

Inmunología

➤ **Artículo original:** Resident macrophage-dependent immune cell scaffolds drive anti-bacterial defense in the peritoneal cavity. **Vega-Pérez et al. *Immunity*. 2021.**

# La unión hace la fuerza: descrita una nueva estructura para luchar contra la sepsis

**Adrián Vega-Pérez**

La cavidad peritoneal está expuesta a multitud de agresiones con consecuencias mortales. Entre ellas se encuentran las infecciones peritoneales bacterianas que ocurren cuando se pierde la integridad de la pared intestinal durante patología o traumas. Si la infección no es controlada localmente en la cavidad peritoneal, esta se puede diseminar por el organismo produciendo una **sepsis**. Durante infecciones bacterianas intraperitoneales los patógenos inducen la liberación de mediadores pro-inflamatorios que pueden dar lugar a una reacción inflamatoria exacerbada produciendo daño tisular y coagulopatías y que en última estancia pueden desencadenar un fallo multiorgánico. 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.**

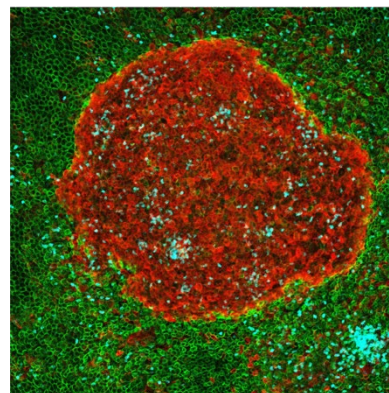
En la cavidad peritoneal podemos encontrar multitud de células inmunes siendo las más abundantes las **células B-1** (40%) y los **macrófagos** (40%). Podemos diferenciar dos poblaciones de macrófagos que fueron descritos originalmente en base a su tamaño como **LPMs** (del inglés “large peritoneal macrophages”) y **SPMs** (del inglés “small peritoneal macrophages”)¹. Los LPMs representan un 90% del total de macrófagos presentes en la cavidad peritoneal en homeostasis, y tienen un origen embrionario y se mantienen mediante autoproliferación¹,².

En nuestro estudio, publicado recientemente en la prestigiosa revista de inmunología **Immunity**, describimos cómo los **LPMs** llevan a cabo un **papel esencial** en la eliminación bacteriana durante una infección intraperitoneal con *Escherichia coli*³. La internalización y la eliminación de las bacterias por los LPMs está asociada a la formación de una estructura multicelular que hemos denominado **resMØ-aggregates** (del inglés: “resident macrophages aggregates”). **Los resMØ-aggregates son estructuras dinámicas, cruciales para el control de las infecciones en la cavidad peritoneal** al crear un microambiente donde las células inmunes pueden interactuar.

## En profundidad...

En el estudio, realizado en roedores, demostramos cómo durante los primeros minutos tras la inoculación de una dosis subletal de *E. coli* intraperitoneal, los **LPMs internalizan la mayor parte de las bacterias**, evitando que estas se diseminen fuera de la cavidad peritoneal. La fagocitosis de la bacteria por los LPMs se produce de manera paralela a la formación de estructuras multicelulares sobre el mesotelio que tapiza

la cavidad peritoneal y que hemos denominado **resMØ-aggregates** (Figura 1). El análisis mediante citometría de flujo y microscopía confocal reveló cómo **estas estructuras estaban formadas no solo por macrófagos sino también por células B-1 y neutrófilos**. Sin embargo, diversos experimentos demostraron cómo la presencia de los macrófagos era esencial para la formación de estos agregados pues tras la depleción de los LPMs los resMØ-aggregates no se formaban, algo que sí ocurría en ausencia de células B-1 y neutrófilos. Imágenes de microscopía electrónica revelaron cómo estas estructuras estaban compartimentalizadas. Mientras que las células B-1 se encontraban preferentemente en el centro del agregado, los neutrófilos formaban clústeres por todo el agregado. Además, **la zona más interna de los resMØ-aggregates contenía la mayor cantidad de macrófagos con bacteria internalizada**, así como células muertas, sugiriendo que era en esta parte central donde se producía la contención y eliminación de la mayor parte de las bacterias.



**Figura 1.** resMØ-aggregate localizado en la pared peritoneal 4 horas tras la infección con *E. coli*. Se puede observar las células mesoteliales (verde), los macrófagos (rojo) y los neutrófilos (cyan) marcados respectivamente con anti-podoplanina, anti-F4/80 y anti-Ly6G. Adaptado de Vega-Perez et al., 2021³.

La formación de los **resMO-aggregates** era dependiente de un proceso de coagulación extravascular que se lleva a cabo mediante la polimerización del fibrinógeno o fibrina. Recientemente se ha descrito cómo el factor tisular es el mediador responsable de desencadenar la cascada de coagulación durante procesos de sepsis. Nuestros resultados señalan a las células mesoteliales como las células encargadas de desencadenar el proceso de coagulación dentro de la cavidad peritoneal durante la sepsis, siendo el único tipo celular expresando factor tisular. Como era de esperar, la inhibición de la cascada de coagulación utilizando heparina o hirudina inhibía la formación de los resMO-aggregates e incrementaba la carga bacteriana en la cavidad peritoneal a la vez que disminuía la supervivencia de los roedores. Estos resultados

ponen de manifiesto la importancia de la formación de los resMO-aggregates para un correcto control de las infecciones bacterianas dentro de la cavidad peritoneal.

Por otro lado, pudimos observar cómo la **infección comprometía la supervivencia de los LPMs** ya que alrededor del 40% de ellos tenían característica de célula necrótica a los 60min tras la infección. La piroptosis es un tipo de muerte celular muy inflamatoria que tiene como consecuencia el hinchamiento y la fragmentación del material celular tras la formación de poros en la membrana junto con la liberación de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$  y la IL-18. Diversos estímulos inducen la piroptosis, entre ellos el LPS, dando lugar a la activación de caspasas que son las encargadas en romper la proteína citoplasmática gasdermin D (GSDMD). La porción amino terminal de la GSDMD se transporta a la membrana y forma poros que provocan la muerte celular mediante la salida de componentes citoplasmáticos. En nuestros experimentos pudimos observar **la presencia de gasdermina D** amino terminal **en el interior de los LPMs** a los 30 minutos tras la infección, así como la producción de **IL-1 $\beta$**  confirmando que **parte de los LPMs morían por piroptosis en los primeros minutos de la infección**.

En el estudio también describimos cómo los resM $\emptyset$ -aggregates, una vez controlada la infección, deben de ser eliminados ya que son estructuras grandes y compactas y que contienen mucha cantidad de fibrina, una molécula muy inflamatoria. Observamos cómo los **LPMs participaban en la eliminación de células muertas dentro de los resM $\emptyset$ -aggregates durante la resolución de la infección**. Además, el reclutamiento de células derivadas de monocitos tanto a la cavidad peritoneal como a los resMO-aggregates contribuía al proceso de fibrinólisis necesario para la eliminación de estas estructuras contribuyendo a la resolución de la inflamación (Figura 2).

## En conclusión...

La descripción de estas estructuras en la cavidad peritoneal abre nuevos campos de investigación en el estudio del sistema inmune de las

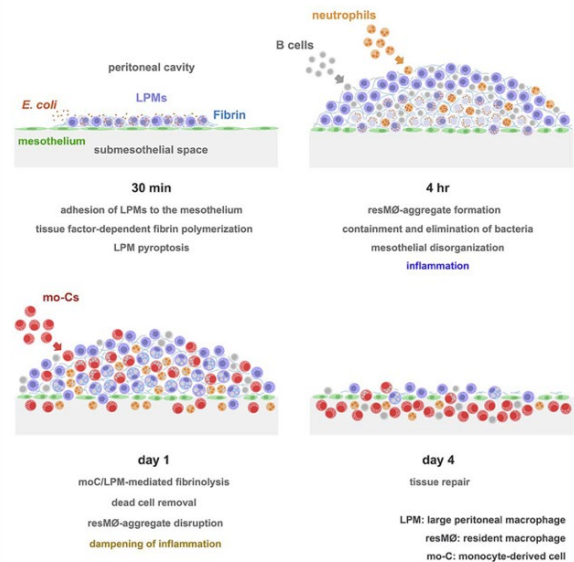


Figura 2. Esquema del mecanismo de formación de los resM $\emptyset$ -aggregates. Adaptado de Vega-Pérez et al., 2021<sup>3</sup>.

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 resM $\emptyset$ -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. Estudiar y comprender dichos mecanismos es clave para el desarrollo de nuevas terapias.

## Referencias:

- Bou Ghosn, EE, Cassado AA, Govoni GR, Fukuhara T, Yang Y, Monack DM, Bartoluci KR, Almeida SR, Herzenberg LA and Herzenberg LA. 2010. Thow physically, functionally, and developmentally distinct peritoneal macrophage subsets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 107:568-2573.
- Okabe Y and Medzhitov R. 2014. Tissue-specific signals controls reversible program of localization and functional polarization of macrophages. *Cell*. 157:832-844.
- Vega-Pérez A, Villarrubia LH, Godio C, Gutiérrez-González A, Feo-Lucas L, Ferriz M, Martínez-Puente N, Alcaín J, Mora A, Sabio G et al. 2021. Resident macrophage-dependent immune cell scaffolds drive anti-bacterial defense in the peritoneal cavity. *Immunity*. 54:2578:2594.e.5.

## Conflictos de interés

El autor de este artículo ha participado en el estudio descrito y es coautor del artículo original.

## Sobre el autor

**Adrián Vega Pérez PhD.** Farmacéutico y doctorado por la Universidad Autónoma de Madrid. Realizó su tesis doctoral en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). En 2022 se traslada al Weill Cornell Medicine como investigador posdoctoral.

✉ [adrivp3@gmail.com](mailto:adrivp3@gmail.com)

🐦 [@AdrianVegaPerez](https://twitter.com/AdrianVegaPerez)

## ECUSA News&Views Editors-in-Chief:

**Antonio Cembellin Prieto, B.S.**  
**Fernando de Miguel, Ph.D**