

Visión del autor

Publicado en *Immunity* 2021;54:2578-2594. e5

Resident macrophage-dependent immune cell scaffolds drive anti-bacterial defense in the peritoneal cavity

Adrián Vega-Pérez^{1*}; Laura H Villarrubia^{1*}; Cristina Godio¹; Alejandra Gutiérrez-González¹; Lidia Feo-Lucas¹; Margarita Ferriz¹; Natalia Martínez-Puente¹; Julieta Alcaín¹; Alfonso Mora²; Guadalupe Sabio²; María López-Bravo³; Carlos Ardavín⁴

¹Departamento de Inmunología y Oncología, Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Darwin 3, 28049 Madrid, Spain; ²Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, Spain; ³Departamento de Inmunología y Oncología, Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Darwin 3, 28049 Madrid, Spain; ⁴Departamento de Inmunología y Oncología, Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Darwin 3, 28049 Madrid, Spain.

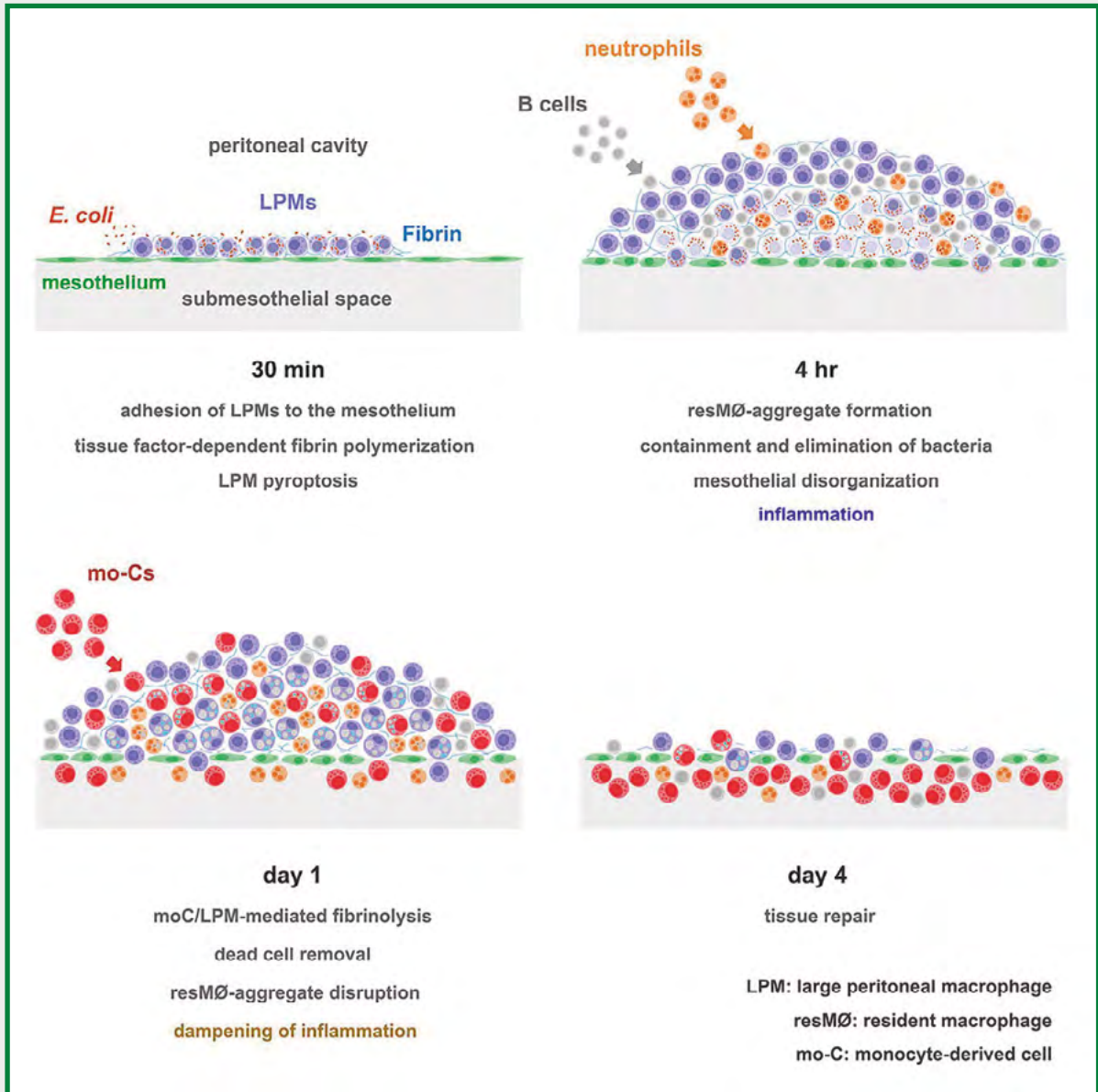
*Ambos autores han contribuido por igual
doi: 10.1016/j.immuni.2021.10.007

La sepsis es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, y se caracteriza por una respuesta hiperinflamatoria sistémica ante una infección. El proyecto, dirigido por Carlos Ardavín y María López-Bravo en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB/CSIC), se ha centrado en el estudio del papel del sistema inmune innato de la cavidad peritoneal durante una infección bacteriana. A pesar de los avances realizados en los últimos años, se desconocen los mecanismos que utiliza el sistema inmune de la cavidad peritoneal para luchar contra las infecciones abdominales. Estudiar y comprender dichos mecanismos es clave para el desarrollo de nuevas terapias.

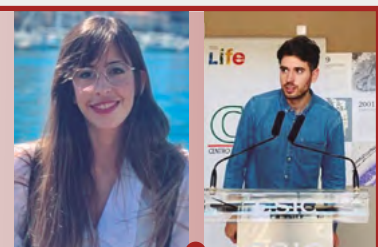
El trabajo, publicado recientemente en la revista *Immunity*, describe como los macrófagos peritoneales son los encargados de internalizar y eliminar las bacterias durante un proceso de sepsis peritoneal. Este proceso está asociado con la formación de estructuras dinámicas que están adheridas al mesotelio que cubre la cavidad peritoneal. Las estructuras, denominadas por los autores como *resMØ-aggregates* (del inglés: "resident macrophage aggregates") son estructuras multicelulares, formadas por macrófagos peritoneales, células B1 y neutrófilos y resultan determinantes para el control de las infecciones. La formación de estas estructuras es dependiente de un proceso de coagulación extravascular en el que la polimerización de la fibrina está controlada por la liberación del factor tisular por parte de las células mesoteliales que delimitan la cavidad peritoneal.

La descripción de estas estructuras en la cavidad peritoneal abre nuevos campos de investigación en el estudio del sistema inmune de las diferentes cavidades corporales, y sobre cómo estructuras similares a las descritas en la cavidad peritoneal podrían ser cruciales en la defensa frente a infecciones en otras cavidades como la cavidad pleural o los ventrículos cerebrales.

En conclusión, los *resMØ-aggregates* proporcionan un soporte en el que las células del sistema inmune de la cavidad peritoneal que en condiciones de homeostasis se encuentran libres en el fluido peritoneal puedan interactuar y llevar a cabo sus funciones inmunitarias.



POR ADRIÁN VEGA Y LAURA HERNÁNDEZ
 Centro Nacional de Biotecnología (CNB/CSIC),
 Madrid



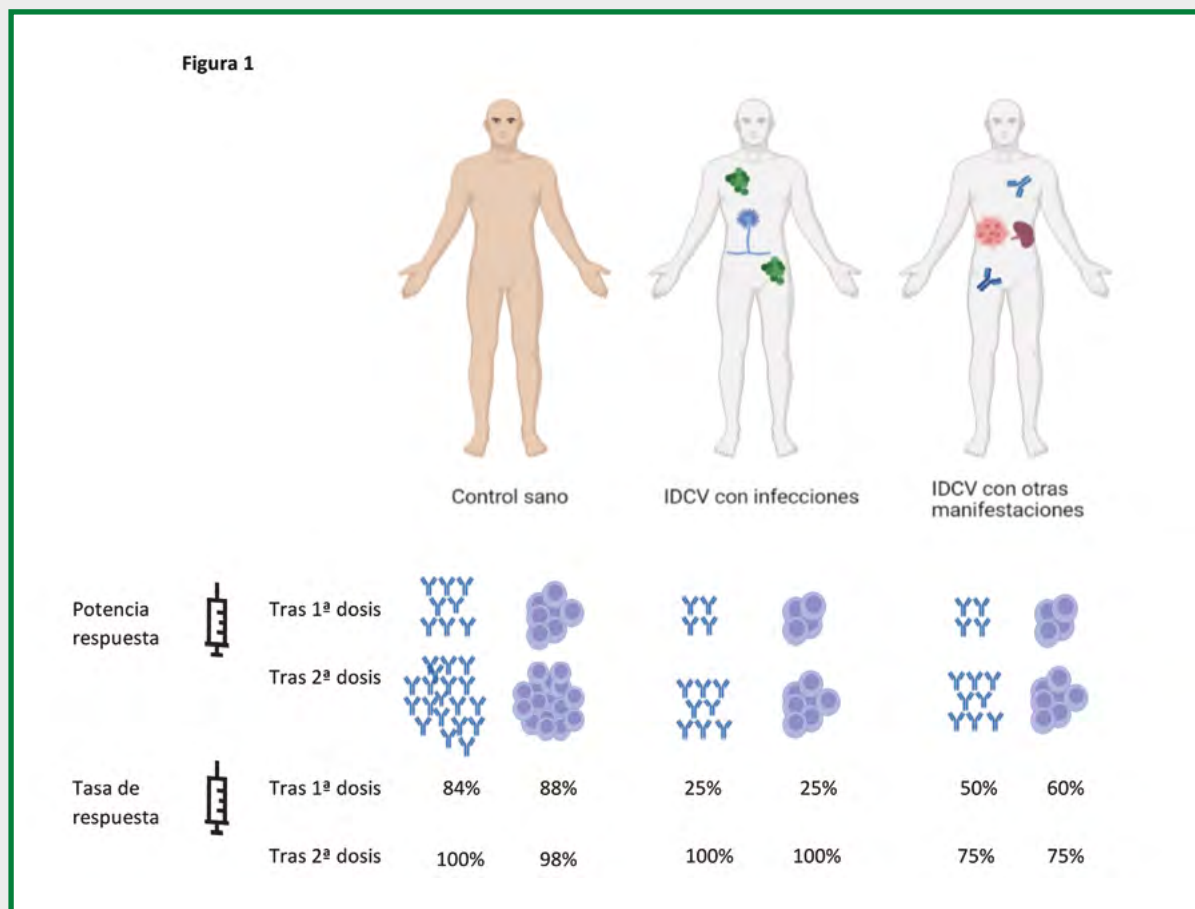
Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines in Common Variable Immunodeficiency

Daniel Arroyo Sánchez^{1,2}; Oscar Cabrera Marante^{1,2}; Rocío Laguna Goya^{1,2}; Patricia Almendro Vázquez^{1,2}; Octavio Carretero^{3,4}; Francisco Javier Gil-Etayo^{1,2}; Patricia Suárez Fernández^{1,2}; Pilar Pérez Romero³; Edgard Rodríguez de Frías^{1,2}; Antonio Serrano^{1,2}; Luis M. Allende^{1,2,3}; Daniel Pleguezuelo^{1,2}; Estela Paz Artal^{1,2,5}

¹Department of Immunology, Hospital Universitario, 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²Instituto de Investigación Sanitaria Hospital, 12 de Octubre (imas12), Av. de Córdoba, s/n, 28041 Madrid, Spain; ³National Center for Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain; ⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁵Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

doi: 10.1007/s10875-021-01174-5

En este estudio, nuestro equipo evaluó la respuesta humoral (seroconversión por detección de anticuerpos anti-S1 IgG y anticuerpos neutralizantes en un ELISA de inhibición de la unión hACE-2/espícula) y celular (por enumeración de *spots* de células T productoras de IFN- γ específicas de S1) en el momento previo a la vacunación, 15 días tras 1ª dosis y 30 días tras la segunda en una cohorte de 18 pacientes diagnosticados de Inmunodeficiencia Variable Común (IDCV). Comparamos esos resultados con los de 50 controles sanos.



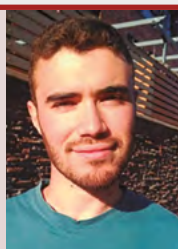
El 83% de los pacientes hicieron una respuesta humoral y/o celular a la vacunación. Los IDVC y fenotipo clínico de infecciones exclusivamente obtuvieron una mayor tasa de respuesta tras la segunda dosis (25% tras primera dosis y 100% tras la segunda) que los que presentaban además linfoproliferación/autoinmunidad (de un 50-60% a un 75% tras segunda) (Figura 1). De los IDVC en los que se evidenció presencia de anticuerpos tras la vacunación (15), un 60% eran neutralizantes. Cuantitativamente, tras la segunda dosis los niveles tanto de respuesta celular como humoral aumentaron significativamente, aunque nunca alcanzaron la magnitud observada en sujetos sanos. En un seguimiento de 3 meses posterior al estudio, hubo un paciente con respuesta humoral no neutralizante y celular que padeció COVID-19, siendo este leve y resuelto sin intervención.

En comparación con la población sana, los resultados tanto cualitativos como cuantitativos son menores en pacientes con IDCV. El estudio sugiere que el uso de dosis adicionales al esquema de dos dosis no mejoraría significativamente la protección en los sujetos control sanos, pero sí aportaría un beneficio adicional en pacientes con IDVC, en particular en aquellos con manifestaciones autoinmunes/linfoproliferativas, por lo que sería especialmente recomendable añadir dosis *booster* en estos pacientes para maximizar la posibilidad de desarrollo de una respuesta protectora.



POR DANIEL ARROYO, OSCAR CABRERA Y ESTELA PAZ*

Jefe de proyecto



Longitudinal dynamics of SARS-CoV-2-specific cellular and humoral immunity after natural infection or BNT162b2 vaccination

Patricia Almendro-Vázquez¹; Rocio Laguna-Goya^{1,2,3,*}; Maria Ruiz-Ruigomez^{1,4}; Alberto Utrero-Rico¹; Antonio Lalueza^{1,3,4,5}; Guillermo Maestro de la Calle^{1,4}; Pilar Delgado⁶; Luis Perez-Ordoño⁷; Eva Muro⁷; Juan Vila⁷; Isabel Zamarron⁷; Miguel Moreno-Batanero¹; Marta Chivite-Lacaba¹; Francisco Javier Gil-Etayo^{1,2}; Carmen Martín-Higuera^{1,8}; María Ángeles Meléndez-Carmona^{1,8}; Carlos Lumbreras^{1,3,4,5}; Irene Arellano⁶; Balbino Alarcon⁶; Luis Miguel Allende^{1,2,9}; Jose Maria Aguado^{1,4,10}; Estela Paz-Artal^{1,2,3,9}

Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain; ²Department of Immunology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁴Department of Internal Medicine, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁵Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁶Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; ⁷Department of Emergency Medicine, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁸Department of Clinical Microbiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁹Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ¹⁰Unit of Infectious Diseases. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.

doi: 10.1371/journal.ppat.1010211 PMID: PMC8757952

A pesar del creciente número de infectados aún se desconoce el momento en el que se desarrolla la inmunidad adaptativa durante la COVID-19 y su importancia para la contención de las formas graves. También se discute cuánto dura la respuesta tras la vacunación. Nuestro objetivo fue comprender cómo se desarrollan estas respuestas tras la infección y la vacunación frente a SARS-CoV-2.

Realizamos un estudio longitudinal que evaluó la respuesta celular T frente a la espícula (S), membrana y nucleocápside del SARS-CoV-2 y la respuesta de anticuerpos frente a S y su actividad neutralizante en tres cohortes: 88 pacientes con infección aguda clasificados en leves, moderados y graves; 234 pacientes recuperados de COVID-19 y 28 trabajadores sanitarios sin infección previa vacunados con BNT162b2 de Pfizer-BioNtech.

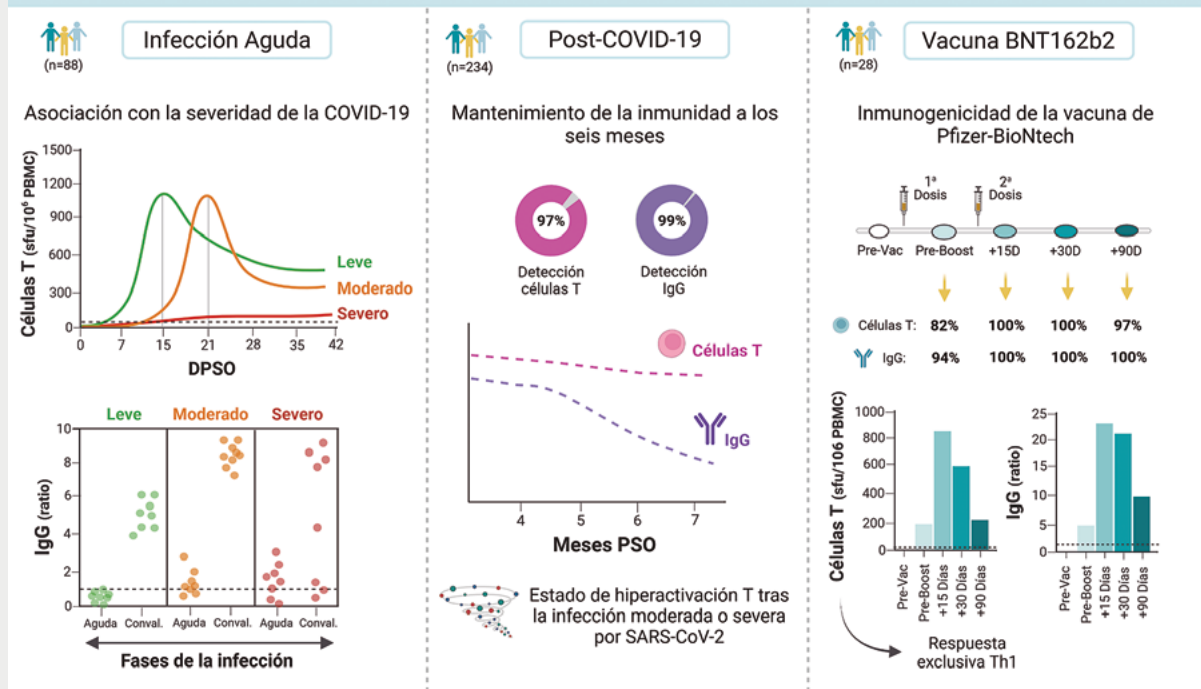
Los pacientes que desarrollaron de manera temprana una respuesta celular seguida de humoral sufrieron una infección leve. Los pacientes con infecciones moderadas tardaron más en montar inmunidad celular, aunque en la convalecencia mostraban una potente respuesta adaptativa. Por último, los pacientes que fracasaron en el desarrollo de inmunidad T específica progresaron a formas graves de COVID-19, acumularon mayor mortalidad, y no lograron respuestas coordinadas. Concretamente, demostramos que la medición de la respuesta celular específica frente a S a la llegada a urgencias es un factor pronóstico y protector frente al desarrollo de la COVID-19 grave.

Entre los pacientes recuperados de COVID-19, el 97% y el 99% mantenían, respectivamente, respuesta celular y humoral 4-7 meses tras la infección, observándose una disminución progresiva de anticuerpos y su actividad neutralizante.

Tras la vacunación observamos el desarrollo paralelo de una respuesta celular, exclusivamente Th1, y una robusta producción de anticuerpos, cuyos picos máximos se alcanzan a las dos semanas y que, a pesar del posterior descenso, persisten al menos tres meses.

En resumen, la medición simultánea de la respuesta celular y humoral proporciona información sobre el pronóstico y la protección frente a la infección, añadiendo valor a las recomendaciones individuales y de salud pública.

Dinámica de la respuesta adaptativa frente a la espícula del SARS-CoV-2



POR PATRICIA ALMENDRO, ROCÍO LAGUNA Y ESTELA PAZ

