



# Conferencia inaugural DoCiencia 2017

## “Pinceladas de Inmunología”

Grupo de Inmunología de las infecciones fúngicas

Departamento de microbiología y Ecología

María Luisa Gil  
m.luisa.gil@uv.es



# Conferencia inaugural DoCiencia 2017

## Pinceladas de Inmunología

- ✓ Panorámica general de las respuestas inmunitarias
- ✓ Tema de actualidad en Inmunología: ¿La inmunidad innata tiene memoria?
- ✓ Temática de la investigación de nuestro grupo.  
Activación de TLRs en células madre y progenitores hematopoyéticos: implicaciones en la protección frente a la infección por *Candida*

# **PANORAMICA GENERAL DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS**

**1. INTRODUCCION**

**2. TIPOS DE RESPUESTA INMUNITARIA: innata y adquirida**

**3. INTEGRACION DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS**

**4. CLASIFICACION DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ESPECIFICAS**

**5. CARACTERISTICAS DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ESPECIFICAS**

**6. FASES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA ESPECIFICA**

**7. ALTERACIONES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL:  
Inmunopatología e inmunoterapia**

# 1. INTRODUCCION

## 1. Concepto de Inmunidad e Inmunología

- Primera observación: los individuos que se recuperaban de ciertas enfermedades infecciosas quedaban protegidos de la enfermedad
- Inmunidad:
  - Estado de protección frente a las enfermedades infecciosas
  - Reacción frente a sustancias extrañas
- Sistema inmunitario: El conjunto de tejidos, células y moléculas responsables de la inmunidad
- Inmunología: estudio de la Inmunidad

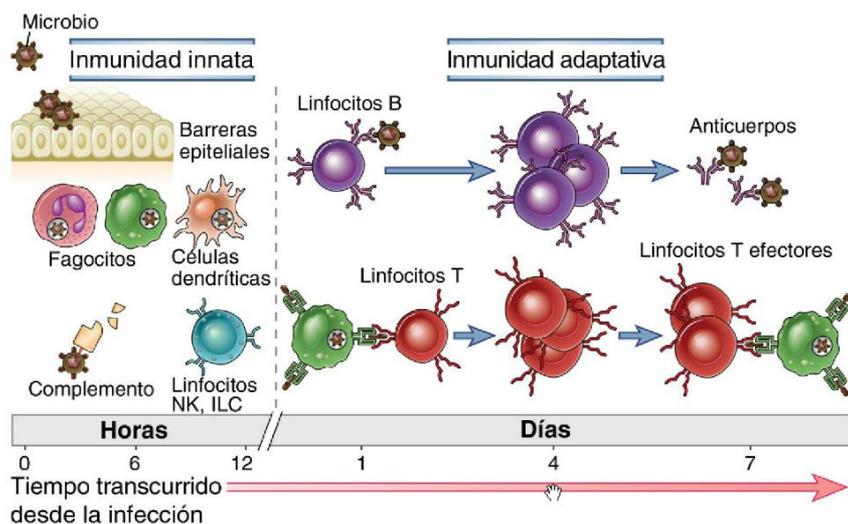
## 2. Sistema inmunitario: objetivos y evolución

- El Sistema Inmunitario es un notable sistema defensivo que ha evolucionado en los vertebrados para protegerlos de los microorganismos invasores
- La respuesta inmunitaria comprende: reconocimiento y respuesta (función efectora). Respuesta de memoria

**Tabla I. Premios Nobel otorgados a la investigación en Inmunología**

| <b>AÑO</b> | <b>INVESTIGADORES</b>                                   | <b>DESCUBRIMIENTO</b>  |
|------------|---|--|
| 1901       | Emil von Behring  | Antitoxinas del suero  |
| 1905       | Robert Koch   | Inmunidad celular a la tuberculosis  |
| 1908       | Elie Metchnikoff<br>Paul Ehrlich                        | Papel de la fagocitosis (E.M.)<br>Papel de las antitoxinas (P.E.)                    |
| 1913       | Charles Richet  | Anafilaxis   |
| 1919       | Jules Bordet  | Bacteriolisis mediada por complemento  |
| 1930       | Karl Landsteiner  | Grupos sanguíneos humanos  |
| 1951       | Max Theiler   | Vacuna contra la fiebre amarilla   |
| 1957       | Daniel Bovet  | Antihistamínicos   |
| 1960       | Macfarlane Burnet<br>Peter Medawar                      | Tolerancia inmunológica adquirida  |
| 1972       | Gerald Edelman<br>Rodney Porter                         | Estructura química de los anticuerpos  |
| 1977       | Rosalyn Yalow   | Radioinmunoensayo  |
| 1980       | George Snell<br>Jean Dausset<br>Baruj Benacerraf        | Complejo mayor de histocompatibilidad  |
| 1984       | Georges Koehler<br>César Milstein<br>Niels Jerne        | Anticuerpos monoclonales (G.K., C.M.)<br>Teorías de la regulación inmunitaria (N.J.) |
| 1987       | Susumu Tonegawa   | Reordenamiento génico en la producción de anticuerpos                                |
| 1991       | E. Donnall Thomas<br>Joseph Murray                      | Inmunología de los trasplantes   |
| 1996       | Rolf M. Zinkernagel<br>Peter C. Doherty                 | Reconocimiento de antígenos restringido por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad |
| 2002       | Sydney Brenner<br>H. Robert Horvitz<br>J.E. Sulston     | Regulación genética del desarrollo de órganos y la muerte celular (apoptosis)        |
| 2011       | Bruce A Beutler<br>Jules A Hoffman<br>Ralph M. Steinman | Receptores tipo Toll (TLRs) (B.B. y J.H.)<br>Células dendríticas (R.S.)              |

# 2. TIPOS DE RESPUESTA INMUNITARIA: innata y adquirida



**FIGURA 1-1 Inmunitades innata y adaptativa.** Los mecanismos de la inmunidad innata proporcionan la defensa inicial contra las infecciones. Las respuestas inmunitarias adaptativas aparecen después y requieren la activación de los linfocitos. La cinética de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa son aproximaciones y pueden variar en diferentes infecciones. *ILC*, célula linfocítica innata; *NK*, citolítico natural.

**TABLA 1-2 Características de las inmunidades innata y adaptativa**

|   | Innata   | Adaptativa   |
|---|--|--|
| <b>Características</b>                  |  |  |
| Especificidad                           | Frente a moléculas compartidas por grupos de microbios y moléculas relacionadas producidas por células dañadas del anfitrión | Frente a antígenos microbianos y no microbianos  |
| Diversidad                              | Limitada; codificada en línea germinal   | Muy grande; los receptores se producen por recombinación somática de segmentos génicos |
| Memoria                                 | Ninguna  | Sí   |
| Falta de reactividad frente a lo propio | Sí   | Sí   |
| <b>Componentes</b>                      |  |  |
| Barreras celulares y químicas           | Piel, epitelio de mucosa; moléculas antimicrobianas  | Linfocitos en epitelio; anticuerpos secretados en superficies epiteliales              |
| Proteínas sanguíneas                    | Complemento, otros   | Anticuerpos  |
| Células                                 | Fagocitos (macrófagos, neutrófilos), linfocitos citolíticos naturales, células linfocíticas innatas                          | Linfocitos   |

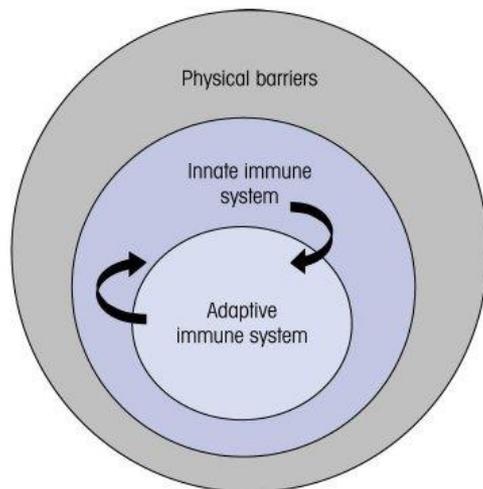
### 3. INTEGRACION DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS

- Participación de células, tejidos y moléculas:

- Células producidas por hematopoyesis a partir de células madre: granulocitos, monocitos, eritrocitos, plaquetas, linfocitos T, B y NK y células dendríticas
- Órganos linfoides primarios y secundarios
- Moléculas: citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión

- Relación entre inmunidad innata y adquirida:

- Los mecanismos de las respuestas innatas y específicas definen un sistema defensivo integrado en el que numerosas células y moléculas funcionan de forma cooperativa
- La naturaleza de las respuestas innatas influye en el tipo de respuestas específicas sucesivas y viceversa



**Figure 1.5. The vertebrate immune system comprises three levels of defense.**

The physical barriers of the skin and mucosal surfaces comprise the first level of defense. Infectious agents that successfully penetrate the physical barriers are then engaged by the cells and soluble factors of the innate immune system. The innate immune system is also responsible for triggering activation of the adaptive immune system, as we will discuss later in this chapter. The cells and products of the adaptive immune system reinforce the defense mounted by the innate immune system.

## Ventajas evolutivas de la inmunidad adquirida

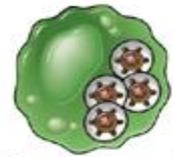
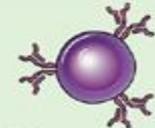
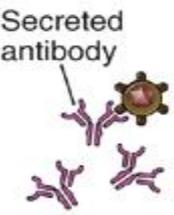
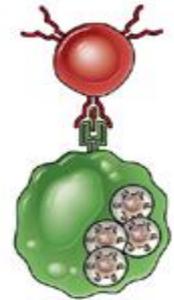
- El sistema inmunitario específico **potencia los mecanismos efectores de la inmunidad innata**
- El sistema inmunitario específico añade a los mecanismos generalizados de la respuesta innata un **alto grado de especialización**.
- El sistema inmunitario recuerda cada encuentro con un microorganismo o un antígeno extraño, de forma que posteriores exposiciones al mismo estimulan progresivamente los mecanismos efectores defensivos. Este fenómeno es denominado **memoria inmunológica** y es la base de la vacunación preventiva contra enfermedades infecciosas.

El concepto del perfeccionamiento de las respuestas inmunitarias por la inmunidad específica se refleja en la **filogenia de los mecanismos defensivos**.

- La inmunidad innata es el sistema de defensa del hospedador más antiguo desde el punto de vista filogenético, y el sistema adaptativo se desarrolló más tarde.
- En los invertebrados, los mecanismos de inmunidad innata se encargan de defender al hospedador: fagocitos y moléculas solubles semejantes a las proteínas plasmáticas de la inmunidad innata en vertebrados.
- La inmunidad adaptativa que consta de linfocitos y anticuerpos, apareció por vez primera en los vertebrados dotados de mandíbula y su especialización fue cada vez mayor con la evolución posterior.

# 4. CLASIFICACION DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ESPECIFICAS

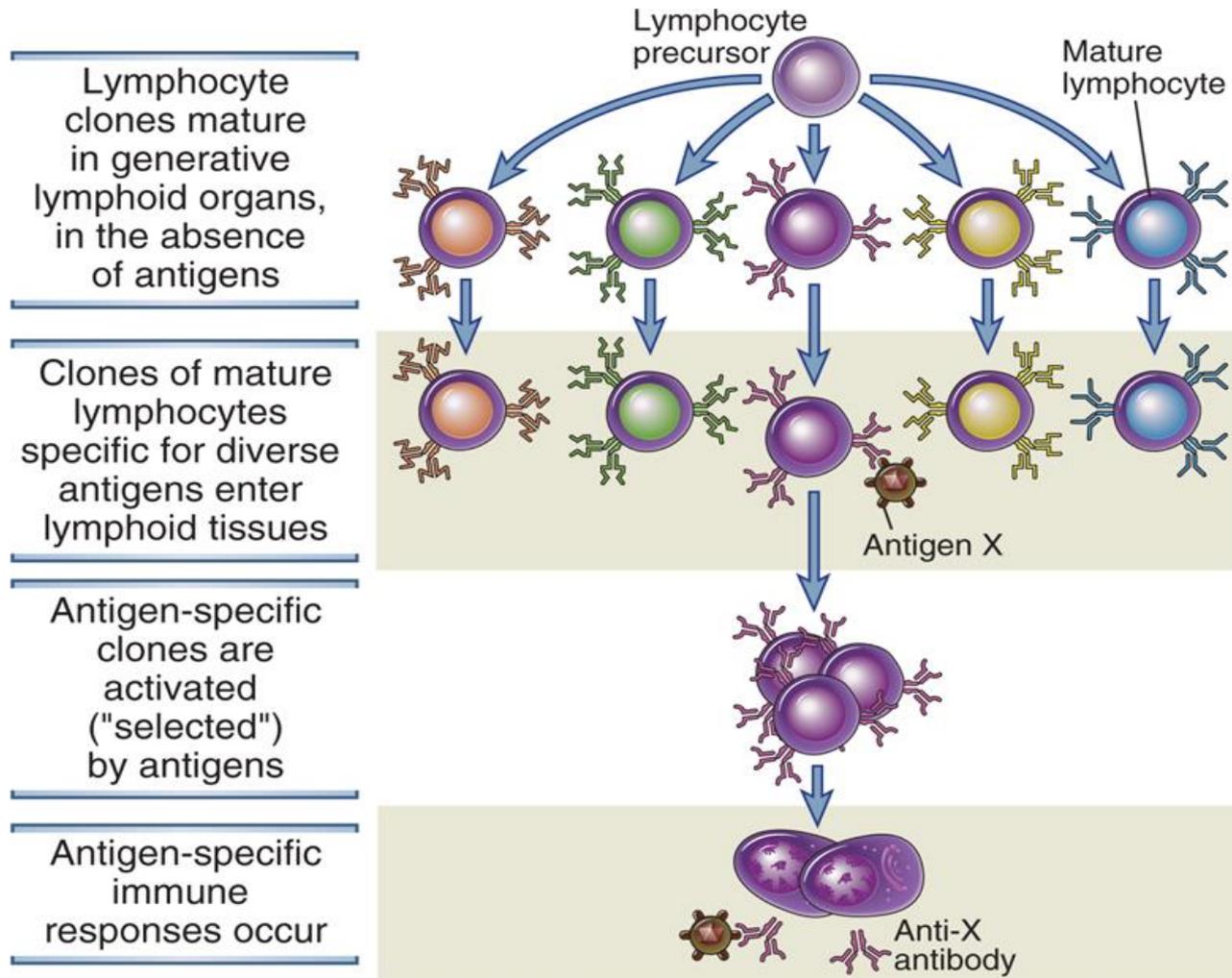
## Tipos de inmunidad adaptativa, según su mecanismo efector

|                        | Humoral immunity  | Cell-mediated immunity   |  |
|------------------------|---|--|--|
| Microbe                | <br>Extracellular microbes | <br>Phagocytosed microbes in macrophage | <br>Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell |
| Responding lymphocytes | <br>B lymphocyte           | <br>Helper T lymphocyte                  | <br>Cytotoxic T lymphocyte  |
| Effector mechanism     | <br>Secreted antibody     |                                        |    |
| Transferred by         | Serum (antibodies)  | Cells (T lymphocytes)  | Cells (T lymphocytes)  |
| Functions              | <b>Block infections and eliminate extracellular microbes</b>  | <b>Activate macrophages to kill phagocytosed microbes</b>  | <b>Kill infected cells and eliminate reservoirs of infection</b>   |

# 5. CARACTERISTICAS DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ESPECIFICAS

- **Especificidad:** asegura que la respuesta inmunitaria frente a un microorganismos (o antígeno) se dirija a ese microorganismo o antígeno.
- **Diversidad:** capacita al sistema inmunitario para responder a una gran variedad de antígenos.
- **Memoria:** aumenta la capacidad de combatir infecciones repetidas por el mismo microorganismo.
- **Expansión clonal:** aumenta el número de linfocitos específicos frente al antígeno capaces de controlar los microorganismos
- **Especialización:** genera respuestas que son óptimas para la defensa contra diferentes tipos de microorganismos
- **Autolimitación, o contención y homeostasis:** permite al sistema inmunitario recuperarse de una respuesta de modo que pueda responder de forma eficaz a los antígenos con los que se encuentre de nuevo.
- **Discriminación entre lo propio y lo foráneo, o falta de reactividad frente a lo propio: tolerancia.** Impide dañar al anfitrión durante las respuestas a antígenos extraños.

# Hipotesis de la selección clonal



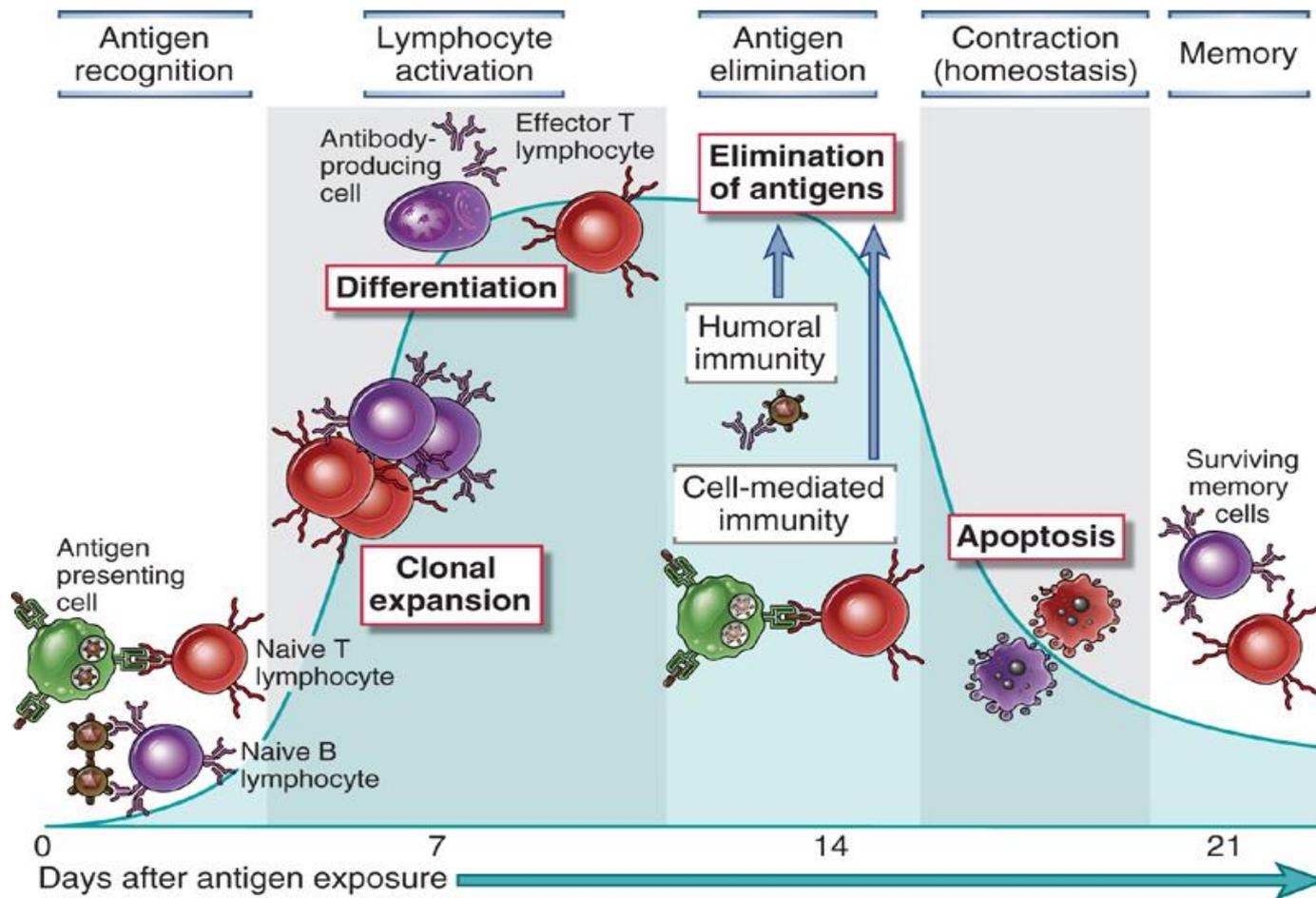
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.  
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

**Cada antígeno selecciona un clon preexistente de linfocitos específicos y estimula su proliferación y diferenciación. El diagrama muestra solo linfocitos B que dan lugar a células efectoras secretoras de anticuerpos pero se aplica el mismo principio a los linfocitos T.**

## 6. FASES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA ESPECIFICA

- Fase de reconocimiento: unión de antígenos a receptores específicos (BCR, TCR, MHC)
- Fase de activación: proliferación y diferenciación de linfocitos (células secretoras de anticuerpos, linfocitos T cooperadores y linfocitos T citolíticos)
- Fase efectora: los linfocitos efectores ejecutan las funciones encaminadas a eliminar al antígeno
- Contención (homeostasis)
- Memoria

# Fases de la respuesta inmunitaria adaptativa



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.  
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

La duración de cada fase puede variar en diferentes respuestas inmunitarias.  
El eje “y” representa una medida arbitraria de la magnitud de la respuesta

## 7. ALTERACIONES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL INMUNOPATOLOGÍA

A pesar de la exquisita regulación de las respuestas inmunitarias, la multiplicidad y complejidad de los elementos implicados en el Sistema Inmunitario hace que puedan surgir errores en diferentes parámetros de la respuesta que lleguen a desembocar en enfermedades, causadas por exceso o insuficiencia de la respuesta, así como por errores en la discriminación entre antígenos propios y foráneos.

- **Alteraciones patológicas:**
  - **Respuestas excesivas: hipersensibilidad y alergia**
    - Rinitis alérgica primaveral
    - Anafilaxia
  - **Respuestas defectuosas: inmunodeficiencias**
    - Congénitas (defectos genéticos): enfermedad granulomatosa crónica, etc
    - Adquiridas: SIDA
  - **Respuestas erróneas: autoinmunidad**
    - Lupus
    - Esclerosis múltiple
    - Diabetes
  - **“Rechazo de trasplantes”**

## 7. ALTERACIONES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL INMUNOPATOLOGÍA

Por otra parte, el conocimiento actual de los mecanismos inmunitarios ha permitido su alteración controlada con fines terapéuticos, en el sentido de conferir o incrementar artificialmente la inmunidad o, por el contrario, reducir o suprimir las respuestas inmunitarias no deseadas.

- **Modificaciones clínicas:**

- **Vacunación:** prevención de enfermedades infecciosas
- **Inmunosupresión:** tratamiento de enfermedades autoinmunes o prevención de rechazo de trasplantes
- **Otras inmunoterapias:** ejemplo tratamiento con anticuerpos recombinantes frente al cancer

# Textos básicos de Inmunología

- Inmunología. Fundamentos (12ª Edición). Roitt, Ivan y col. Editorial Médica Panamericana, 2014.
- Inmunología Celular y Molecular (8ª Edición). Abbas, Abul K y col. Ediciones Elsevier, 2015.
- Inmunología. Biología y patología del sistema inmunitario (4ª Edición). Regueiro Gonzalez y col. Editorial Médica Panamericana, 2010.
- Inmunología. (2ª Edición) Parham Peter. Adaptación de Immunobiology de Janeway Ch.A. Editorial Médica Panamericana, 2006.
- Inmunología de Kuby. (7ª Edición). Kindt, Thomas y col. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2013.
- Inmunología. (8ª Edición). David Male y col. Ediciones Elsevier, 2013.

## Herramienta muy útil

La Sociedad Española de Inmunología (este año cumple 41 años) os invita a consultar la publicación oficial de la SEI “Inmunología”, que se publica online y EN ABIERTO. Además de las secciones de investigación básica y clínica, la revista “Inmunología” incluye las secciones de divulgación y docencia, cuyo objetivo principal es acercar el conocimiento de la inmunología al público en general.

Para descargarla como **pdf**:

<http://www.inmunologia.org/Upload/Documents/9/5/954.pdf>

Para leerlo directamente en **pantalla**:

<https://issuu.com/seinmunologia/docs/sei-v35-n4-2016>

Podéis ver este y anteriores números en la sección de la revista en nuestra **web**:

<http://www.inmunologia.org/revista/home.php>

# **Tema de actualidad en Inmunología**

## **¿La inmunidad innata tiene memoria?**

### **¿Qué pone en los libros de la memoria de la inmunidad innata?**

“No se produce ningún cambio apreciable en la calidad ni en la magnitud de la respuesta inmunitaria innata frente a un microbio tras una exposición repetida, es decir, que hay poca o ninguna memoria”

Capítulo 4, página 52, Octava edición Abbas Inmunología celular y molecular, 2015

**Concepto emergente  
de la “Trained immunity”.  
Existe un cierto tipo de memoria  
en las respuestas innatas.**

**Evidencias**

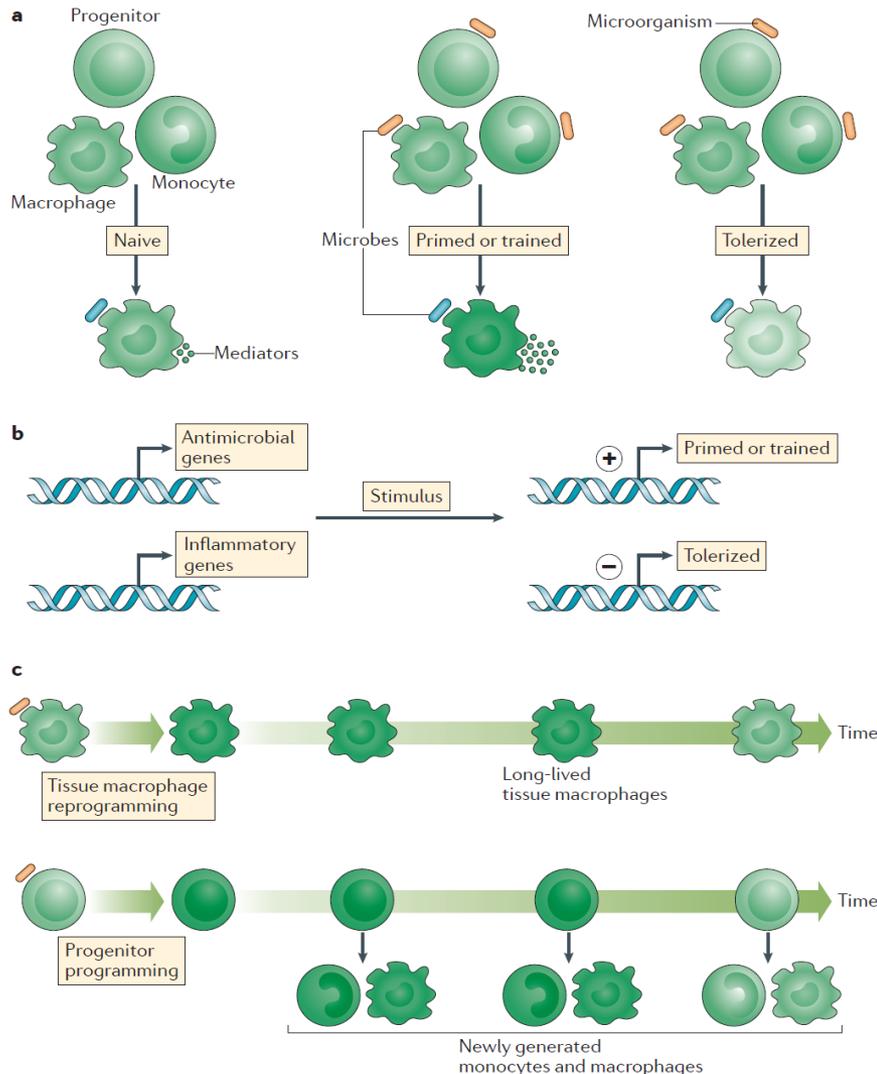
# Evidencias experimentales y epidemiológicas

- Las plantas y los invertebrados como los insectos, que no tienen inmunidad adaptativa, presentan cierta memoria inmunológica. Ejemplo. Moscas de *Drosophila* infectadas con *Streptococcus pneumoniae* son resistentes a la reinfección (PLoS Pathog 3, e26, 2007).
- También en vertebrados hay evidencias de que una respuesta innata incrementada causada por una primera infección puede proteger frente a la reinfección. Ejemplo. Ratones deficientes en linfocitos infectados con *C. albicans* quedan protegidos de una reinfección (Cell Host Microbes 12, 223-232, 2012).
- La evidencia clínica indica que la vacunación con BCG (Bacille-Calmette-Guerin; vacuna viva atenuada frente a la tuberculosis) en niños africanos reduce la mortalidad general aumentando la resistencia a muchos patógenos diferentes (Nature Reviews Immunology, 16:392-400, 2016).

**Concepto emergente  
de la “Trained immunity”.  
Existe un cierto tipo de memoria  
en las respuestas innatas.**

**Posibles mecanismos**

# Mecanismos de la memoria innata en monocitos y macrófagos



La respuesta de monocitos/macrófagos puede estar modificada como consecuencia de una exposición previa al mismo estímulo o a otro no relacionado.

Se pueden inducir diferentes programas funcionales por una combinación de efectos supresores o estimuladores (con frecuencia en la misma célula).

Ejemplo de LPS o  $\beta$ -glucano.

Los efectos de la memoria innata pueden prolongarse en el tiempo por lo tanto:

- Pueden afectar a macrófagos residentes que se autorenewan
- **Afecta a progenitores que darán lugar a células maduras con el fenotipo modificado.**

# Mecanismos de la memoria innata en monocitos y macrófagos

Hay consenso en que la **reprogramación epigenética** de la función celular es responsable de la memoria de la inmunidad en células mieloides.

Además, un **cambio metabólico** en los monocitos “entrenados” desde la fosforilación oxidativa a la glicolisis oxidativa (conocido como el efecto Warburg) también es importante.

Ejemplo: Monocitos “entrenados” con *C. albicans* sufren cambios en la metilación y acetilación de histonas, y un aumento en la glicolisis aerobia.

Esta reprogramación funcional, da lugar a una respuesta más intensa en una segunda estimulación, que puede conferir protección frente a la reinfección por patógenos relacionados o no relacionados.

# Conclusiones y perspectivas futuras

## Resumiendo

La clásica memoria de la inmunidad adaptativa es:

Antígeno-específica (linfocitos T y B),

Mediada por recombinación somática de elementos génicos

Dura largos periodos de tiempo

La memoria de la inmunidad innata es:

No específica de antígeno (células mieloides y linfoides innatas)

Mediada por reprogramación epigenética

Parece que duraría menos que la memoria adaptativa

## Queda mucho por descubrir en este nuevo campo

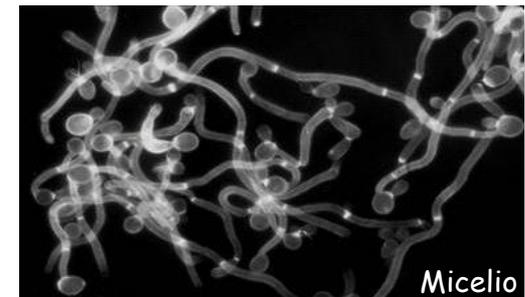
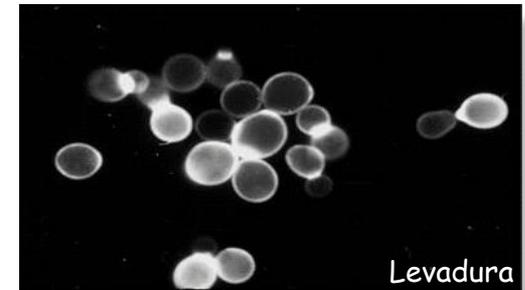
- ✓ Conocer mejor los sustratos de las modificaciones epigenéticas
- ✓ Como se integran los cambios epigenéticos con el metabolismo celular
- ✓ Como se producen estos cambios en las células que pueden conferir más durabilidad a la memoria (células madre hematopoyéticas y macrófagos residentes)
- ✓ Estudios de posibles aplicaciones terapéuticas tanto en el diseño de nuevas vacunas que combinen inmunidad adaptativa e innata como en la modulación de las consecuencias de las enfermedades inflamatorias

**Temática de la investigación de nuestro grupo.**

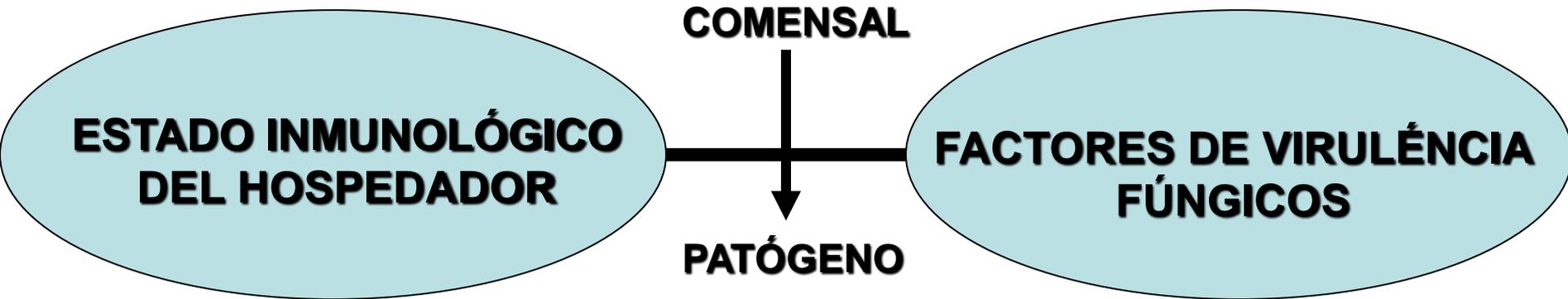
**Activación de TLRs en células madre y progenitores  
hematopoyéticos (HSPCs):  
implicaciones en la protección frente a la infección por  
*Candida albicans***

# *C. albicans* como agente patógeno oportunista

- Hongo diploide unicelular (grupo *Deuteromycetes*).
- Polimórfico.
- Generalmente saprófito, pero ocasionalmente patógeno.
- Candidiasis: - Superficiales.  
- Sistémicas.
- Factores de virulencia:
  - Dimorfismo: levadura → micelio
  - Adhesión; adhesinas
  - Secreción de enzimas hidrolíticos
  - Cambio fenotípico o “switching”



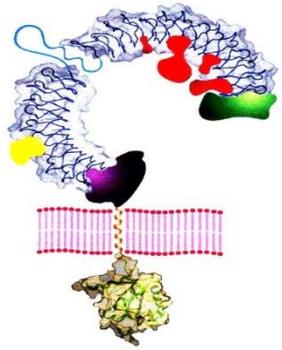
# *C. albicans* como agente patógeno oportunista



## Candidiasis

**SUPERFICIALES  
SISTÉMICAS O INVASIVAS:  
incidencia y mortalidad ↑↑  
diagnóstico y tratamiento complicado**

# RECEPTORES TIPO TOLL (TOLL-LIKE RECEPTORS, TLRs)



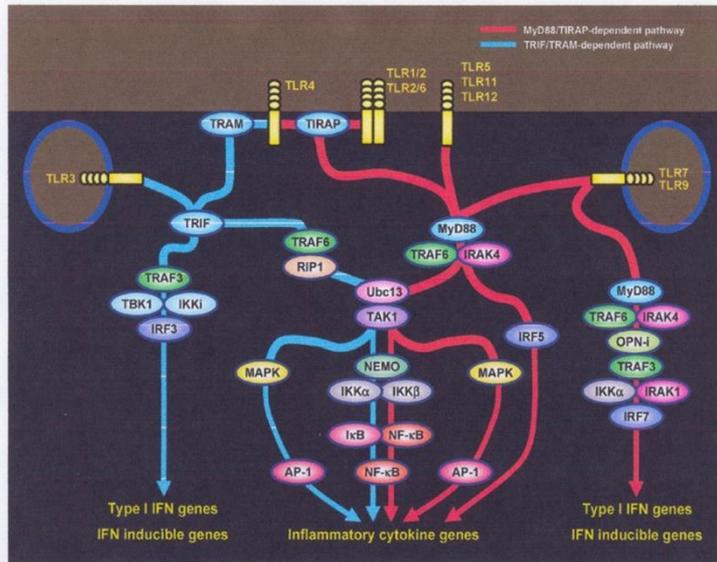
Familia de receptores “pattern recognition receptors” (PRRs) transmembranales que reconocen “pathogen associated molecular patterns” (PAMPs), ligandos microbianos muy conservados y ausentes en las células de mamífero

Dominio extracelular rico en residuos de leucina, implicado en el reconocimiento del patógeno

Región intracitoplasmática denominada TIR

implicada en la transmisión de señal: (dependiente o independiente de MyD88)

*T. Kawai, S. Akira / Seminars in Immunology 19 (2007) 24–32*



Actúan como sensores de la infección  
Induciendo la expresión de numerosos genes:

- citocinas y quimiocinas
- moléculas de adhesión y coestimuladoras
- moléculas inflamatorias
- otras moléculas antimicrobianas (defensinas)

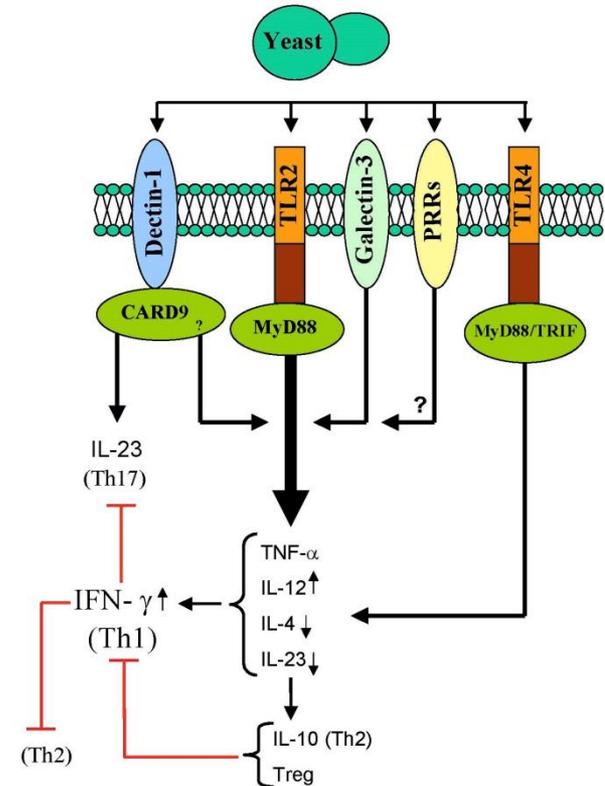
Inician la respuesta inmunitaria innata y  
modulan la posterior respuesta específica adaptativa

# Participación de los TLRs en la respuesta inmunitaria frente a *Candida albicans*

Resultados previos de nuestro grupo:

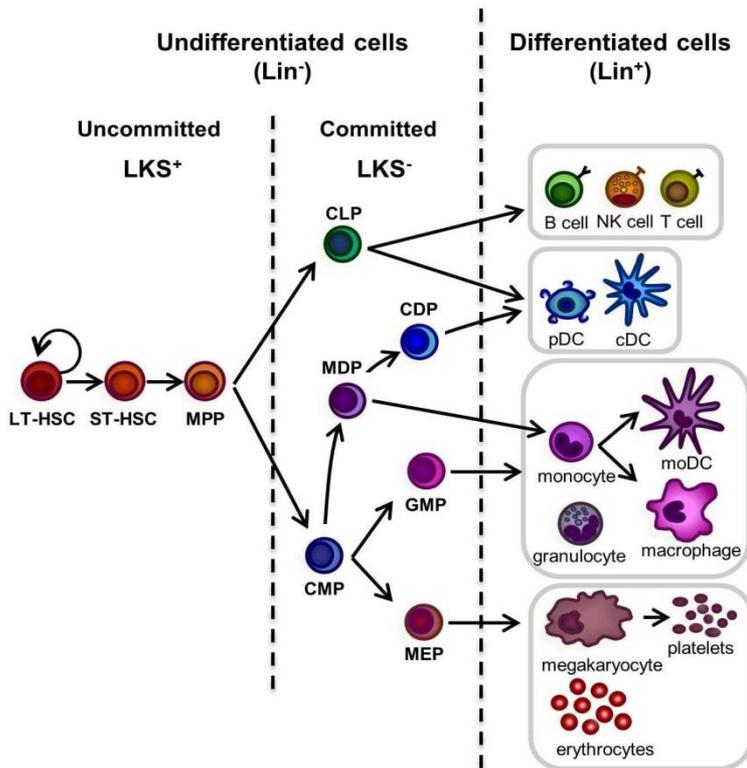
✓ El reconocimiento de *C. albicans* a través de los TLRs en las células inmunitarias maduras, activa las vías de transducción de señal dependientes de MyD88, que inducen la producción de citocinas proinflamatorias, que son esenciales para iniciar la respuesta inmunitaria innata y para modular la posterior respuesta específica adaptativa

✓ El receptor TLR2 es el principal receptor TLR implicado en el reconocimiento del hongo



# La hematopoyesis durante la infección

## Esquema de la hematopoyesis



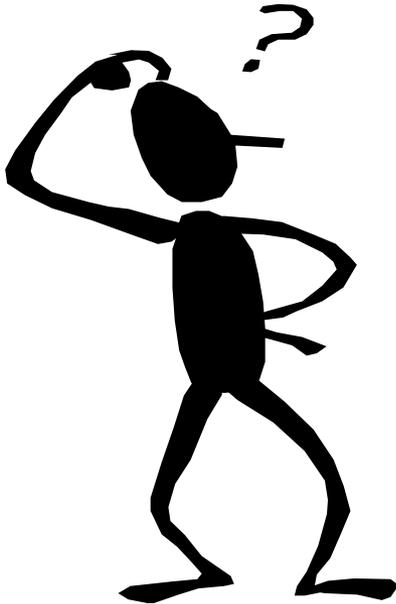
Una respuesta rápida del sistema inmunitario innato frente a los patógenos invasivos es esencial para el hospedador.

Dado que las células responsables de la inmunidad innata tienen una vida media corta, el reaprovisionamiento de estas células es fundamental en homeostasis y especialmente importante durante la infección (para reemplazar las células consumidas en la lucha frente al microorganismo y para incrementar la vigilancia del sistema inmunitario).

La hematopoyesis está muy controlada en condiciones de homeostasis, pero profundamente alterada en respuesta a diferentes tipos de infecciones, donde normalmente se produce la denominada **mielopoyesis de emergencia**, que consiste en la producción de neutrófilos, macrófagos o ambos tipos celulares, dependiendo del patógeno y/o de la severidad de la infección.

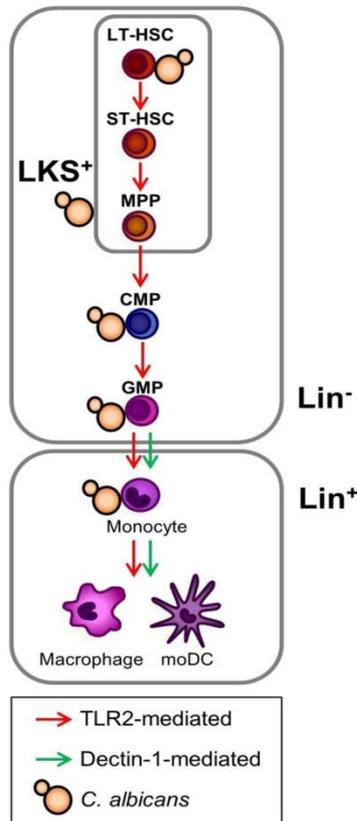
# La hematopoyesis durante la infección: posible participación de los TLRs

El descubrimiento de que **las células madre y progenitores hematopoyéticos (HSPCs) expresan los TLRs** abrió un nuevo campo de estudio en la interacción patógeno-hospedador, ya que estos receptores podrían participar en la modulación de la hematopoyesis en respuesta a los microorganismos durante una infección.



¿Es capaz *C. albicans*  
de estimular a  
las células madre hematopoyéticas  
a través de los TLR?

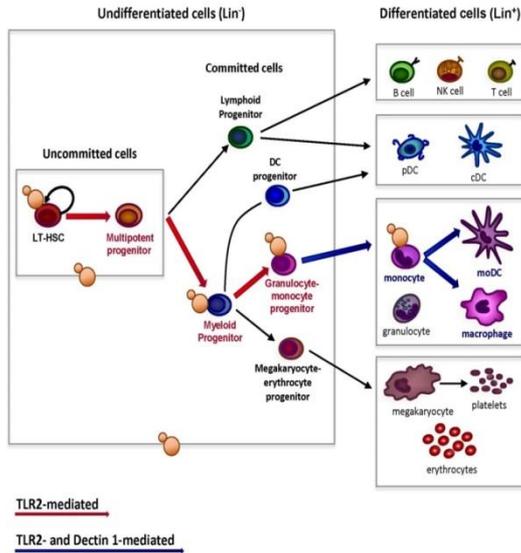
# ***Candida albicans* interacciona directamente con las HSPCs para inducir la mielopoiesis**



- ✓ *C. albicans* interacciona in vitro con las HSPCs desde las mas quiescentes (LT-HSCs; LKS) hasta los progenitores CMPs y GMPs, induciendo su diferenciación hacia el linaje mieloide, de forma dependiente el receptor TLR2.
- ✓ *C. albicans* también induce in vitro la formación de células dendríticas derivadas de monocitos (moDCs) a partir de células linaje negativo (Lin<sup>-</sup>), de forma dependiente tanto de TLR2 como de dectina-1.
- ✓ Las HSPCs se diferencian a macrófagos in vivo en respuesta a levaduras, y que la aparición de macrófagos es dependiente de TLR2 e independiente de TLR4

# Conclusiones, discusión y perspectivas futuras

Gil et al., 2015. Front Biosci. In press



- ✓ Estos resultados sugieren que los patógenos pueden ser directamente reconocidos por las HSPCs a través de los TLRs, promoviendo así la capacidad de reaprovisionamiento del sistema inmunitario innato durante una infección.
- ✓ El encuentro entre las HSPCs y los microorganismos podría tener lugar, tanto en la médula ósea, como en los tejidos infectados donde podrían llegar las células progenitoras, tal como se ha demostrado en diferentes modelos. En los tejidos infectados los microorganismos podrían inducir la diferenciación de estas células madre migratorias por hematopoyesis extramedular.

El concepto de que los microorganismos puedan estimular directamente a las HSPCs para generar rápidamente células mieloides y hacer frente a la infección resulta muy atractivo y permite especular sobre si este mecanismo podría generar células funcionalmente mejor preparadas para hacer frente a la infección. Sin embargo, esta interacción directa también podría ser aprovechada por algunos patógenos para desarrollar mecanismos de evasión inmune modulando la respuesta de las HSPCs. Por lo tanto, **resulta fundamental estudiar, la función de las células mieloides generadas a partir de las HSPCs en respuesta a la señalización vía PRRs**