

La reprogramación metabólica inducida por patrones moleculares de la pared fúngica regula la expresión de citoquinas

En esta sección presentamos entrevistas exclusivas con doctorandos/as cuyas tesis están redefiniendo los límites del conocimiento en Inmunología. Descubre las motivaciones, los hallazgos y las implicaciones de sus investigaciones mientras te sumerges en las historias detrás de estas tesis que están dando forma al futuro de la inmunología.

En este número nos acompaña la **Doctora Cristina Mancebo Tejera**, con su Tesis, realizada en la Universidad de Valladolid.

Hola Cristina, ¿Podrías presentarte brevemente y compartir tu formación académica?

Soy Farmacéutica por la Universidad de Granada. Al terminar la licenciatura realicé un Máster en Investigación Biomédica en la Universidad de Valladolid y tras esto, realicé mi tesis doctoral en el

Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) de Valladolid, en el Departamento de Inmunidad Innata e Inflamación, en el grupo de Dr. Mariano Sánchez Crespo.

¿Cómo comenzaste tu carrera científica en la Inmunología y qué te llevó a seguir este camino?

Siempre me ha parecido un campo fascinante. Como se gestiona el curso de una infección desde la entrada del patógeno hasta su resolución final y la coordinación de funciones celulares necesarias para la reparación del daño tisular. Por otro lado, la capacidad del sistema inmunitario para distinguir lo propio de lo extraño y controlar la proliferación neoplásica desde sus inicios. La capacidad de reconocer patrones moleculares que amenazan al huésped y de esa manera evitar el daño de los tejidos es un mecanismo de la mayor importancia para el mantenimiento de la especie.

¿Podrías explicarnos brevemente el tema principal de tu tesis doctoral en el campo de la inmunología?

La tesis analiza las características del metabolismo energético de las células dendríticas derivadas de monocitos en la respuesta a la infección por hongos y su relación con la expresión de citoquinas. El trabajo se encuadra en lo que en la actualidad se denomina *Inmunometabolismo*, esto abarca el análisis de los flujos de los intermediarios metabólicos que ocurren durante la interacción de las células con patrones fúngicos y su papel en la regulación transcripcional de la expresión de citoquinas, particularmente la IL-23 y la IL-10.

¿Cuál fue el objetivo principal de tu investigación y qué preguntas específicas buscabas responder con tu trabajo?

La idea predominante al iniciar el estudio era el aumento de la glicolisis producido en las células inmunitarias innatas tras su activación, la cual iba acompañada de dos discontinuidades en el ciclo de los ácidos tricarbónicos; a nivel del citrato, tras ser expulsado fuera de la mitocondria y del succinato, tras la disminución de la actividad de la enzima encargada de su metabolización, la succinato deshidrogenasa, sin que se prestara atención suficiente a la actividad mitocondrial. Sobre esos antecedentes nos centramos en el efecto de los patrones fúngicos sobre poblaciones de células dendríticas derivadas de monocitos. Las preguntas concretas que nos planteamos fueron:



Mancebo Tejera, C. (2022). *La reprogramación metabólica inducida por patrones moleculares de la pared fúngica regula la expresión de citoquinas* (Tesis doctoral). Universidad de Valladolid, Escuela de Doctorado.

- ¿El aumento de la glicolisis es posible sin que se resienta la función celular con un patrón metabólico condicionado por una baja producción de ATP en la fosforilación oxidativa?
- ¿Cómo se compensa el balance energético negativo asociado con la exclusión del citrato y el succinato del flujo distal del ciclo de los ácidos tricarbóxicos?
- ¿Qué papeles desempeñan el citrato y el succinato en el compartimento núcleo-citosólico?
- ¿Qué papel juega el piruvato en el mantenimiento de los pasos iniciales del ciclo de los ácidos tricarbóxicos y en la producción de citrato?
- ¿Cuáles son las funciones anabólicas de la glucosa a través de las ramificaciones de la glicolisis?
- ¿Cómo mantiene la glutamina las fases distales del ciclo de los ácidos tricarbóxicos?

- ¿Cuál es el papel de las lanzaderas mitocondriales en la expresión de citoquinas?

¿Cuál fue la metodología que utilizaste en tu investigación?

Las células dendríticas se obtuvieron a partir de la capa leucoplaquetaria que aparece entre el plasma y los glóbulos rojos tras la centrifugación de sangre anticoagulada. Esta fracción de células sanguíneas se conoce habitualmente con el término inglés *buffy coat* y se obtuvieron del Biobanco del Centro Regional de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. En la metodología destacan técnicas de PCR cuantitativa en tiempo real, estudios bioenergéticos en tiempo real con el analizador de flujo extracelular Seahorse XF, estudios fluxómicos con glucosa y glutamina uniformemente marcadas con ¹³C, cromatografía líquida de ultrarrendimiento acoplada a espectrometría de masas, inmunodetección, citometría de flujo y microscopía confocal, así como inmunoprecipitación de la cromatina para

estudiar la participación de factores de transcripción y modificaciones postranscripcionales de las histonas.

¿Hubo algún desafío importante o dificultad que enfrentaste durante tu investigación y cómo lo superaste?

Hemos pasado por numerosos desafíos durante la investigación, desde la puesta a punto de experimentos hasta mejoras en la eficiencia de los anticuerpos. Siempre se han superado, con la ayuda del grupo de investigación, todos hemos contribuido.

¿Cuáles fueron los principales hallazgos o descubrimientos que obtuviste en tu tesis? ¿Alguno de ellos ha sido especialmente inesperado y/o sorprendente?

Uno de los hallazgos más importantes de nuestra investigación fue demostrar la importancia de la fosforilación oxidativa durante la estimulación de las células dendríticas y su importancia en la expresión temprana de citoquinas, frente a la idea predominante que se reducía a una extensión del conocido metabolismo *Warburg* descrito en las células tumorales. Hemos aclarado el papel del citrato y las lanzaderas citrato/piruvato y malato/aspartato, y del sistema succinato/2-oxoglutarato en la producción de citoquinas. Estos resultados extienden los mecanismos a través de los cuales se puede modular la acción de las citoquinas recurriendo a intermediarios metabólicos, en lugar de utilizar terapias biológicas de alto coste económico y no exentas de efectos colaterales.

¿Puedes describirnos brevemente la importancia y las implicaciones de tu trabajo para la comunidad científica y la sociedad en general?

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular sintetizadas por las células del sistema inmunitario en respuesta a los patógenos o señales de daño. Tras su unión con receptores de membrana, transmiten señales de activación en la célula diana para iniciar cambios en la expresión génica que determinan las características de la respuesta inmune. La liberación de citoquinas está estrechamente regulada para evitar la aparición de daño tisular por exceso o por defecto.

La aplicación de tratamientos con citoquinas se ha desarrollado durante más de 30 años, pero su aplicación

es muy costosa y puede generar efectos adversos. Sin embargo, el Inmunometabolismo es un concepto muy reciente que ya ha permitido desarrollar medicamentos utilizados en la clínica. Por ejemplo, un fármaco utilizado en el tratamiento de diabetes tipo 2 es la metformina, cuya actividad como inhibidor del complejo I de la cadena de transporte de electrones se asocia con efectos antiinflamatorios. La aplicación de antimetabolitos como terapia inmunitaria es también una opción favorable para controlar la liberación de citoquinas asociada con ciertas enfermedades. El dimetilfumarato se emplea ampliamente como tratamiento de psoriasis y esclerosis múltiple.

¿Qué futuras líneas de investigación crees que podrían derivarse de tu trabajo doctoral?

El futuro de la Inmunología es cada vez más prometedor, las investigaciones sobre terapias inmunitarias tanto en cáncer como en enfermedades autoinmunes están poniendo de manifiesto la importancia de este campo como tratamiento frente a muchas enfermedades. El Inmunometabolismo va en aumento y creo que el conocimiento sobre las implicaciones metabólicas en la función inmunitaria permitirá en un futuro no muy lejano obtener terapias alternativas a las habituales.

Durante el desarrollo de la Tesis ¿Has realizado alguna actividad no relacionada con la Inmunología que te ha resultado especialmente gratificante y que te haya ayudado en estos años?

He colaborado con la Asociación Española Contra el Cáncer de Valladolid durante todo el desarrollo de mi tesis doctoral. La divulgación científica, la marcha contra el cáncer para promover la colaboración ciudadana ha sido muy gratificante y me ha ayudado a poner en valor la importancia de la investigación.

Cristina, muchas gracias por compartir tu tesis doctoral con nosotros durante esta entrevista. Ha sido realmente enriquecedor conocer en detalle tu investigación en el campo de la Inmunología y los avances que has logrado. Tu disposición para abrirnos las puertas de tu trabajo académico es valiosa y demuestra tu compromiso con la difusión del conocimiento.

Nos gustaría aprovechar esta oportunidad para invitar a otros doctores y doctoras en Inmunología a hacer lo mismo. Al compartir nuestras tesis doctorales, podemos fortalecer la comunidad académica, fomentar la colaboración y ampliar los horizontes de la investigación. Si quieres compartir tu tesis en la revista de la SEI, escribe a pascual.martinez@ua.es.