido al aumento de la población de riesgo inmunodeprimida o debilitada por diferentes causas.

La resistencia a las candidiasis requiere la acción coordinada de las defensas inmunitarias innatas y adquiridas. Las células maduras del sistema inmunitario innato utilizan diferentes receptores PRRs (receptores de reconocimiento de patrones) para reconocer directamente MAMPs (patrones moleculares asociados a microorganismos), de manera que con un número limitado de estos receptores pueden reconocer una gran diversidad de agentes patógenos. Las familias de PRRs más importantes en el reconocimiento de *C. albicans* son los receptores tipo Toll (TLRs) y las lectinas tipo C (CLRs, como la dectina-1). En este contexto, nuestro grupo demostró que el receptor TLR2 está implicado en el recono-

cimiento de *C. albicans*, tanto levaduras como hifas, induciendo la secreción de citocinas y quimiocinas a través de una vía dependiente de la molécula adaptadora MyD88 y que dicho reconocimiento es crítico para la protección frente a la candidiasis invasiva en un modelo de infección en ratón.

En el año 2006 se describió que las células madre y progenitores hematopoyéticos (HSPCs), de los que derivan todas las células del sistema inmunitario, expresan TLRs funcionales, y que la señalización vía TLRs en las células madre hematopoyéticas (HSCs) provoca su entrada en ciclo celular y su diferenciación hacia el linaje mielóide. Este descubrimiento abrió nuevas perspectivas en cuanto a las interacciones patógeno-hospedador, ya que estos receptores podrían participar en la modulación de la hematopoyesis en respuesta a los microorganismos durante una infección. En este momento nuestro grupo decidió estudiar la participación de los

PRRs en la interacción de *C. albicans* con las HSPCs y sus consecuencias en la resolución de la infección. Trabajando en esta línea hemos demostrado que *C. albicans* induce la proliferación de HSPCs y su diferenciación hacia el linaje mielóide, tanto *in vitro* como *in vivo*. Esta respuesta requiere la señalización vía TLR2 y dectina-1, y da lugar a macrófagos funcionales que son capaces de internalizar y destruir levaduras, además de secretar citoquinas inflamatorias. Estos resultados indican que los patógenos pueden ser directamente reconocidos por las HSPCs a través de los PRRs, promoviendo así la capacidad de reaprovisionamiento del sistema inmunitario innato durante una infección. Por lo tanto, estos receptores podrían ser, al menos en parte, responsables de la mielopoyesis de emergencia que ocurre durante la mayoría de las infecciones, incluidas las candidiasis invasivas.

Por otra parte, numerosos estudios recientes han puesto en duda el dogma de que la memoria inmunológica es una característica exclusiva de la inmunidad específica, ya que células de la inmunidad innata pueden exhibir cierta "memoria" y responder de forma diferente frente a un segundo encuentro con el mismo u otro estímulo microbiano. Por ejemplo, la exposición de monocitos y macrófagos a *C. albicans* aumenta su respuesta frente a un segundo encuentro (inmunidad entrenada, dependiente de dectina-1), mientras que ligandos de TLR4 o TLR2 confieren una menor respuesta inflamatoria a los macrófagos (tolerancia).

Paralelamente a los estudios sobre memoria de la inmunidad innata, nuestro grupo se planteó como nuevo objetivo estudiar la función de los fagocitos formados tras el contacto de las HSPCs con ligandos microbianos. Utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* hemos demostrado que la estimulación de PRRs en las HSPCs afecta al fenotipo funcional de los macrófagos que generan posteriormente. Por lo tanto, nuestros resultados muestran que este nuevo concepto de "memoria" de la inmunidad innata puede aplicarse, no solo a

las células mieloides maduras, sino también a las HSPCs, lo que contribuye a aumentar la durabilidad de la memoria innata en el tiempo.

En base a estos resultados, y a los de otros autores en esta misma línea, actualmente se asigna un papel activo a las HSPCs en la lucha contra la infección. La hipótesis en la que trabajamos actualmente es que las HSPCs pueden detectar directamente a los microorganismos y contribuir a la protección frente a la infección por diferentes mecanismos, incluyendo su capacidad de diferenciarse a células mieloides con un fenotipo mejorado para hacer frente al patógeno e iniciar la respuesta inmunitaria.

Los resultados ya obtenidos abren nuevas perspectivas, que pueden ser de gran interés en la intersección entre la Inmunología, la Microbiología y la Hematología. La existencia de nuevos mecanismos en la interacción hospedador-patógeno, y sus consecuencias en la modulación de la respuesta inmunitaria durante la infección, puede representar una nueva diana para la intervención frente a las infecciones graves potenciando la respuesta inmunitaria. Además la modulación de la hematopoesis por microorganismos podría desvelar nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades con alteraciones en la producción de células mieloides, como las leucemias mieloides.

Durante los últimos años nuestro grupo está colaborando con otros grupos de investigación que tienen intereses científicos comunes, entre los que cabe destacar la colaboración con Helen Goodridge (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA).

Las publicaciones más relevantes del grupo en los últimos años se indican a continuación.

Yáñez A, Murciano C, O'Connor JE, Gozalbo D and Gil ML. (2009). *Candida albicans* triggers proliferation and differentiation of hematopoietic stem and progenitor cells by a MyD88-dependent signaling. *Microbes Infect* 11: 531-535.

Yáñez A, Flores A, Murciano C, O'Connor JE, Gozalbo D and Gil ML. (2010). Signalling through TLR2/MyD88 induces differentiation of murine bone marrow stem and progenitor cells to functional phagocytes in response to *Candida albicans*. *Cell Microbiol* 12: 114-128.

Yáñez A, Megías J, O'Connor JE, Gozalbo D and Gil ML. (2011). *Candida albicans* induces selective development of macrophages and monocyte derived dendritic cells by a TLR2 dependent signalling. *PLoS One* 6: e24761.

Megías J, Yáñez A, Moriano S, O'Connor JE, Gozalbo D and Gil ML. (2012). Direct Toll-like receptor-mediated stimulation of hematopoietic stem and progenitor cells occurs in vivo and promotes differentiation toward macrophages. *Stem Cells* 30: 1486-1495.

Megías J, Maneu V, Salvador P, Gozalbo D and Gil ML. (2012). *Candida albicans* stimulates in vivo differentiation of haematopoietic stem and progenitor cells towards macrophages by a TLR2-dependent signalling. *Cell Microbiol* 15: 1143-1153.

Yáñez A, Goodridge HS, Gozalbo D and Gil ML. (2013). TLRs control hematopoiesis during infection. *Eur J Immunol* 43: 2526-2533.

Yáñez A, Hassanzadeh-Kiabi N, Ng MY, Megías J, Subramanian A, Liu GY, Underhill DM, Gil ML and Goodridge HS. (2013). Detection of a TLR2 agonist by hematopoietic stem and progenitor cells impacts the function of the macrophages they produce. *Eur J Immunol* 43: 2114-2125.

Gil ML, Murciano C, Yáñez A and Gozalbo D. (2016). Role of Toll-like receptors in systemic *Candida albicans* infections. *Front Biosci* 21: 278-302.

Megías J, Martínez A, Yáñez A, Goodridge HS, Gozalbo D and Gil ML. (2016). TLR2, TLR4 and Dectin-1 signalling in hematopoietic stem and progenitor cells determines the antifungal phenotype of the macrophages they produce. *Microbes Infect* 18: 354-363.

Martínez A, Bono C, Megías J, Yáñez A, Gozalbo D and Gil ML. (2017). PRR signaling during in vitro macrophage differentiation from progenitors modulates their subsequent response to inflammatory stimuli. *Eur Cytokine Netw* 28:102-110.

Gozalbo D, Murciano C and Gil ML. (2017). Immune response to *Candida albicans* infection. In: *Reference Module in Life Sciences*. Elsevier, ISBN: 978-0-12-809633-8, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.12075-8>.

Yáñez A, Coetzee SG, Olsson A, Muench DE, Berman BP, Hazelett DJ, Salomonis N, Grimes HL, Goodridge HS. (2017). Granulocyte-Monocyte Progenitors and Monocyte-Dendritic Cell Progenitors Independently Produce Functionally Distinct Monocytes. *Immunity*. 47: 890-902.e4.

Martínez A, Bono C, Megías J, Yáñez A, Gozalbo D and Gil ML. (2018). Systemic candidiasis and TLR2 agonist exposure impacts the antifungal response of hematopoietic stem and progenitor cells. *Front Cell Infect Microbiol* 8:309.