

INDUCCIÓN DE INMUNIDAD ENTRENADA PARA INFECCIONES RESPIRATORIAS

La inmunidad entrenada consiste en el desarrollo de una respuesta inmune innata activada por algún estímulo, confiriendo protección a largo plazo frente a infecciones relacionadas o no con el estímulo original. Este puede consistir en agentes microbianos, componentes de éstos, o bien vacunas. A diferencia de la inmunidad adaptativa, su espectro de protección tiene baja especificidad, aunque sea duradera. Por su parte, MV130 es una vacuna polibacteriana (constituida por diversas bacterias grampositivas y gramnegativas) suministrada por vía nasal que tiene efectos clínicos protectores frente a infecciones respiratorias recurrentes por virus y bacterias. Este trabajo, desarrollado por varios grupos españoles coordinados por David Sancho

(CNIC), desvela que los mecanismos por los que MV130 ejerce protección implican la inmunidad entrenada, utilizando para ello tanto modelos de infecciones en ratón como monocitos humanos sometidos a estímulos



microbianos. En el modelo de ratón los autores demuestran inducción por MV130 de la inmunidad entrenada en células mieloides, protegiendo a largo plazo frente a infecciones por el

virus de la vacuna y el de la gripe A, así como frente a *Candida albicans*. Ello se acompaña, en precursores pluripotentes de la médula ósea, de cambios metabólicos con aumento de la tasa respiratoria, así como de efectos epigenéticos duraderos que implican remodelación de la cromatina en regiones de promotores de genes implicados en respuestas proinflamatorias y en producción de citoquinas, todos ellos indicadores de la inmunidad entrenada. Estos efectos se reproducen en los estudios *in vitro* con monocitos humanos. En resumen, el estudio muestra que la inmunidad entrenada puede ser activada no solo por microorganismos vivos sino también por vacunas inactivadas que confieren un amplio espectro de protección. ■

Paola Brandi, Laura Conejero, Francisco J Cueto, Sarai Martínez-Cano, Gillian Dunphy, Manuel J Gómez, Carlos Relaño, Paula Saz-Leal, Michel Enamorado, Ana Quintas, Ana Dopazo, Joaquín Amores-Iniesta, Carlos Del Fresno, Estanislao Nistal-Villán, Carlos Ardavín, Antonio Nieto, Miguel Casanovas, José Luis Subiza, David Sancho (2022). Trained immunity induction by the inactivated mucosal vaccine MV130 protects against experimental viral respiratory infections. *Cell Rep.* 38(1):110184. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110184.

LA VITAMINA D PROMUEVE LA TOLEROGÉNESIS MEDIANTE CAMBIOS EPIGENÉTICOS

Las células dendríticas (DCs) son un tipo heterogéneo de células del sistema inmune presentes en sangre y tejidos, capaces de detectar posibles amenazas y mostrarlas a los linfocitos en los ganglios linfáticos, donde deciden si el sistema tolerará la amenaza, o la atacará. Es conocido que las DCs tratadas con calcitriol, la forma activa de la vitamina D, desarrollan características de tolerancia inmunológica (fenotipo tolerogénico), claves ante enfermedades autoinmunes, pero el desconocimiento del mecanismo subyacente impedía el avance de posibles terapias. En este artículo, el grupo liderado por Esteban Ballestar, del Institut de Recerca Josep Carreras en colaboración con investi-

gadores del Hospital Germans Trias i Pujol, describen el mecanismo epigenético por el cual la vitamina D es capaz de activar el programa de tolerancia en DCs. Demuestran que la translocación del receptor de la vitamina D (VDR) al



núcleo promueve cambios epigenéticos y remodelación transcripcional y que la diferenciación hacia DCs tolerogénicas está asociada a la activación de la vía IL-6-JAK-STAT3. Así, la estimulación de la vitamina D induce la fosfo-

rilación de STAT3 mediada por JAK2. Posteriormente, VDR interacciona con STAT3 fosforilada, formando un complejo nuclear con TET2, una metiltransferasa dioxigenasa que desmetila el ADN, promoviendo la activación de genes de tolerancia en DCs. Especialmente relevante es que la inhibición farmacológica de JAK2 revierte la inducción de la tolerancia inmunológica. Los resultados abren muchas posibilidades a la modulación de las propiedades tolerogénicas, tanto en situaciones donde estas propiedades no son deseadas (tumores o metástasis), como en aquellas donde se buscan, incluyendo su uso terapéutico en enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide. ■

Francesc Català-Moll, Anna G Ferreté-Bonastre, Gerard Godoy-Tena, Octavio Morante-Palacios, Laura Ciudad, Laura Barberà, Ferruccio Fondelli, Eva M Martínez-Cáceres, Javier Rodríguez-Ubrevá, Tianlu Li, Esteban Ballestar. 2022. Vitamin D receptor, STAT3, and TET2 cooperate to establish tolerogenesis. *Cell Reports.* 38(3):110244. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110244