

**Título:** “Regulación de la función de los macrófagos por SLAM. Búsqueda de nuevos sensores microbiológicos e inductores del potencial microbicida frente a *M. tuberculosis*.”

**Alumno/a:** ANGELA MARÍA BARBERO

**Director/a:** Dra. Virginia Pasquinelli

**Co- director:** Dr. Rodrigo Hernández Del Pino

**Fecha de defensa:** 23/03/2016

## **RESUMEN**

La tuberculosis, infección pulmonar crónica, es la principal causa de muerte por un agente infeccioso en el mundo junto con el VIH/SIDA, y constituye el principal agente de mortalidad en personas infectadas con VIH. La Organización Mundial de la Salud estima que un tercio de la población mundial (2 billones de personas) se encuentra infectado latentemente con *Mycobacterium tuberculosis*. La BCG es la única vacuna disponible, pero es de eficacia variable especialmente en regiones endémicas y sólo protege contra ciertos tipos de tuberculosis infantil. Son numerosos los factores que intervienen en el reconocimiento de *M. tuberculosis* y en los procesos que conllevan a la contención de la bacteria y al establecimiento o eliminación de la enfermedad. En el contexto de la respuesta inmune innata, los macrófagos juegan un rol fundamental ya que al estar presentes en los alvéolos pulmonares son los primeros en encontrar al patógeno, reconocerlo y fagocitarlo con el fin de eliminarlo una vez que este ingresa al pulmón. *M. tuberculosis* ha desarrollado diversas estrategias para asegurar su entrada dentro de los fagocitos, engañar y evadir la respuesta celular potencialmente tóxica del hospedador durante y después de su entrada al fagocito, y modular la función efectora en la respuesta inmune celular. Este patógeno no tiene un reservorio natural fuera de los humanos, por lo que su habilidad para sobrevivir dentro de los macrófagos constituye la clave de su persistencia y patogénesis. El reconocimiento de *M. tuberculosis* es mediado por múltiples receptores en los macrófagos. La molécula linfocitaria activadora de señales (SLAM o CD150) es una glicoproteína expresada en la superficie de células hematopoyéticas. Previamente hemos demostrado que SLAM induce respuestas Th1 promoviendo la producción de IFN- $\gamma$  por las células T y generando una respuesta inmune protectora en pacientes con tuberculosis. Más aún, la activación a través de SLAM en CD4 de pacientes con tuberculosis, estimuladas con *M. tuberculosis*, conduce a la generación de un microambiente de citoquinas del perfil Th1 (*resultados no publicados*). Recientemente ha sido demostrado que SLAM funciona no sólo como una molécula coestimuladora sino también como un sensor microbiológico que controla, en los macrófagos, la eliminación de las bacterias Gram-negativas reconociendo proteínas de membrana externa.

Resultados previos de nuestro grupo demuestran que SLAM se expresa en células THP-1 diferenciadas con PMA (éster de forbol) y estimuladas con *M. tuberculosis*. En el presente trabajo se estudió la expresión y el rol de SLAM en macrófagos humanos diferenciados de monocitos. Interesantemente SLAM se expresa en macrófagos humanos derivados de monocitos de dadores sanos y en células THP-1 estimulados con un sonicado de *M. tuberculosis*, mientras que lo hace en niveles muy bajos en monocitos o células sin diferenciar. Más aún, SLAM podría estar implicado en los procesos de fagocitosis, inducción de la producción de ROS, maduración del fagolisosoma y producción de mediadores solubles por parte de los macrófagos. Así, mientras que *M. tuberculosis* induce la secreción de VEGF en células THP-1, SLAM inhibe la producción de este factor pro-angiogénico. La mayoría de células con capacidad fagocítica expresan SLAM y además la mayoría de las células SLAM+ son productoras de ROS, indicando que SLAM no solo tendría la capacidad de inducir la fagocitosis sino también la producción de ROS. Finalmente determinamos por citometría de flujo que SLAM se expresa en el interior celular y, por microscopía de fluorescencia, que se co-expresa con marcadores de endosomas tardíos, sugiriendo que SLAM también podría intervenir en el proceso de maduración del fagolisosoma. En conjunto nuestros resultados demuestran que SLAM promueve las funciones efectoras de los macrófagos y que su modulación podría inducir la generación de respuestas inmunes protectoras que permiten un mejor control de la infección por *M. tuberculosis*.