

# **4TA EDICIÓN DEL CURSO INTENSIVO Y DE ACTUALIZACIÓN EN INMUNOLOGÍA:**

**“Respuesta inmune innata y adaptativa, de los  
conceptos básicos fundamentales a los aspectos  
clínicos relevantes”**

## **MEMORIAS**

**02-04 DE MAYO DE 2023**



## **ORGANIZACIÓN Y COORDINACION DEL CURSO**

**-Dra Gloria G Guerrero Manríquez**

**Lab Inmunobiología.**

**Unidad Académica de Ciencias Biológicas.**

**Universidad Autónoma de Zacatecas**

**-Dr. Juan Manuel Favela-Hernández**

**Facultad de Química. UJED. Gómez Palacio, Dgo  
Instituto Multidisciplinario AVICENA. Torreón, Coah**

**-Dr. Marco de León**

**Centro de Investigación Científica y de  
Educación Superior de Ensenada, (CICESE BC).**

## **Logística e Informática**

### **Siaf.uaz**

- MSC. J. Alejandro Isaís
- Est Ing. Aldo Gamaliel de la Rosa Canizales
- Est Ing Oscar Emmanuel Nañez Villegas
- Jorge Vallejo Macias

## **Apoyo y colaboración**

- Secretaria Académica de la UAZ
- Coordinación de Vinculación de la UAZ
- Comunicación social y TV UAZ
- Estudiantes de la Unidad Académica de Artes de la UAZ y Extensión Universitaria

# Martes: 02 de mayo 2023

07:00 - 08:00

## APERTURA DEL SISTEMA Y REGISTRO

### Plataforma Meet institucional de la UAZ)

08:00- 08:30

#### SEMBLANZA DEL DR LEOPOLDO FLORES-ROMO

Dra Adriana Flores-Langarica (Birmingham, UK)

Dr. Marco De León (CICESE, BC)

08:30- 08:59

#### CEREMONIA DE BIENVENIDA E INAUGURACION

**DR HANS HIRAM PACHECO GARCIA**

Secretario Académico. UAZ, Zacatecas

**DR LUIS ALEJANDRO AGUILERA GALAVIZ**

Coord. Vinculación . UAZ, Zacatecas, Zac

**M.C. ROSA GABRIELA REVELES**

Directora UACB. UAZ. Zacatecas, Zac

## Sesión 1 : Respuesta Inmune Innata

09:00 – 10:00

**DR JUAN CARLOS YAM PUC**

Unit of Toxicology. University of Cambridge, UK.

Centros Germinales

10:20 – 11:30

**DR ROMMEL CHACON SALINAS**

ENCB, IPN. Ciudad de Mexico. MX

"Mastocitos: Elementos clave de la respuesta inmune innata".

11:40 – 12:50

**DR VICENTE MADRID MARINA**

CISEI. INSP. Cuernavaca, MOR. MX

Regulación de la Respuesta Inmune por Virus del Papiloma Humano"

13:00 – 14:10

**DRA YVONNE ROSENSTEIN**

Instituto de Biotecnología. UNAM. Campus Cuernavaca. MOR. MX

"Mecanismos de señalización en el sistema inmune"

14:20 – 15:00

## RECESO Y COMIDA

15:00 – 16:10

**DRA MARY FAFUTIS MORRIS**

CCS. U de G. Guadalajara, JAL. MX

"Trampas extra celulares de neutrofilos; La paradoja de lo "simple".

16:20 – 17:30

**DR MARTIN GUSTAVO PEDRAZA**

Instituto de Biotecnología. UNAM. Campus Cuernavaca. MOR. MX

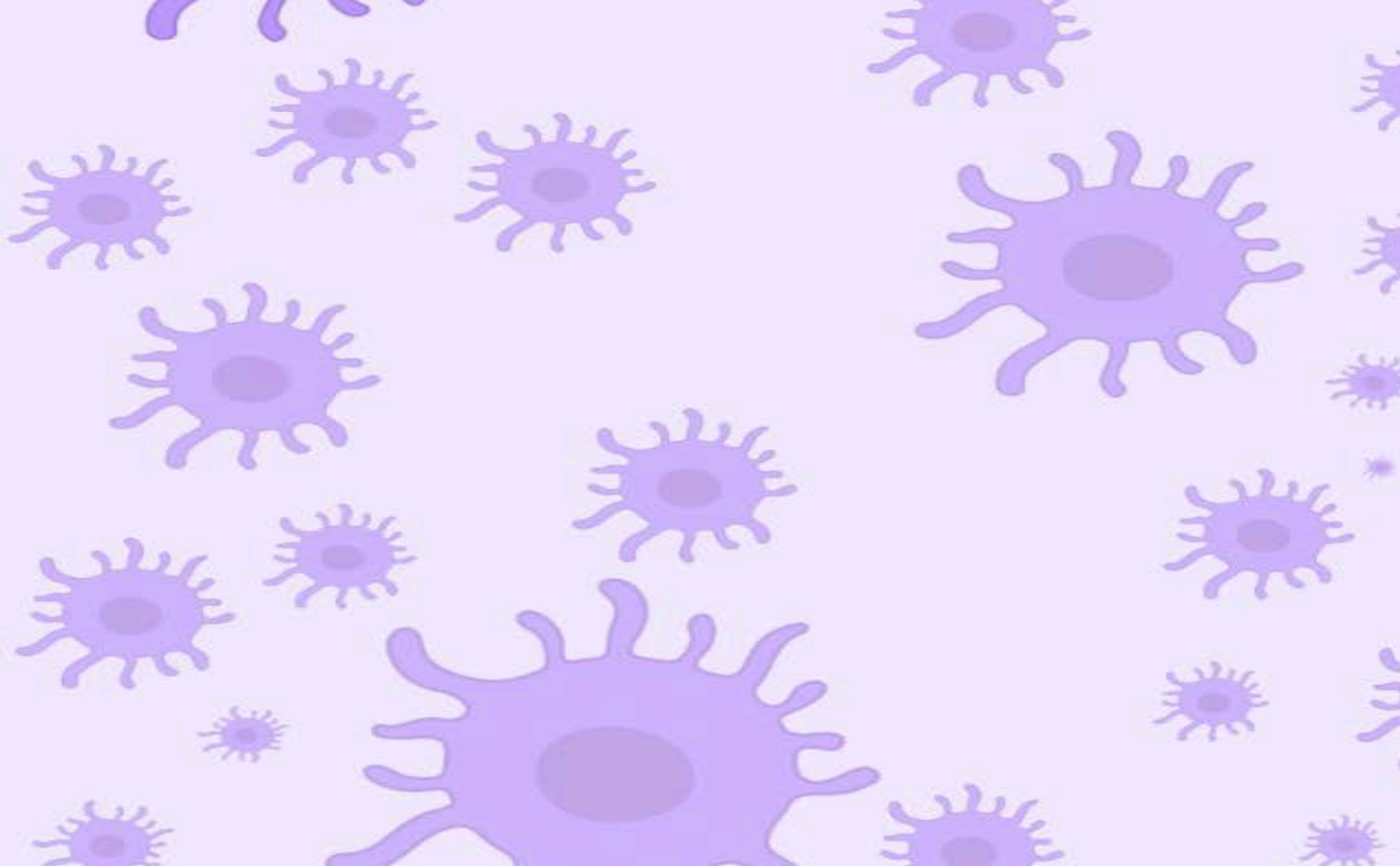
"Las dos caras de la moneda: el papel IL-1b e IL-18 en el desarrollo de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad"

17:30 – 18:40

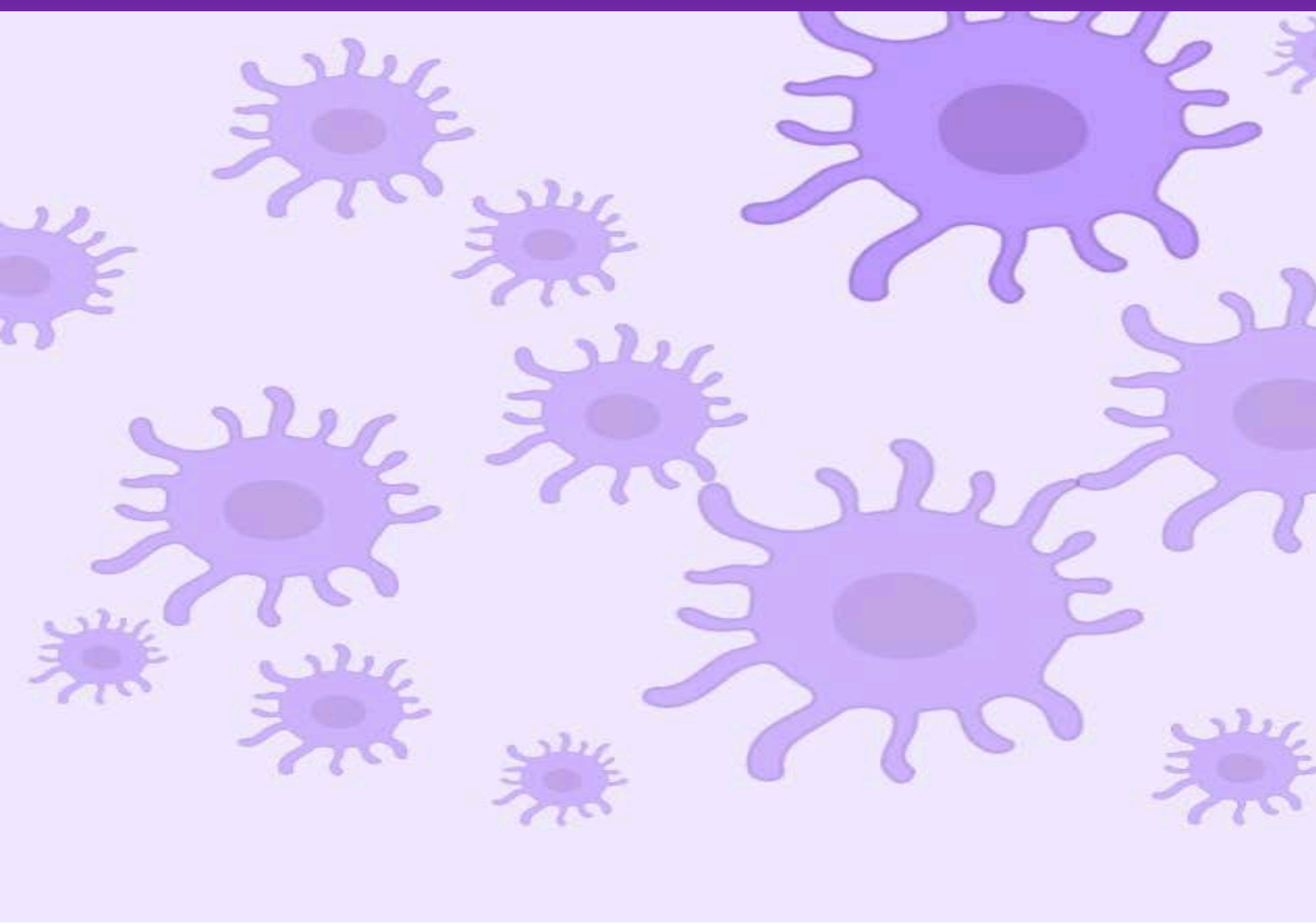
**DR ALEXIS KALERGIS**

Pontificia Universidad Católica de Chile

Impairment of immunological and neurological synapses as virulence mechanisms of respiratory viruses. Implications for Vaccine design during the pandemic.



# SESION MATUTINA



**“Centros germinales: generación de células B de alta afinidad”**

**Dr Juan Carlos Yam Puc**

**Unit of Toxicology. University of Cambridge, UK.**

***Email: [jcyampuc@gmail.com](mailto:jcyampuc@gmail.com)***

Las células B son aquellas que, entre otras funciones, producen anticuerpos. Pueden activarse mediante el reconocimiento de su antígeno específico (porción de un patógeno que puede ser reconocido por células del Sistema inmune) a través del receptor de células B o BCR (por sus siglas en inglés, B cell receptor). Las células B tienen la capacidad de experimentar un proceso conocido como maduración de la afinidad, mediante el cual, pueden modificar la fuerza con que el BCR se une a su antígeno. Esto se lleva a cabo en una reacción celular denominada reacción de centro germinal y es un mecanismo primordial en la producción de anticuerpos altamente eficientes. En los centros germinales se generan células B de memoria y células plasmáticas de vida larga. A pesar de la importancia que tiene el BCR en la activación de las células B, aún no entendemos claramente cómo la fuerza de señalización por el BCR puede afectar la activación de las células B y la posterior diferenciación hacia células productoras de anticuerpos o células B de memoria. Mediante modelos de ratón, genéticamente hemos modificado la fuerza de señalización del BCR. Descubrí que una señalización más fuerte del BCR induce muerte de las células B en diferentes fases de su diferenciación, disminuyendo los números de células productoras de anticuerpos y de células B de centro germinal y afectando la maduración de la afinidad. Esta fina modulación de la señalización por el BCR es fundamental para evitar procesos deletéreos como autoinmunidades o el desarrollo de linfomas.

**“Mastocitos: Elementos clave de la respuesta inmune innata”.****Dr. Rommel Chacón Salinas.**

Laboratorio de Inmunología, “Dr Sergio Estrada”. ENCB. IPN. Ciudad de México. MX

***Email: [rommelchacons@yahoo.com.mx](mailto:rommelchacons@yahoo.com.mx)***

Los mastocitos (MC) derivan de precursores hematopoyéticos que se distribuyen en el organismo a través del torrente sanguíneo. Los tejidos en los que usualmente residen son aquellos que están expuestos al ambiente externo. Estas células se caracterizan por presentar una gran cantidad de gránulos que contienen diferentes mediadores químicos, como triptasa, quimasa, serotonina, histamina y TNF- $\alpha$ , los cuales tienen un papel importante en la inducción de inflamación. Además de ello, los MC producen otro tipo de mediadores inflamatorios derivados del ácido araquidónico, como prostaglandinas y leucotrienos. Finalmente, los mastocitos sintetizan diferentes citocinas y quimiocinas *de novo*, entre las que destacan varias citocinas proinflamatorias. La liberación de estos componentes dependerá de la señal de estimulación que reciba la célula, liberándose en segundos los mediadores granulares, seguidos por los mediadores lipídicos y finalmente citocinas y quimiocinas. Los MC son conocidos por su papel en la mediación de las reacciones alérgicas, pero evidencia reciente indica su importancia en la respuesta inmune innata temprana a varios patógenos. Este reconocimiento está mediado por la presencia de diferentes receptores, como diferentes miembros de la familia de los receptores parecidos a -Toll (TLR), -NOD (NLR), -RIG-I (RLR), lectinas tipo C (CLR) y receptores carroñeros. Estos receptores reconocen patrones moleculares asociados a distintos patógenos y tienen la capacidad de inducir una rápida respuesta inflamatoria, la cual es crucial para el reclutamiento de diferentes células de la respuesta inmune que ejercen funciones efectoras en contra de los patógenos. Es por esta característica que los mastocitos son considerados como los centinelas del sistema inmune, ya que están distribuidos en los principales sitios anatómicos por donde suelen iniciar los procesos infecciosos y tener la capacidad de inducir una rápida respuesta inflamatoria que permite alertar al resto del sistema inmune el sitio específico en donde se desarrolla el proceso infeccioso.

## “Regulación la Respuesta Inmune por Virus del Papiloma Humano.

**Dr. Vicente Madrid-Marina.**

Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas  
(CISEI)

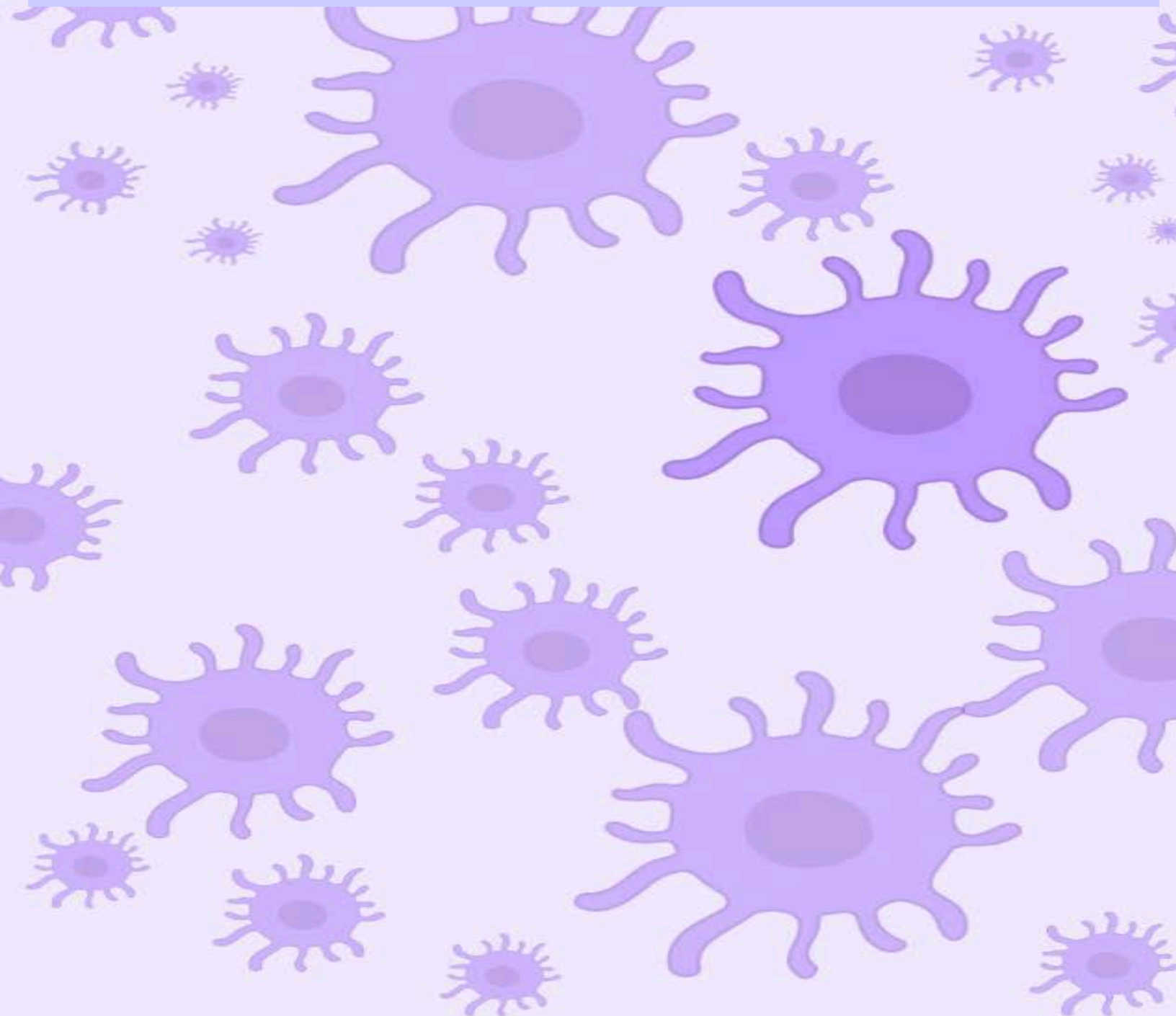
**Email: [vmarina@insp.mx](mailto:vmarina@insp.mx)**

Nuestro organismo responde muy eficientemente a infecciones por virus, ya sean de infecciones agudas o crónicas. Los virus de infección crónica como el VIH, VHC, virus Herpes y el VPH entre otros, tienen mecanismos moleculares de evasión de la respuesta inmune para establecer su persistencia en el hospedero y ejercer sus mecanismos patogénicos. Las acciones de escape a la respuesta inmune de los virus se basan regulando la expresión de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-alfa, e IFN-gamma) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10, TGF-beta). Los pacientes con infección crónica de VPH de alto riesgo tienen niveles elevados de citocinas anti-inflamatorias e IL-6, citocinas que favorecen la respuesta inmune humoral e inhiben la respuesta inmune celular, esencial para la eliminación de las infecciones virales (Alcocer-Gonzalez JM et al. 2006). Identificamos que células infectadas por VPH, los coilocitos, son responsables de producir IL-6, IL-10 y TGF-beta, citocinas supresoras de la respuesta inmune celular. Mediante estudios moleculares se identifico que las proteínas E2, E6 y E7 del VPH inducen la expresión de IL-10 y TGF-beta (Bermúdez-Morales V. et al. 2011 y Peralta-Zaragoza O. et al. 2006). Es claro el papel que ejercen IL-10 y TGF-beta en inhibición de la respuesta inmune celular (Diaz-Benitez C. et al 2009) y permiten la persistencia de VPH-AR, desarrollo de lesiones del cervix y cancer cervicouterino (Torres-Poveda K. et al. 2014).

“Un factor de riesgo muy importante en inducción de las citocinas es la microbiota, encontramos que la microbiota normal del cérvix uterino está caracterizada por *Lactobacillus*, con predominio de *L. crispatus* y *L. inners*, mientras mujeres con lesiones, la bacteria *Snethia* fue la más predominante, y para mujeres con cáncer cérvico uterino *Fusobacterium spp.* fue la más predominante; en estos últimos pacientes encontramos altos niveles de IL-4, IL-10 y TGF-beta (Audirac-Chalifour, A. et al. 2016). Estos resultados sugieren fuertemente que la microbiota del cervix uterino está implicada en la patogenia del cancer cervicouterino, mediante la producción de citocinas inmunosupresoras.



Recientemente identificamos la proteína E1 de VPH esta implicada en el desarrollo de cáncer cervicouterino mediante la inhibición de la expresión de Interferones tipo 1. Encontramos mediante un análisis del transcriptoma de las células, que la proteína E1 de los VPH, inhibe la expresión de varios genes implicados en la respuesta inmune innata, como TLR-9, particularmente inhibe la expresión de INF-alfa e INF-beta (Castro-Muñoz, LJ et al. 2019). Así, también demostramos que las pacientes con lesiones del cervix y con CaCU expresan abundantemente Fas (moléculas de muerte) en los linfocitos T (Contreras-Ochoa, C et al. 2022), y produce la muerte de los linfocitos T, siendo este un mecanismo de evasión de la respuesta inmune. Finalmente, polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de la región promotora de los genes de estas citocinas están fuertemente asociados al desarrollo o a la gravedad de la enfermedad (Torres-Poveda K. et al. 2016, 2023).



The background of the entire page is a repeating pattern of stylized, purple virus-like particles. Each particle consists of a central dark purple circle surrounded by a lighter purple ring, with several thin, radiating lines extending outwards, resembling a coronavirus. The particles are scattered across the white background in various sizes and orientations.

# SESION VESPERTINA

## “Trampas Extracelulares de Neutrófilos”; la paradoja de lo “SIMPLE”

**Dra. Mary Fafutis Morris**

Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

***Email: [mfafutis@gmail.com](mailto:mfafutis@gmail.com)***

La inmunidad innata, es filogenéticamente la más antiguas, de las respuestas inmunes, sin embargo por muchos años los científicos la colocaron en segundo término tras la respuesta inmune adaptativa. Afortunadamente con los hallazgos de diversas moléculas y funciones celulares de la respuesta innata, es que en los últimos años ha cobrado relevancia. Dentro de estas células, se presenta el neutrófilo, que además de ser la célula más abundante en la sangre, tiene múltiples funciones que se han descrito recientemente. El neutrófilo esta diseñado para terminar con los microorganismos, aunque le vaya la vida en ello. Presenta por lo menos tres mecanismos a) fagocitosis, b) liberación de gránulos líticos y c) la producción de Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs). Estas NETs se componen tanto de material citosólico como nuclear, con actividad enzimática y bactericida.

Existen varios agentes capaces de activar la liberación de NETs, destacan entre ellos: componente microbianos, proteínas M, citocinas, anticuerpos, especies reactivas de oxígeno (ROS). Phorbol Miristato Acetato, entre otros. Una vez que se presentan estos agentes y se unen a diferentes receptores específicos, inician la cascada de señalización MAPK/ERK/PKC, culminando con la activación de NOX, que posteriormente activará a ROS, culminando con la citrulinación de histonas y la descondensación del DNA, lo que formara los filamentos de actina, cargados de péptidos líticos y el atrapamiento de bacterias. Este mecanismo parece estar regulado por el número o tamaño de microorganismos a los que se enfrenta el neutrófilo, sin embargo. Cuando la liberación de NETs, se descontrola, puede iniciar una serie de eventos patofisiológicos, como la inflamación, daño a tejido, fuente de autoantígenos, de DAMPs así como oclusión de vasos sanguíneos. En conclusión, hay mucha investigación pendiente sobre el papel fisiológico y patofisiológico, así como sobre blancos terapéuticos en estas células.

**“Las dos caras de la moneda: el papel IL-1 $\beta$  e IL-18 en el desarrollo de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.**

**Dr Martin Gustavo Pedraza Alva**

Laboratorio de Neuroinmunobiología. Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos. Instituto de Biotecnología. Universidad Nacional Autónoma de México

***[Email: gustavo.pedraza@ibt.unam.mx](mailto:gustavo.pedraza@ibt.unam.mx)***

Hoy, es ampliamente aceptado que la inflamación subyace el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y la enfermedad de Alzheimer; el desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares; y el cáncer, entre otras. De igual manera, en estos últimos diez años, quedó claro también, que el proceso inflamatorio lo puede iniciar cualquier célula del organismo y que esta reacción no solo es activada por agentes extraños, sino que el proceso inflamatorio crónico es causado en la mayoría de los casos por la presencia persistente de moléculas propias alteradas o normales pero localizadas en lugares inadecuados. Así, el estudio de los mecanismos moleculares que regulan positiva- y negativamente la inflamación y como está promoviendo distintas patologías tomo un papel central en la biología moderna. En este contexto discutiré las funciones diametralmente opuestas de IL-1 $\alpha$  y de IL-18 en el desarrollo de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, y presentare datos que contradicen la idea general de que independientemente del estímulo, o el contexto celular, el inflamasoma Nlrp3, a través de la activación de capasa-1, es responsables de la producción de ambas citocinas.

07:00 - 08:00

## **Impairment of immunological and neurological synapses as virulence mechanisms of respiratory viruses. Implications for vaccine design during the pandemic.**

**Dr. Alexis M Kalergis**

Profesor Titular y Director. Millennium Institute Immunology and Immunotherapy. FOCIS Center of Excellence. Facultad de Ciencias Biológicas. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

***Email: [akalergis@bio.puc.cl](mailto:akalergis@bio.puc.cl)***

Respiratory viruses are a leading cause of bronchiolitis and pneumonia worldwide due to inefficient viral immunity even after disease resolution. Because of an excessive inflammatory response, these viruses can cause severe symptoms both in the respiratory and nervous systems, such as bronchiolitis and encephalopathy, respectively. We have observed that some respiratory viruses prevent the proper function of immune cells, such as T cells and dendritic cells, by impairing the immunological synapse assembly between these cells. Inhibition of the immunological synapse could work as a major virulence factor by impairing host immunity and enhancing susceptibility to reinfection. Further, respiratory viruses can cause a learning impairment due to inflammation at the central nervous system. Due to alterations in the blood-brain barrier after infection, immune system elements enter the CNS, impairing the normal function of neurons and astrocytes in the host. Based on these data, we have generated novel vaccine approaches to strengthen the immunological synapse leading to protective immunity against these respiratory pathogens and preventing CNS damage. These findings have permitted us to design vaccines for RSV and SARS-CoV-2, which we have shown to be safe and efficacious.

Miercoles 03 de mayo 2023

08:00 - 09:00

## APERTURA DEL SISTEMA Y REGISTRO

Plataforma Meet institucional de la UAZ

## Sesión 2: Respuesta Inmune Adaptativa

09:00 – 10 :10

**DR ROGELIO HERNÁNDEZ PANDO**

INCM “Salvador Zubirán.

Ciudad de México. MX

Respuesta inmune a Tuberculosis

10:10 – 11: 30

**DR GUILLERMO ELIZONDO AZUELA**

CINVESTAV-IPN. Zacatenco. México

Xenosensores: bateadores ambidiestros

11:40 – 12: 50

**DR RUBEN BARRICARTE**

Vanderbilt University Medical Center, USA

New and old inborn errors of immunity in Mexico

13:00 – 14:10

**DR SEBASTIAN JOYCE**

Vanderbilt University Medical Center, USA

“Limbic immune system functions in the lungs”

14:20 – 15:00

## RECESO Y COMIDA

15:00 – 16:10

**DR MARTIN OLIVIER**

McGill, University, Montreal, Canada

Leishmania Exosomes are Key Players in Cutaneous  
Leishmaniasis Development.

16:20 –17: 30

**DRA LETICIA MORENO FIERROS**

UBIMED. FES-IZTACALA. UNAM.

TLANEPANTLA. EDO MEXICO. MX

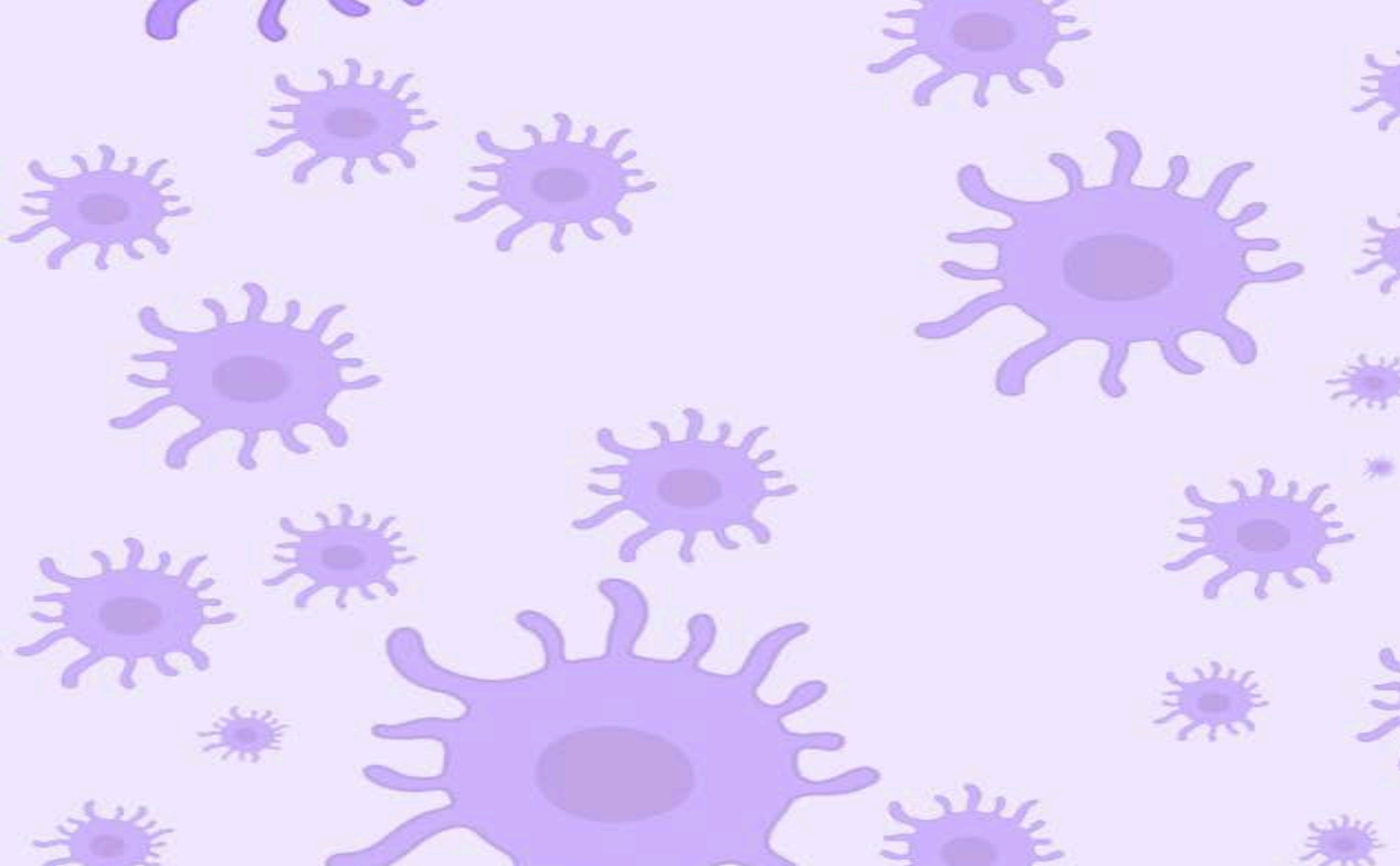
Sistema inmune en mucosas y algunas estrategias  
para mejorar las vacunas contra infecciones y cáncer

17:30 – 18:40

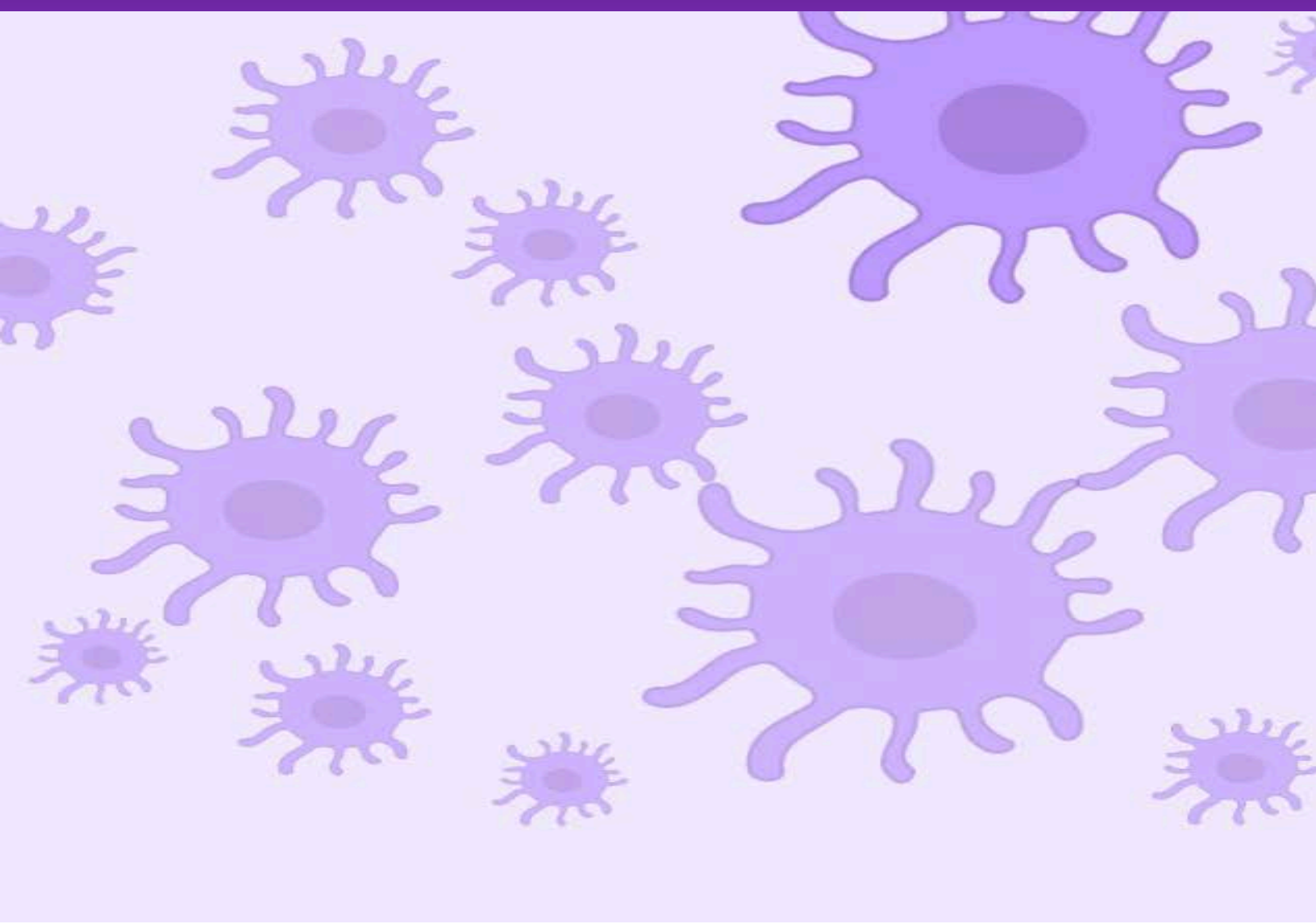
**DR ISAIAS BALDERAS RENTERIA**

Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL MX

El papel del transactivador del MHCII en la respuesta  
inmune humoral



# SESION MATUTINA



## **“Inmunología de la tuberculosis”**

**Dr Rogelio Hernández Pando**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas, Salvador Zubirán (INCMSZ).

Ciudad de México. México

***Email: [rhdezpando@hotmail.com](mailto:rhdezpando@hotmail.com)***

Además de su gran importancia clínica y epidemiológica, la tuberculosis (TB) es también un modelo fascinante para estudiar procesos inmunopatológicos. Por su cronicidad, la TB produce alteraciones significativas en el sistema inmunológico, como lo son la inmunosupresión de la respuesta inmune, daño tisular (necrosis y fibrosis), autoinmunidad y enfermedad por complejos inmunes. Quizás el objetivo más importante para los inmunólogos interesados en la TB, es la caracterización de los eventos inmunológicos involucrados en la protección y los factores relacionados con la inmunopatología. En este sentido, una estrategia valiosa es el uso de animales de experimentación. En ratones y humanos, la infección tuberculosa está controlada principalmente por la inmunidad mediada por células (IMC) de tipo Th1, citocinas como el interferón gamma (IFN $\gamma$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) tienen un papel central en este proceso, al inducir la activación de macrófagos y producción de óxido nítrico que son esenciales para eliminar a las micobacterias, así como la muerte celular de macrófagos infectados por apoptosis y autofagia. Esta actividad protectora falla si hay una liberación elevada de citocinas de tipo Th2. La interacción compleja de las células inmunitarias y las citocinas se establece claramente en un modelo de ratón BALB/c de TB pulmonar después de la inoculación intratraqueal de la cepa de referencia H37Rv. En este modelo, una fase inicial es dominada por una alta producción de péptidos antimicrobianos y citocinas Th1, que controlan temporalmente la infección. Los granulomas se desarrollan en esta fase. Un mes después de la infección, la expresión de estos factores inmunológicos comienza a disminuir como consecuencia de la emergencia de factores supresores de la IMC como lo son la respuesta Th-2, células T reguladoras y macrófagos de activación alterna. Este deterioro de la IMC protectora durante la TB tardía se manifiesta por neumonía progresiva que prevalece sobre los granulomas y fibrosis extensa. La neumonía en coexistencia con alta carga de bacterias provoca la muerte. Varios factores participan en este desequilibrio inmunológico que permite la progresión de la enfermedad, como lo son la infección con micobacterias hipervirulentas, exceso de producción de prostaglandina E y factor de crecimiento transformante beta, activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal entre otros. La manipulación de estos factores puede contribuir a mejorar el control de la infección. Los modelos animales han contribuido a comprender la extrema complejidad de la respuesta inmune en la TB, y también han sido herramientas poderosas para evaluar nuevas vacunas y antibióticos.



07:00 - 08:00

## “Xenosensores: bateadores ambidiestros”

**Dr. Guillermo Elizondo Azuela**

Departamento de Biología Celular. Cinvestav-IPN. Zacatenco.  
Ciudad de México. México.

**[Email: gazuela@cinvestav.mx](mailto:gazuela@cinvestav.mx)**

Los xenosensores son factores de transcripción dependientes de ligando que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares. Su principal función descansa en identificar agentes químicos que ingresan a los organismos para iniciar una respuesta que permita la eliminación de estos. Lo anterior se lleva a cabo a través de la inducción de la expresión de enzimas metabolizadoras, como los citocromos P450s, los cuales biotransforman a los agentes químicos en metabolitos hidrofílicos para su fácil excreción.

Estudios recientes han identificado que algunos xenosensores, como el Receptor para Hidrocarburos Arolicios (AHR) y el Receptor X para Pregnano (PXR), tienen la capacidad de regular la respuesta inmune innata. Se presentarán datos que muestran como el AHR actúa como un regulador negativo de la respuesta inmune innata, del mecanismo a través del cual actúa y de su impacto en infecciones provocadas por *Leishmania major* y *Toxoplasma gondii*. Por otro lado, se discutirán datos que indican que el virus del dengue (DENV-2) activa al PXR lo que resulta en la inhibición de la respuesta inmune y la biogénesis de gotas lipídicas, esenciales para la replicación del DENV-2 la cual puede ser inhibida a través de la modulación farmacológica del PXR.

07:00 - 08:00

## **“New and old inborn errors of immunity in Mexico”**

**Dr Rubén Martínez Barricarte**

Vanderbilt University Medical Center

***Email: [ruben.m.barricarte@vumc.org](mailto:ruben.m.barricarte@vumc.org)***

Inborn errors of immunity (IEI) are a heterogeneous group of monogenic diseases that confer susceptibility to infection, autoimmunity, and cancer. Their study is critical to better diagnose and treat these patients and understand the basic mechanisms of human immune responses. The IUIS Committee currently reports 485 inborn errors of immunity (IEI). Yet, a sizable percentage of patients with IEI remain without a genetic diagnosis mainly for two reasons; 1) these patients may carry a mutation in a gene not previously known to cause IEI, or 2) the heterogeneous clinical presentation, even in patients with the same genetic lesion delays the clinical diagnosis hindering the capacity to request genetic testing and provide a genetic diagnosis. In this seminar, I will present a new genetic cause of IEI and a recurrent mutation in the Mexican population that causes diverse immunological and metabolic diseases.

07:00 - 08:00

## “LIMBIC IMMUNE SYSTEM FUNCTIONS IN THE LUNGS “

**Dr Sebastian Joyce**

Vanderbilt University Medical Center

***Email: [sebastian.joyce@vanderbilt.edu](mailto:sebastian.joyce@vanderbilt.edu)***

In this lecture I will describe the origins of a limbic immune system. The large majority of lymphocytes belong to the adaptive immune system, which are made up of B2 B cells and the  $\square\square$  T cells; these are the effector cells of the adaptive immune system. A multitudinous group of lymphoid lineage cells do not fit the conventional lymphocyte paradigm; these are the unconventional lymphocytes. Unconventional lymphocytes—called innate/innate-like lymphocytes, behave like innate immune cells which allows them to integrate sensory signals from the innate immune system and relay that umwelt to steer downstream innate and adaptive effector responses. After defining the system, I will focus on the work of my young colleagues in the laboratory. In the first part, I will labour through the role of natural killer T (NKT) and mucosal-associated invariant T cells in tularaemia—an infectious disease caused by the live vaccine strain of *Francisella tularensis* in mice. In the second section, I will describe our two-decade long effort to develop knowledge based, mucosal vaccines. It harnesses basic immunology of HLA-restricted antigen processing and presentation and couples it to NKT cell biology as a target of adjuvants. In so doing, a triune immune system will come to focus and how they function in health & disease.



# SESION VESPERTINA

## “Leishmania Exosomes are Key Players in Cutaneous Leishmaniasis Development”

Martin Olivier

The Research Institute of the McGill University Health Centre, Montréal, Canada

Email: [martin.olivier@mcgill.ca](mailto:martin.olivier@mcgill.ca)

Leishmaniasis, a complex pattern of diseases caused by sand fly-transmitted *Leishmania* sp. causes over 2 million new infections and 30,000 deaths each year. In mammals, *Leishmania* parasites establish a persistent infection by inducing MØ dysfunction through direct manipulation of MØ signaling. We have deciphered the mechanisms whereby *Leishmania* exploits MØ signaling pathways to block microbicidal functions and innate inflammatory responses during infection. Work from my lab discovered that *Leishmania major* GP63 was enriched in *Leishmania* exosomes and to play a pivotal role in those deactivation process of MØ responses.

We reported that *Leishmania* exosomes are released in the gut of its sand fly vector and co-inoculated with *Leishmania* promastigotes during blood meals. Co-egested *Leishmania* exosomes were found to exacerbate cutaneous leishmaniasis skin lesions by overproducing inflammatory cytokines fueling Th17 immune response. Recently, *Leishmania* RNA virus 1 (LRV1) infecting certain *Leishmania* species was found to be associated with aggressive mucocutaneous disease triggered in response to this dsRNA virus. However, it was unclear how LRV1 is exposed to the mammalian host cells. In higher eukaryotes, some viruses are known to utilize the host exosome pathway for their formation and cell-to-cell spread. As a result, exosomes derived from infected cells contain viral material or particles. Recently, we found that LRV1 exploits the *Leishmania* exosome pathway to reach the extracellular environment. Biochemical and electron microscopy analyses of exosomes derived from LRV1-infected *Leishmania* revealed that most dsRNA LRV1 co-fractionated with exosomes, and that a portion of viral particles was surrounded by these vesicles. Transfer assays of LRV1-containing exosome preparations showed that a significant number of parasites were rapidly and transiently infected by LRV1. Remarkably, these freshly infected parasites generated more severe lesions in mice than non-infected ones. Moreover, mice co-infected with parasites and LRV1-containing exosomes also developed a more severe disease. Overall, this work provided evidence that *Leishmania* exosomes function as viral envelopes, thereby facilitating LRV1 transmission and increasing infectivity in the mammalian host.

## “Sistema inmune en mucosas y algunas estrategias para mejorar las vacunas contra infecciones y cáncer”

**Dra Leticia Moreno-Fierros.**

Laboratorio de Inmunidad de Mucosas. Unidad de Investigación en Biomedicina (UBIMED). FES- Iztacala. UNAM. Tlanepantla, Edo México

***Email: [lemofi@servidor.unam.mx](mailto:lemofi@servidor.unam.mx)***

La plática consistirá en una primera parte en presentar generalidades del sistema inmune en mucosas, tales como su organización en sitios inductores y sitios efectores, su organogénesis diferencial, las características de los epitelios tipo I y tipo II y sus distinciones en cuanto a presencia de tejido linfoide organizado y transporte de IgA. También se revisaran aspectos generales de la especialización de los tipos celulares presentes en las superficies mucosas tales como las células inmunes innatas, los macrófagos, las células dendríticas, las células T reguladoras, las células Th17, las T gamma delta, las interacciones de las células epiteliales, el papel de la microbiota, los mecanismos de regulación desarrollados para mantener la homeostasis, a pesar de la continua exposición a una amplia variedad de antígenos ambientales, alimentarios, de la microbiota. Propuestas que explican cómo distingue el sistema inmune a los potenciales patógenos de la microbiota comensal. En una segunda parte se revisaran brevemente algunas estrategias para mejorar las vacunas ante infecciones y cáncer que desarrollamos en nuestro laboratorio como el uso de la protoxina Cry1Ac como adyuvante, el diseño de vacunas multiepitópicas y uso de plataformas de VLPs como sistema de entrega de antígenos.

## “El papel del transactivador del MHCII en la respuesta inmune humoral”

Dr Isaías Balderas-Rentería

Facultad de Química. División de Estudios de Posgrado. UANL. Monterrey, NL.

**Email: [ibalderas@hotmail.com](mailto:ibalderas@hotmail.com)**

La expresión del MHC II es orquestada por un regulador maestro conocido como transactivador del MHCII (CIITA por sus siglas en inglés). El CIITA actúa como un coactivador de la transcripción interactuando con factores de transcripción que se unen al DNA (CIITA no se une directamente al DNA, lo que sugiere que puede jugar un rol único en la regulación del MHC) como RFX, X2BP/CREB y NF- $\kappa$ B, activando la transcripción a través de su potente dominio de activación ácida localizado en la región amino-terminal. La unión de CIITA a tales y otros factores transcripcionales provoca la acetilación de los nucleosomas locales permitiendo la apertura del DNA para la unión de la RNA polimerasa y el inicio de la transcripción. El mRNA de CIITA ha sido detectado únicamente en células y tejidos que tienen un MHC II activo lo que sugiere que la expresión de genes de MHC II está restringida exclusivamente al control del CIITA. Además de activar la expresión del MHC II, el CIITA activa la expresión de los genes de la HLA-DM y de la cadena invariante (Ii), los cuales están también involucrados en la presentación de antígenos en células APC. Recently, *Leishmania* RNA virus 1 (LRV1) infecting certain *Leishmania* species was found to be associated with aggressive mucocutaneous disease triggered in response to this dsRNA virus. However, it was unclear how LRV1 is exposed to the mammalian host cells. In higher eukaryotes, some viruses are known to utilize the host exosome pathway for their formation and cell-to-cell spread. As a result, exosomes derived from infected cells contain viral material or particles. Recently, we found that LRV1 exploits the *Leishmania* exosome pathway to reach the extracellular environment. Biochemical and electron microscopy analyses of exosomes derived from LRV1-infected *Leishmania* revealed that most dsRNA LRV1 co-fractionated with exosomes, and that a portion of viral particles was surrounded by these vesicles. Transfer assays of LRV1-containing exosome preparations showed that a significant number of parasites were rapidly and transiently infected by LRV1. Remarkably, these freshly infected parasites generated more severe lesions in mice than non-infected ones. Moreover, mice co-infected with parasites and LRV1-containing exosomes also developed a more severe disease. Overall, this work provided evidence that *Leishmania* exosomes function as viral envelopes, thereby facilitating LRV1 transmission and increasing infectivity in the mammalian host.

# Jueves: 04 de mayo 2023

08:00 - 09:00

## APERTURA DEL SISTEMA Y REGISTRO

08:00 - 09:00

Plataforma Meet institucional de la UAZ

## Sesión 3: Aspectos clínicos relevantes de la respuesta Inmune Innata y Adaptativa

09:00 – 09:40

**DR CARLOS RAMOS ESQUIVEL**

Secretaria de Salud. Morelia, MICH, MX  
Clinica y Epidemiologia de las vacunas COVID-19

09:45 – 10:15

**DRA. MA DE LOURDES GUTIÉRREZ X.**

CISEI. INSP. Cuernavaca, MOR.  
Las vacunas contra HPV y su impacto en la  
prevención de cáncer cérvico uterino

10:10 – 11:30

**DRA SUSANA DEL TORO ARREOLA**

CCS. U de G. Guadalajara . Jal.  
Las múltiples caras de las células T CD4+ en cáncer

11:40 – 12:50

**DRA MA TERESA ESTRADA**

CINVESTAV. IPN. Zacatenco. MX  
Un modelo murino del síndrome de hiper IgM para  
entender la respuesta inmune contra patógenos

13:00 – 14:10

**DR DANIEL XAVIER XIBILLE FRIEDMANN**

Hospital general de Cuernavaca "Doctor José G. Parres"  
Aplicación de la Inmunología en el tratamiento de  
enfermedades reumáticas"

14:20 – 15:00

## RECESO Y COMIDA

15:00 - 16:10

**DRA DALIA RAMIREZ RAMIREZ**

CIBIOR. Metepec, Puebla, MX  
"Rol de la respuesta inmune innata contra tumores"

16:20 - 17:30

**DRA QIAN ZHANG**

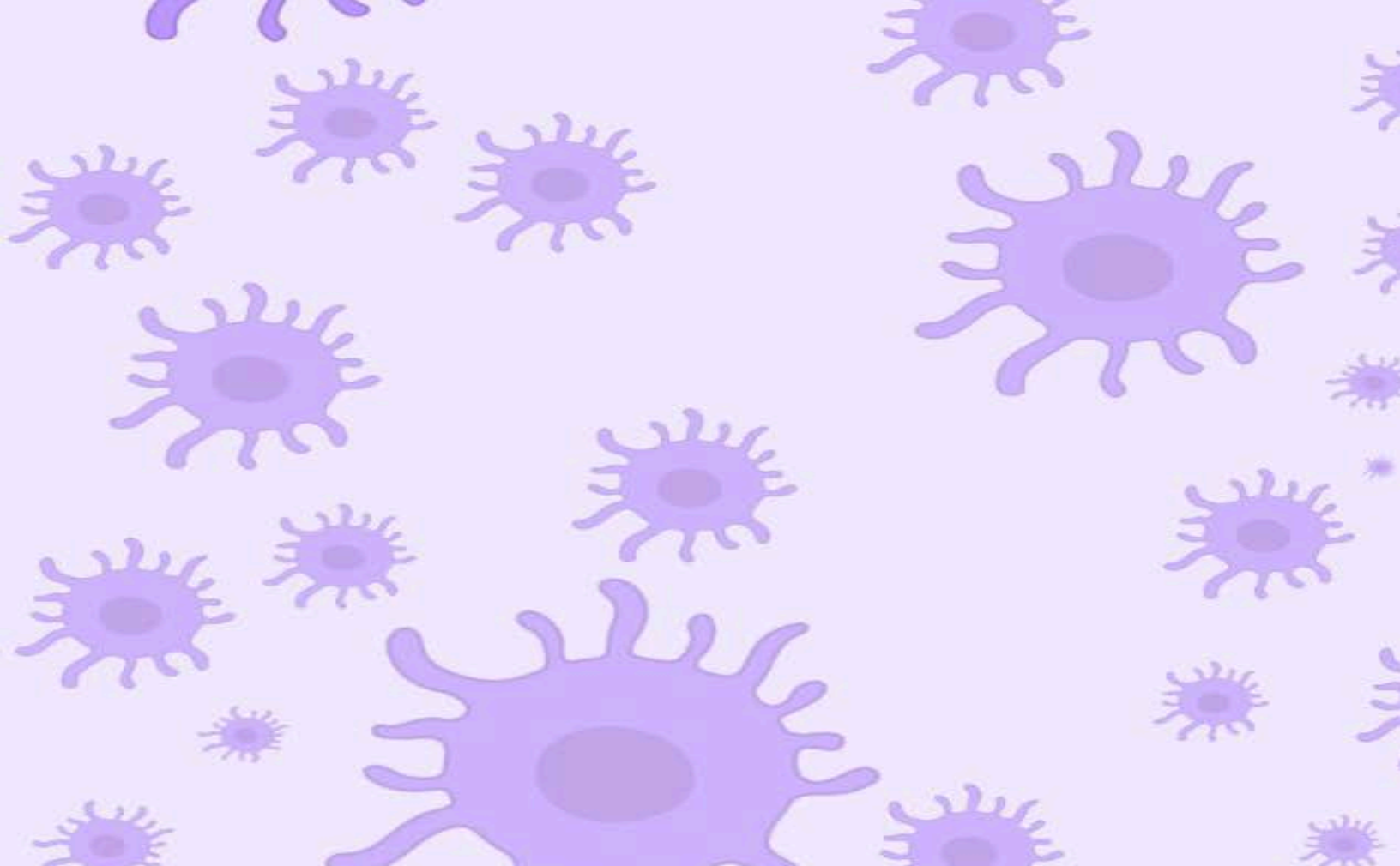
The Rockefeller University. NY. USA  
Human genetic and immunological determinants  
of critical COVID-19 pneumonia

17:30 - 18:00

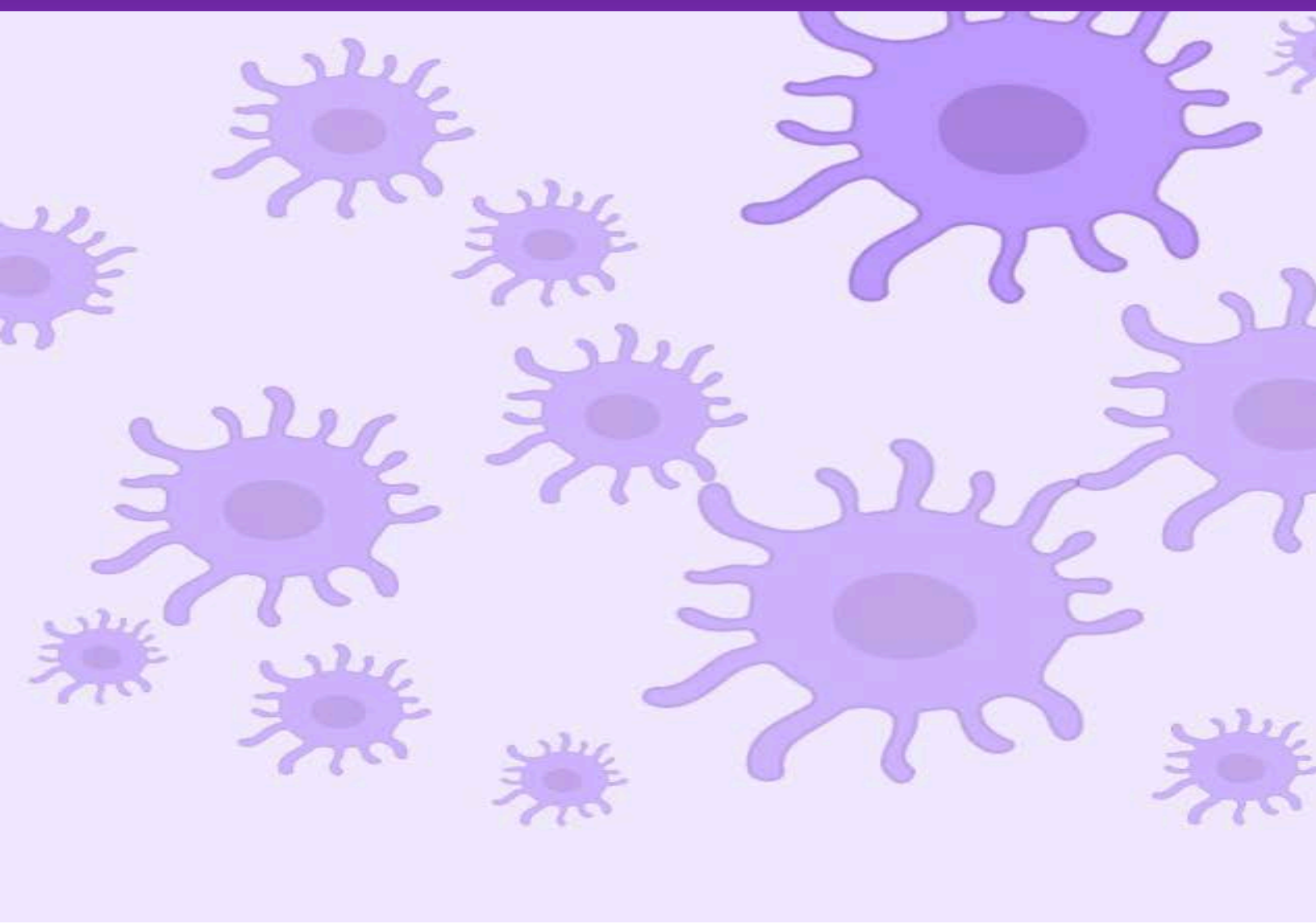
## CLAUSURA DEL CURSO

Universidad Autónoma de Zacatecas,  
Zacatecas, Zac.





# SESION MATUTINA



07:00 - 08:00

## “Las vacunas contra HPV y su impacto en la prevención de cáncer cérvico uterino”

**Dra Lourdes Gutiérrez Xicoténcatl**

Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CISEI). INSP. Cuernavaca, MOR.

***Email: [mlxico@insp.mx](mailto:mlxico@insp.mx)***

El virus del papiloma humano (HPV) es el principal agente etiológico del cáncer cérvico uterino (CaCU), siendo los tipos 16 y 18 los más prevalentes en este cáncer. Las lesiones premalignas y el CaCU son prevenibles por medio de vacunación contra HPV. Este tipo de vacunas son producidas a partir de VLPs (*Virus like particles*) conformadas por pentámeros de la proteína L1 de la cápside viral. A la fecha, se encuentran en el mercado tres vacunas: Gardasil®, Cervarix® y Gardasil9®, las cuales contienen los genotipos de alto riesgo 16 y 18 comúnmente encontrados en CaCU. Para la vacunación se han utilizado diferentes esquemas en donde se ha evaluado la eficacia de estos para prevenir la infección por HPV, siendo de tres dosis (0, 1/2 y 6 meses) denominado como tradicional; y un esquema modificado a partir del tradicional de dos dosis (0 y 6 meses), este último resultando ser más eficaz, por lo que ha sido implementado a nivel mundial. A partir del esquema modificado, se ha propuesto un esquema extendido que contenga un refuerzo a los 60 meses (0, 6 y 60 meses). En nuestro laboratorio hemos evaluado los títulos de anticuerpos neutralizantes por medio de una combinación de ensayos de ELISA-VLP y ELISA-L1 a diferentes tiempos y determinamos la eficacia a largo plazo de la vacuna en población adolescente de 9-13 años y jóvenes de 18-25 años.

## "Las múltiples caras de las células T CD4+ en cáncer"

**Dra Susana del Toro Arreola**

Instituto de Investigación en Enfermedades Crónicas Degenerativas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

***Email: [susana@cucs.udg.mx](mailto:susana@cucs.udg.mx)***

Las últimas décadas han sido testigo de la evolución que ha tenido la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer. Algunos ensayos en fase pre-clínica y clínica han centrado la atención en la población de células T CD4+ (linfocitos T cooperadores) para cánceres específicos. Las células T CD4+ orquestan una amplia diversidad de respuestas inmunes y están equipadas para diferenciarse en múltiples subclases que pueden inducir y mantener respuestas destructivas hacia autoantígenos, incluidos antígenos tumorales. Así, las células T CD4+ son críticas para la activación y regulación de una óptima respuesta antitumoral, ya sea directamente o bien, estimulando la actividad de otras células, en particular la acción citotóxica de las células NK y de los linfocitos T CD8+ citotóxicos. Sin embargo, subclases particulares de células T CD4+ con funciones de inmunoregulación en el microambiente tumoral, podrían más bien comportarse como potentes células pro-tumorigénicas, contribuyendo aún más a la complejidad de la regulación de la respuesta inmune mediada por esta población de células T cooperadoras. La charla "Las múltiples caras de las células T CD4+ en cáncer" abordará de forma general los roles anti-tumorales o pro-tumorigénicos de estas células, y nos invitará a continuar con estudios que nos ayuden a entender como la regulación entre una u otra de sus funciones podría conducir a la identificación de pacientes que de forma general pudieran responder a las inmunoterapias particulares contra el cáncer.

## “Un modelo murino del síndrome de hiper IgM para entender la respuesta inmune y contra patógenos

**Dra Teresa Estrada-García**

Departamento de Biomedicina Molecular, CINVESTAV-IPN, Zacatenco  
Ciudad de México, México.

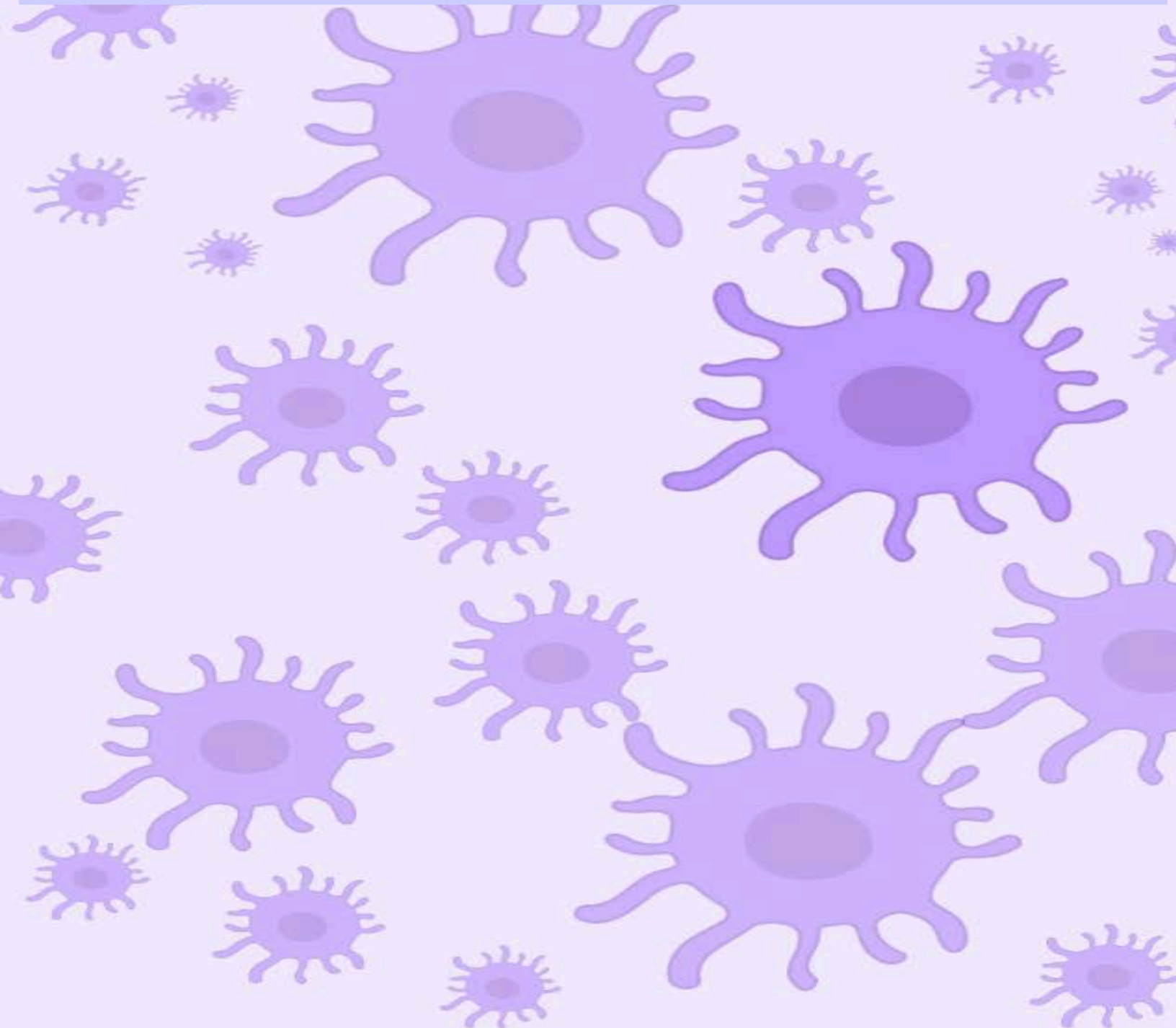
**Email: [testrada@cinvestav.mx](mailto:testrada@cinvestav.mx)**

El síndrome de hiper IgM (HIgM) se describió por primera vez por Rosen y colaboradores en 1961. Los pacientes con este síndrome se caracterizan por tener niveles séricos de IgG, IgA bajos o indetectables de IgE, mientras que las concentraciones de IgM son normales o están incrementadas, así como presentan infecciones de vías respiratorias e intestinales agudas, persistentes y recurrentes causadas por patógenos clásicos o por oportunistas. El tratamiento más común es la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas por vía intravenosa aunado con la terapia antimicrobiana, pero parece no ser tan eficiente para eliminar los patógenos intestinales y el surgimiento de cepas bacterianas drogorresistentes limita las opciones para tratar a los pacientes. En 1992 se describió que la mutación en el gen que codifica para el ligando de CD40 (CD40L) estaba ligada al síndrome de HIgM y se ha confirmado que el 65-70% de los pacientes presentan mutaciones en este gen (*cd40l*). En 1994 se desarrolló un ratón C57/BL6 deficiente del ligando de CD40 (*C57-cd40l*). Mi grupo de trabajo decidió utilizar este ratón para desarrollar un modelo murino de infección con *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), un agente causante de diarrea especie específico, es decir solo causa diarrea en humanos, asociado a diarrea infantil, en nuestro país y regiones menos desarrolladas y es principal agente causal de la denominada diarrea (sujetos de países desarrollados que visitan regiones menos desarrolladas).

Desarrollamos por primera vez con el ratón *C57-cd40l* un modelo animal de infección con ETEC, los cuales permanecieron colonizados por más de 6 meses, mientras que el silvestre (C57) no se infectó. Hemos demostrado que en condiciones basales estos ratones presentaban niveles séricos similares a IgM e IgG3, menores de IgA e IgG total, similares a los pacientes con HIgM, además menores de IgG2b y bajísimos de IgG1 e IgG2c. También, infectamos a los ratones *C57-cd40l* con *Citrobacter rodentium* una bacteria que produce diarrea en el ratón y demostramos que los anticuerpos específicos IgG2b tienen efecto bactericida mediado por complemento.

07:00 - 08:00

. Demostramos por primera vez que la concentración de las IgA en heces de ratones C57-*cd40l* son significativamente más elevadas que en el C57 y las de IgG menores. Confirmamos que los ratones C57-*cd40l* no presentan centros germinales (CG) en órganos linfoides secundarios (OLS) como el bazo y por primera vez en los ganglios inguinales y mesentéricos y placas e Peyer. Estamos caracterizando las poblaciones de linfocitos B en estos (OLS) y el microbioma de estos ratones y C57 antes y después de la infección con otra *E. coli* enteroagregativa (EAEC) una cepa especie específica de humanos e importante agente causante de diarrea en niños y adultos. Todo para definir si se pueden retar a estos ratones con antígenos de patógenos bacterianos intestinales (ETEC, EAEC, *C. rodentium*) y evaluar si se pueden eliminar estos patógenos intestinales, así como la introducción de una microbiota “sana” a los ratones C57-*cd40l* para eliminar a estos patógenos.



# “Aplicación de la Inmunología en el tratamiento de enfermedades reumáticas”

**Dr Daniel Xavier Xibille Friedmann**

Hospital General de Cuernavaca “ Dr. J. Parres”

**Email: [danielxibille@gmail.com](mailto:danielxibille@gmail.com)**

La investigación en inmunología ha tenido un impacto significativo en el desarrollo de tratamientos en reumatología, dado que muchas enfermedades reumáticas tienen una base inmunológica. La reumatología es una especialidad médica que se centra en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades del sistema musculoesquelético y tejido conectivo, incluyendo trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y espondilitis anquilosante, entre otros. El avance en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos ha permitido a los científicos comprender mejor cómo el sistema inmunológico ataca al propio organismo en estas enfermedades. Este entendimiento ha conducido al desarrollo de terapias más específicas y efectivas, mejorando la calidad de vida de los pacientes y reduciendo el impacto de las enfermedades reumáticas en su vida diaria. Una de las áreas más prometedoras de investigación en inmunología aplicada a la reumatología es el desarrollo de inhibidores de citocinas y otras moléculas implicadas en la inflamación y daño tisular. La terapia biológica, que incluye el uso de anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión, ha demostrado ser efectiva en el control de enfermedades autoinmunitarias al bloquear moléculas específicas del sistema inmunológico. Otro enfoque importante es la investigación en células T reguladoras, las cuales juegan un papel clave en la modulación de la respuesta inmunitaria y la prevención de la autoinmunidad. Manipular estas células podría proporcionar nuevas opciones terapéuticas para pacientes con enfermedades reumáticas. En los últimos años, también ha habido un enfoque creciente en la investigación de la microbiota y su impacto en el sistema inmunológico. Estudios recientes han demostrado que cambios en la composición de la microbiota intestinal pueden influir en la susceptibilidad y progresión de enfermedades reumáticas, lo que sugiere que intervenciones dirigidas a modificar la microbiota podrían tener un impacto terapéutico en el futuro. En conclusión, la investigación en inmunología ha sido crucial para el desarrollo de tratamientos innovadores en reumatología. A medida que se profundiza la comprensión de la relación entre el sistema inmunológico y las enfermedades reumáticas, los investigadores podrán desarrollar terapias más efectivas y personalizadas, mejorando la vida de los pacientes afectados.



# SESION VESPERTINA

## "Rol de la respuesta inmune innata contra tumores"

**Dra Dalia Ramirez Ramirez**

Laboratorio de Oncoinmunología y Citomica del Cancer Infantil. Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR). HGZ 5 IMSS, Metepec, Puebla, México.

***Email: [dalramz0224@gmail.com](mailto:dalramz0224@gmail.com)***

La respuesta inmune antitumoral es un mecanismo por el cual el sistema inmune es capaz de detectar y eliminar células transformadas. La transformación celular y el desarrollo de tumores son el resultado de una acumulación de cambios mutacionales y epigenéticos que alteran el crecimiento celular normal y sus vías de supervivencia. La inmunovigilancia se ha descrito como un componente de un proceso más general de inmunoedición del cáncer, en el que se describen etapas como el equilibrio y escape donde se esculpen los tumores a partir del contacto y comunicación estrecha con las células inmunológicas del microambiente. El microambiente inmunotumoral es un ecosistema complejo que contiene células inmunitarias innatas y adaptativas que tienen efectos antitumorales y promotores de tumores. Conocer esta compleja red que participa en estos fenómenos nos permitirá conocer la plasticidad y las funciones de las células inmunitarias innatas en el Microambiente tumoral y su papel en la determinación de la inmunoterapia.



## **“Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia”**

**Dr. Qian Zhang**

Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases..  
The Rockefeller University

***Email: [qzhang02@rockefeller.edu](mailto:qzhang02@rockefeller.edu)***

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a rare and severe condition that follows benign COVID-19. We report autosomal recessive deficiencies of OAS1, OAS2, or RNASEL in five unrelated children with MIS-C. The cytosolic double-stranded RNA (dsRNA)-sensing OAS1 and OAS2 generate 2'-5'-linked oligoadenylates (2-5A) that activate the single-stranded RNA-degrading ribonuclease L (RNase L). Monocytic cell lines and primary myeloid cells with OAS1, OAS2, or RNase L deficiencies produce excessive amounts of inflammatory cytokines upon dsRNA or severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) stimulation. Exogenous 2-5A suppresses cytokine production in OAS1-deficient but not RNase L-deficient cells. Cytokine production in RNase L-deficient cells is impaired by MDA5 or RIG-I deficiency and abolished by mitochondrial antiviral-signaling protein (MAVS) deficiency. Recessive OAS-RNase L deficiencies in these patients unleash the production of SARS-CoV-2-triggered, MAVS-mediated inflammatory cytokines by mononuclear phagocytes, thereby underlying MIS-C.

<https://jornadasbiologicas.uaz.edu.mx>

contacto:

-[jornadasbiologicas@uaz.edu.mx](mailto:jornadasbiologicas@uaz.edu.mx)

-[inmunologia@uaz.edu.mx](mailto:inmunologia@uaz.edu.mx)

