

Pulmonary BCG induces lung-resident macrophage activation and confers long-term protection against tuberculosis

Elena Mata^{1,2}, Raquel Tarancon^{1,2}, Claudia Guerrero^{1,2}, Eduardo Moreo^{1,2}, Flavie Moreau³, Santiago Uranga^{1,2}, Ana Belen Gomez^{1,2}, Dessislava Marinova^{1,2}, Miriam Domenech^{2,4}, Fernando Gonzalez-Camacho^{2,4}, Marta Monzon⁵, Juan Badiola⁵, Jorge Dominguez-Andres⁶, Jose Yuste^{2,4}, Alberto Anel⁷, Antonio Peixoto⁵, Carlos Martin^{1,2,8}, Nacho Aguilo^{1,2}

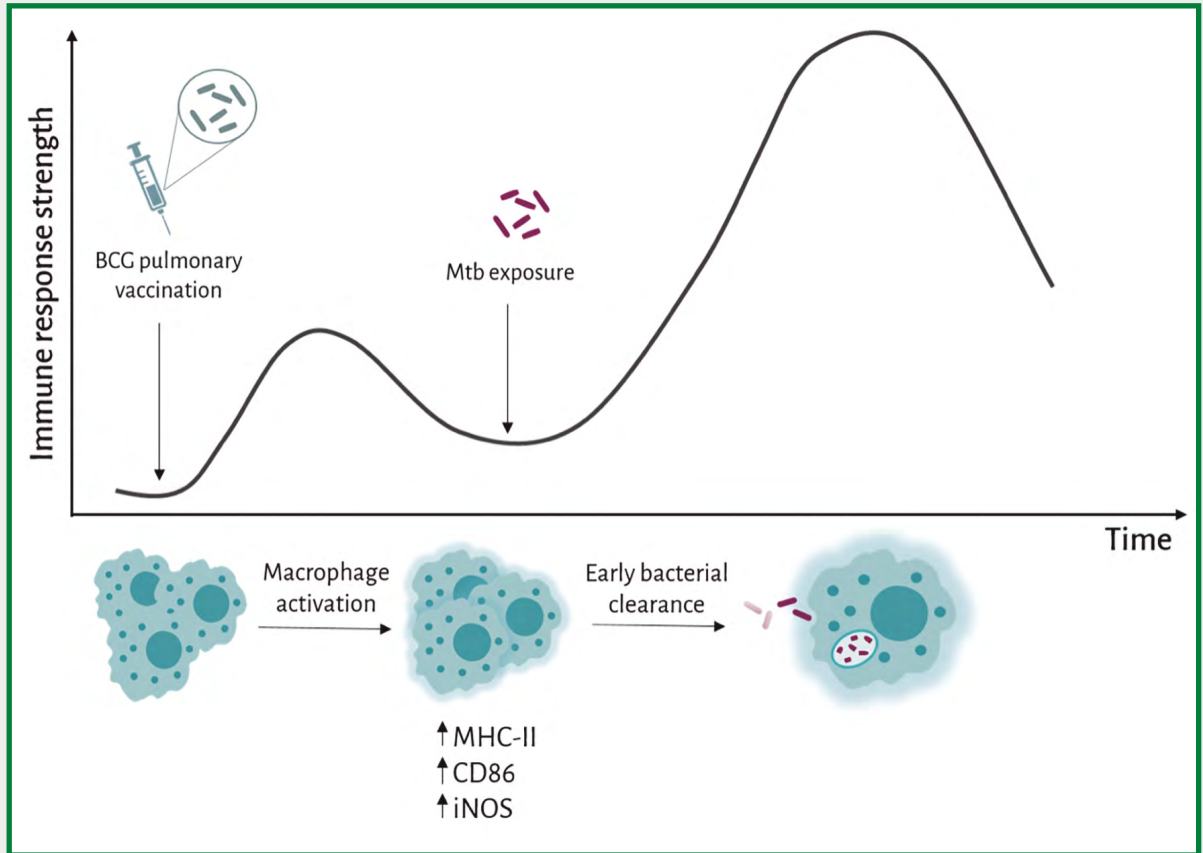
¹Grupo de Genética de Micobacterias, IIS Aragón, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Spain; ²CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ³Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS), Université de Toulouse, CNRS, UPS, Toulouse, France; ⁴Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁵Research Centre for Encephalopathies and Transmissible Emerging Diseases, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain; ⁶Department of Internal Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases (RCI), Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, Netherlands; ⁷Grupo Apoptosis, Inmunidad y Cáncer, IIS Aragón, Dpto. Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Fac. Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain; ⁸Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, ISS Aragón, Paseo, Isabel la Católica 1-3, 50009 Zaragoza, Spain.

DOI: 10.1126/sciimmunol.abc2934

El Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) es una vacuna viva atenuada ampliamente utilizada en la prevención de la infección con *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) en aquellas regiones donde la prevalencia es elevada. Sin embargo, la limitada eficacia de esta vacuna frente a la tuberculosis pulmonar, responsable de la transmisión en adultos, hace que el desarrollo de nuevas estrategias de vacunación efectivas se convierta en una necesidad urgente en la lucha contra la tuberculosis. En este contexto, el uso de rutas de vacunación alternativas ha cobrado un renovado interés durante los últimos años, siendo una de las más estudiadas la administración intrapulmonar, cuyo objetivo es mimetizar la vía natural de infección de *M. tuberculosis*.

En este trabajo, hemos estudiado las poblaciones celulares pulmonares infectadas por micobacterias virulentas (*Mtb*) y atenuadas (BCG) administradas por vía pulmonar en modelo de ratón. Mientras que *Mtb* presenta una fuerte tendencia a diseminarse desde los macrófagos alveolares (AMs) a otras poblaciones mieloides (principalmente neutrófilos y macrófagos intersticiales), BCG permanece principalmente en los AMs, lo cual favorece su activación. Estos macrófagos preactivados son altamente eficientes en contener la infección por *Mtb* tras una exposición al patógeno. Además, hemos demostrado que la vacunación pulmonar con BCG es capaz de proteger contra un desafío letal de *Streptococcus pneumoniae*, lo cual sugiere que la activación innata inducida por BCG puede proporcionar protección inespecífica frente a diferentes patógenos respiratorios. Los macrófagos alveolares permanecen activados a largo plazo tras la vacunación, manteniendo su activación una vez que la vacuna ha sido eliminada del pulmón y reaccionando de forma rápida y eficiente ante una exposición posterior a *Mtb*.

En conjunto, nuestro estudio sugiere que la administración pulmonar de BCG es capaz de inducir una respuesta innata entrenada con rasgos de memoria en los AMs, constituyendo un nuevo potencial mecanismo de protección asociado a la vacunación respiratoria con BCG.



Por ELENA MATA Y NACHO AGUILÓ

