
Anales

de la Fundación

Alberto J. Roemmers

Volumen XXX

Libro de edición Argentina

Es propiedad
Derechos reservados.
© 2019, por la Fundación
Alberto J. Roemmers.
Buenos Aires, Argentina.
Queda hecho el depósito
que marca la ley 11.723

Impreso en la Argentina
Printed in Argentina
Libro de distribución gratuita
Prohibida su venta

Editado e impreso por
Ediciones Médicas del Sur S.R.L.
Junín 917 2º D - C.A.B.A.
ediciones@prensamedica.com.ar

ÍNDICE

SUBSIDIOS 2015-2017

- LA IL-10 PARTICIPA EN LA EXPANSIÓN Y ACTIVACIÓN
FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS T CD8+ DURANTE LA INFECCIÓN
EXPERIMENTAL AGUDA CON TRYPANOSOMA CRUZI
C. D. Alba Soto, A. M. Pino-Martínez, C. G. Miranda, E. I. Batalla,
S. M. González-Cappa 21
- ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO EN LAS CÉLULAS
DENDRÍTICAS COMO MEDIADORES ESENCIALES PARA LA
RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA EN LA TUBERCULOSIS
M. Alemán 34
- MODULACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN LA BRUCELOSIS
HUMANA. ANÁLISIS DE POSIBLES BLANCOS TERAPÉUTICOS
P. C. Arriola Benítez, D. Rey Serantes, C. Herrmann, A. Pesce
Viglietti, S. Vanzulli, G. Giambartolomei, D. Comerci, M. V. Delpino 45
- CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE MUTACIONES
HETEROCIGOTAS IDENTIFICADAS EN EL GEN DEL RECEPTOR
DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA EN NIÑOS CON
TALLA BAJA IDIOPÁTICA
M. G. Ballerini 55
- LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA: IMPLICANCIA
DEL PARÁSITO EN LA FALLA TERAPÉUTICA
A. Barrio, G. González Prieto, N. Martínez, J. Sajama, M. Mora,
F. Ramos, S. Monroig, J. Becker, E. Tapia, O. Sánchez Negrette,
Y. Hashiguchi 64
- RELACIÓN ENTRE EL DESARROLLO DEL CARCINOMA
EPITELIAL DE OVARIO (CEO) Y LA ENDOMETRIOSIS (EDT):
ENTENDIENDO LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS PARA
ACTUAR EN SU PREVENCIÓN
J. I. Bastón 71

ROL DE LAS GALECTINAS Y HLA-A EN LA PATOGÉNESIS DE LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS LINFOTRÓPICO HUMANO TIPO 1 (HTLV-1) C. A. Berini, M. Biglione	75
EFEECTO DE LA ENDOMETRIOSIS SOBRE LA ESTEROIDOGÉNESIS OVÁRICA Y SUS IMPLICANCIAS PARA LA INFERTILIDAD ASOCIADA A ESTA ENFERMEDAD M. Bilotas, T. Bengochea	89
CONTROL BIOLÓGICO POR BACTERIÓFAGOS DE LA BACTERIA PATÓGENA TRANSMITIDA POR ALIMENTOS, LISTERIA MONOCYTOGENES, EN SUPERFICIES Y ALIMENTOS M. D. Blanco Fernández, M. E. Barrios, R. V. Cammarata, C. Torres, V. A. Mbayed.	95
INMUNO-REGULACIÓN MEDIADA POR RECEPTORES TAM Y UNA NUEVA PROSPECTIVA PARA LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES E. A. Carrera Silva	100
ESTUDIO DEL ROL DEL ErbB-2 NUCLEAR EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO R. I. Cordo Russo, M. F. Chervo, V. A. Chiauuzzi, S. Madera, E. H. Charreau, P. V. Elizalde	107
CARACTERIZACIÓN BIOLÓGICA Y MOLECULAR DE VARIANTES DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANO (HIV) CON TROPISMO ALTERADO A. C. Culasso, G. H. García, F. A. Di Lello, R. H. Campos	116
REGULACIÓN DE LA MADURACIÓN DE MEGACARIOCITOS Y DE LA GENERACIÓN DE PLAQUETAS POR OXIDO NITRICO Y PROSTACICLINA. L. P. D'Atri	122
OPTIMIZACIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP) PARA SU APLICACIÓN EN MEDICINA REGENERATIVA. J. Etulain, M. Schattner	128

ESTUDIO DE LA PARTICIPACIÓN DE CICLINA A EN LA ADQUISICIÓN DE RESISTENCIA A LA TERAPIA ENDOCRINA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE CÁNCER DE MAMA V. T. Fabris	132
ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN BACTERIA-HUÉSPED EN ESTADIOS TEMPRANOS DE LA INFECCIÓN CON CEPAS ESCHERICHIA COLI ENTEROHEMORRÁGICO (EHEC) R. J. Fernández-Brando, M. P. Mejías, A. Bruballa	143
NICHO DE CÉLULAS MADRE ESPERMATOGONIALES Y SU REGULACIÓN M. B. Frungieri, S. P. Rossi, S. Windschüttl, M. E. Matzkin, V. Rey-Ares, C. Terradas, R. Ponzio, E. Puigdomenech, O. Levalle, R. S. Calandra, A. Mayerhofer	155
ROL DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS EN EVENTOS TEMPRANOS DE LA PROGRESIÓN TUMORAL MEDIANTE EL USO DE CULTIVOS TRIDIMENSIONALES L. Gargiulo	161
ROL DE LAS CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS EN EL DESARROLLO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA: SU MODULACIÓN POR NEUROTRANSMISORES S. Gori, M. Vermeulen, G. Salamone	168
EVALUACIÓN <i>IN VITRO</i> DEL EFECTO PROTECTOR DE LA LECHE FERMENTADA CON GRÁNULOS DE KÉFIR SOBRE EL ESMALTE DENTAL K. E. Koch	180
CÁNCER DE OVARIO: ROL DE LOS CANALES IÓNICOS TASK1 Y TASK3 COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA P. Kunda, C. Acosta, N. Lujera, M. Masner	193
IMPACTO DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN LA RESPUESTA INNATA DEL EPITELIO PULMONAR HUMANO D. Kviatcovsky	204

EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES ADYUVANTES DE FRACCIONES CELULARES DE BACTERIAS INMUNOBIÓTICAS PARA EL DISEÑO DE NUEVAS FORMULACIONES VACUNALES CONTRA STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE. J. E. Laiño, Y. Kolling, M. G. Agüero, J. Villena	207
ROL DEL FGF2 EN EL CRECIMIENTO, INVASIÓN Y METÁSTASIS EN UN MODELO DE CÁNCER DE MAMA HUMANO C. Lamb, A. Sahores, V. Figueroa, C. Fuentes, C. Lanari	219
DISEÑO Y DESARROLLO DE UN NANOVEHÍCULO DIRIGIDO PARA EL TRANSPORTE DE ARN DE INTERFERENCIA PARA SU APLICACIÓN COMO ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER R. Lloyd, L. Policastro	229
EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ÁCIDO ALL- TRANS RETINOICO (ATRA) EN UN MODELO MURINO DE INMUNOSUPRESIÓN INDUCIDA POR LIPOPOLISACÁRIDO BACTERIANO D. Martire Greco	241
PARTICIPACIÓN DE CANALES BKCA EN LA REGULACIÓN DEL ESTADO OXIDATIVO DE MACRÓFAGOS. POSIBLES IMPLICANCIAS EN LA INFERTILIDAD MASCULINA M. E. Matzkin	251
CÉLULAS MADRE AMNIÓTICAS EPITELIALES: DIFERENCIACIÓN HEPÁTICA, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN EXPERIMENTAL DE SUS PROPIEDADES ANTITUMORALES J. Maymó	260
ESTUDIO DE LOS MECANISMOS Y COMPONENTES DE BRUCELLA ABORTUS INVOLUCRADOS EN LA DISMINUCIÓN DE MHC-I Y LA RESPUESTA T CD8+ CITOTÓXICA M. A. Milillo, L. N. Velásquez, A. Trotta, M. V. Delpino, G. H. Giambartolomei, P. Barrionuevo	269

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ÁCIDO ALL-TRANS RETINOICO (ATRA) EN UN MODELO MURINO DE INMUNOSUPRESIÓN INDUCIDA POR LIPOPOLISACÁRIDO BACTERIANO.

Martire Greco Daiana

Instituto de Medicina Experimental. IMEX-CONICET. Academia Nacional de Medicina.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La exposición a lipopolisacáridos (LPS), el principal componente de la membrana de bacterias Gram-negativas, ha sido considerada la fase inicial y una de las causas de la inmunosupresión frecuentemente observada en la sepsis tardía. Las infecciones secundarias que se desarrollan debido a la inmunosupresión post-sepsis son una causa importante de muerte en pacientes sépticos. Se sabe que la vitamina A (retinol) desempeña un papel esencial en el sistema inmunológico y puede ser importante para el funcionamiento óptimo del sistema inmune innato y adaptativo [1]. La mayoría de los efectos de la vitamina A están mediados por el ácido all-*trans* retinoico (ATRA). Por otra parte, los ensayos clínicos han demostrado que el suplemento con vitamina A reduce la morbilidad y la mortalidad por diversas enfermedades infecciosas [2], y numerosos estudios en modelos animales han confirmado la capacidad de la vitamina A para prevenir las infecciones y fortalecer el sistema inmunológico.

RESULTADOS

El tratamiento ATRA oral a ratones IS no afecta a la respuesta a LPS: Se estudió la capacidad del ATRA de modificar la producción de TNF- α sistémico e IL-10 después de la inoculación de una dosis letal de LPS. Como se muestra en la **Figura 1 B y C**, los grupos Control y ATRA sólo mostraron aumentos significativos en sus niveles sistémicos de TNF- α e IL-10 a 1,5 h. después de la administración de LPS y 24 h. más tarde los animales se los encontró moribundos (luego, se sometieron a eutanasia). Sin embargo, y como se esperaba, en el grupo inmunosuprimido (IS) no se observó un

aumento de sus niveles de citoquinas y los ratones sobrevivieron a la inoculación letal de LPS. La respuesta a LPS en el grupo de ratones IS que recibieron ATRA oral (IS+A) fue similar a los observados en los ratones IS. Estos resultados indican que la tolerancia a LPS, en términos de supervivencia y producción de citoquinas sistémica, no se ve afectada por la administración de ATRA.

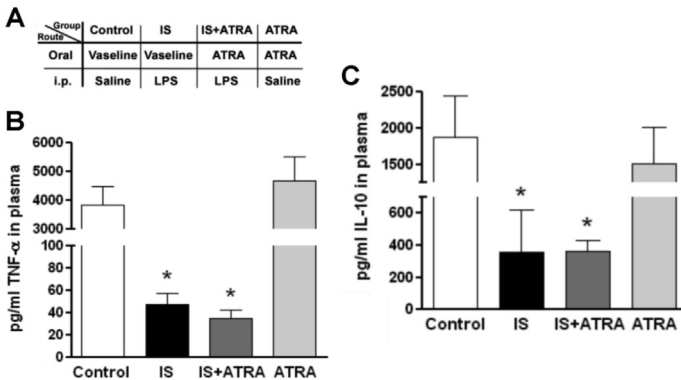


Figura 1. Producción sistémica de TNF- α e IL-10. A- Los grupos experimentales utilizados. B-TNF- α y C-IL-10 en plasma 1,5 h después de una dosis letal de inoculación con LPS (200 μ g). Los resultados se expresan como la media \pm SE. N = 12 por grupo, * p < 0,05 frente a Control.

La administración de ATRA oral mejora la eliminación de bacterias

A continuación estudiamos los efectos de la administración de ATRA oral en la respuesta a una infección bacteriana local. Para este propósito, en estos experimentos los ratones IS recibieron LPS mediante inoculaciones e.v. a fin de evitar la migración inducida por LPS de PMN al peritoneo antes de la exposición bacteriana. Nuestros propios resultados, y los descriptos por otros, demostraron que la respuesta a LPS es idéntica cuando se inyecta e.v. o por vía intraperitoneal (i.p.). A continuación, los ratones se inocularon con una suspensión polimicrobiana de bacterias intestinales aeróbicas, y después de 4 h las bacterias restantes se determinaron en lavados peritoneales. Como se muestra en la **Figura 2A**, los ratones IS mostraron un aumento en el número de CFU luego de realizar lavados peritoneales y esto fue revertido

por el tratamiento ATRA. Esta reversión fue acompañada por un aumento en el número de PMN que migraron al sitio de la exposición bacteriana (**Figura 2B**). Además, el estado de activación de PMN del grupo IS + ATRA fue mayor en comparación con los ratones IS, determinado por los niveles de expresión de CD11b (media de intensidad de fluorescencia IMF, **figura 2C**). La diferencia en la eliminación de bacterias entre el grupo IS y el IS+ ATRA no se observó relacionada con una inducción selectiva de citoquinas en el peritoneo, ya que tanto los niveles de TNF- α como de IL-10 después del estímulo bacteriano fueron similares en ambos grupos (**Figura 2D y 2E**). En este

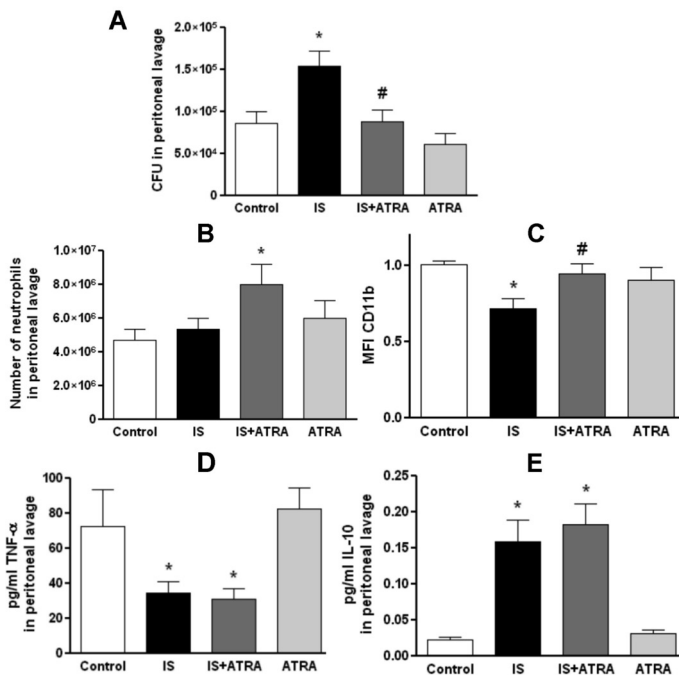


Figura 2. La eliminación de las bacterias se moduló por la administración oral de ATRA en ratones IS. A- La eliminación bacteriana se determinó mediante la inoculación de bacterias en el peritoneo y la medición del CFU. B- Los neutrófilos Gr-1 + CD11b + en lavados peritoneales se determinaron por citometría de flujo. C- Intensidad media relativa de fluorescencia (IMF) de CD11b dentro de la población Gr-1 + CD11b +. D- TNF- α y E- IL-10 en lavados peritoneales. Los resultados se expresan como la media \pm SE. N = 24 por grupo, * p < 0,05 frente a Control; # p < 0,05 vs IS.

sentido, una respuesta anti-inflamatoria predominó en los grupos IS e IS + ATRA en comparación con el grupo Control y ATRA solo, evidenciado por bajos niveles de TNF- α e IL-10.

El tratamiento con ATRA oral no modula la supervivencia de la población de MDSC ni la proliferación de células T

Por lo tanto, en este trabajo se midió la proliferación de células T *in vitro* utilizando Concanavalina A como un estímulo específico T en células en bazo. Se encontró que la proliferación T se redujo en los ratones IS en comparación con los ratones del grupo Control, y este efecto fue dependiente de las MDSC, debido a que la eliminación de las MDSC utilizando un anticuerpo específico anti-Gr-1 con perlas magnéticas, fue capaz de revertir la proliferación a niveles del grupo Control (**Figura 3A**). La administración simultánea de ATRA oral a ratones IS no pudo revertir la inhibición de la proliferación de células T (**Figura 3A**). Consistentemente con estos resultados, se aumentó el número absoluto de MDSC (Gr-1 + CD11b +) en el bazo de los ratones IS y se observó que la administración de ATRA oral no alteró este número (**Figura 3B**). Dado que este valor aumentado puede no implicar que las MDSC estén todas activas o vivas, medimos la apoptosis de las MDSC (AnV+ Gr-1+ CD11b+). Encontramos una disminución en el porcentaje de apoptosis (**Figura 3C**), y recíprocamente un mayor número de MDSC vivas (Gr-1 + CD11b +), tanto para el grupo IS e IS+ATRA (**Figuras 3D**).

Administración del ATRA intraperitoneal

Dado que muchas veces la vía oral puede no ser la más adecuada para observar la modulación de los parámetros inmunológicos en el bazo, decidimos cambiar la vía de administración a la vía intraperitoneal (i.p.). Al igual que en los experimentos de la eliminación de bacterias, y para evitar cualquier posible interacción entre ATRA y LPS se inoculó al LPS por vía intravenosa.

A continuación, se estudiaron los efectos de la administración i.p. del ATRA en diferentes parámetros esplénicos. Como se muestra en la **Figura 4B**, la proliferación de linfocitos T se redujo en los ratones IS, pero el tratamiento con ATRA a los ratones IS revirtió casi completamente este efecto. La inoculación de ATRA sólo no causó alteraciones en la proliferación de

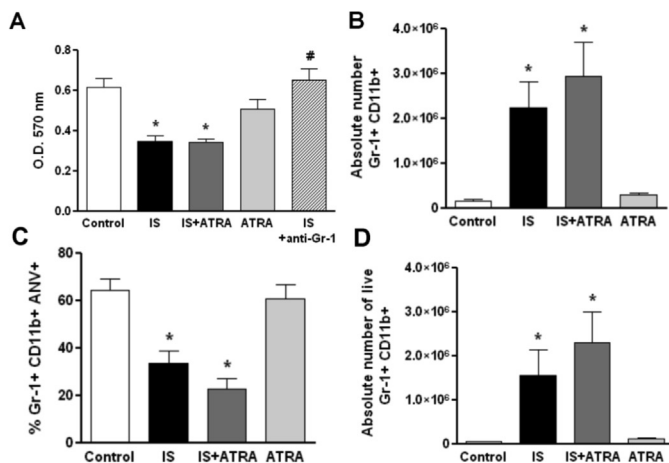


Figura 3. Efectos de ATRA oral sobre la modulación MDSC y proliferación de células T en el bazo de ratones IS. A - Proliferación de células T. B- Número absoluto de Gr-1 + CD11b + MDSC. C- Porcentaje de células apoptóticas (ANV +) Gr-1 + CD11b +. D- Número absoluto de células vivas (ANV-) Gr-1 + CD11b +. Los resultados se expresan como la media \pm SE. A y B n = 24 por grupo, C y D n = 12 por grupo. * P < 0,05 frente a Control, # p < 0,05 frente a IS.

linfocitos T del bazo. Por otra parte, los ratones IS mostraron un aumento del número de MDSC, que fue completamente revertido por la administración de ATRA (**Figura 4C**). Cuando analizamos las diferentes subpoblaciones de linfocitos, se encontró que el número de células B CD19 + fue mayor y las células CD4 + y CD8 + fueron más bajas en los ratones IS comparado con el grupo Control. Aunque la administración i.p. del ATRA a ratones IS logró restaurar el número de células CD19 +, pero no causó ningún efecto sobre los linfocitos CD4 + ó CD8 + (**Figura 4D**).

El examen histológico del bazo

La **figura 5** muestra la histología del bazo de ratones de todos los grupos experimentales. En los bazos de ratones del grupo Control, la pulpa blanca mostró las vainas linfoides periarteriolares (PALS), los folículos y las zonas marginales normales. En la pulpa roja cordones esplénicos normales y senos

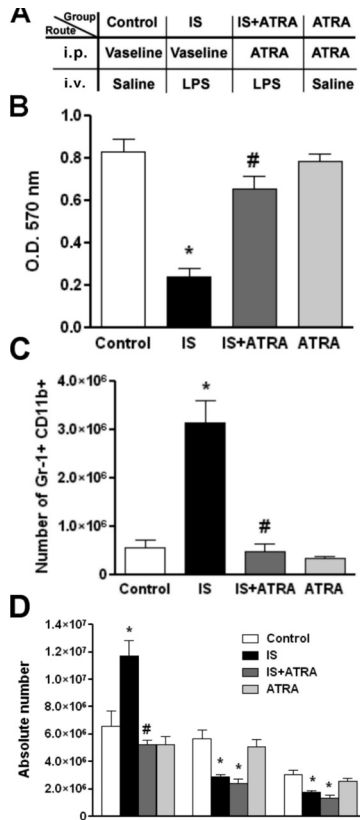


Figura 4. Efectos de ATRA oral sobre la modulación MDSC y proliferación de células T en el bazo de ratones IS. A - Proliferación de células T. B- Número absoluto de Gr-1 + CD11b + MDSC. C- Porcentaje de células apoptóticas (AnV +) Gr-1 + CD11b +. D- Número absoluto de células vivas (AnV-) Gr-1 + CD11b +. Los resultados se expresan como la media \pm SE. A y B n = 24 por grupo, C y D n = 12 por grupo. * P < 0,05 frente a Control, # p < 0,05 frente a IS.

venosos (**Figura 5A**). En los ratones IS, las estructuras de pulpa blanca se observaron más pequeñas y con forma irregular; esta contracción se debió principalmente a la reducción de las poblaciones de linfocitos en los PALS exteriores, el foliculo y la zona marginal. La pulpa roja se observó relativamente agrandada, debida a la disminución de todos los componentes celulares de pulpa blanca (**Figura 5B**). El bazo de los IS animales tratados con ATRA mostraron una histología parcialmente restaurada e irregular (**Figura**

ra 5C). Las estructuras de pulpa blanca reanudaron su tamaño y forma de manera irregular; algunos de los animales mostraron poblaciones de células completas y normales, mientras que otros mostraron una población de células incompleta, sobre todo, la zona marginal. La pulpa roja fue restablecida y la relación pulpa blanca / roja fue parcialmente restaurado. El bazo de animales tratados sólo con ATRA fueron similares a los del grupo Control.

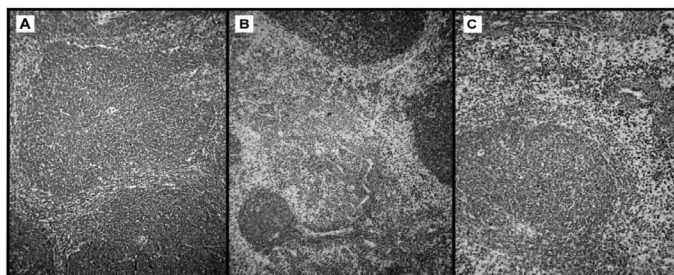


Figura 5. Examen histológico del bazo de los diferentes grupos (coloración con hematoxilina y eosina, x 100). A- Control. B- IS. C - IS + ATRA i.p.

CONCLUSIÓN

En este estudio se inocularon ratones con dosis diarias crecientes de LPS como un modelo que imita la fase inmunosupresora que puede desarrollarse después de la sepsis, y se exploró la capacidad de ATRA para mejorar la inmunocompetencia en estos animales. Se encontró que la administración oral de ATRA a ratones IS mejoró la eliminación de bacterias, pero no tuvo ningún efecto en la modulación del estado de tolerancia a LPS (en términos de supervivencia o inducción de citoquinas) o la proliferación de células T suprimida en el bazo, Con un mayor número de MDSC *in vivo*. Esto fue en contraste con nuestros resultados anteriores en los ganglios linfáticos utilizando el mismo modelo y el protocolo experimental, donde encontramos que ATRA moduló la supervivencia de MDSC y restableció la proliferación de células T [3].

Creemos que las diferencias en la respuesta de las células de órganos linfoides son un resultado interesante *per se*, dado que una comparación de las respuestas de las células de varios compartimentos debería ser necesarios para estudiar un fenómeno particular. La falta de modulación de las poblacio-

nes de bazo no invalida el hecho de que un fármaco puede influir en la respuesta inmune en otros compartimentos. Por ejemplo, Krueger et al. han informado de que las células del bazo responden a baja concentración, mientras que las células de los ganglios linfáticos responden a altas concentraciones de antígenos asociados a tumores [4]. En conjunto, estos datos reflejan diferencias en el ambiente entre el ganglio linfático y el bazo, especialmente teniendo en cuenta que, en contraste con los seres humanos, el bazo de ratones adultos es un órgano hematopoyético. La hematopoyesis se activa en respuesta al LPS [5-7], hipótesis de que los factores relacionados con la diferenciación y/o proliferación de precursores pueden influir en la respuesta inmune en el bazo, y por lo tanto, el efecto de ATRA en estas condiciones puede ser enmascarado por la efecto de LPS. Por lo tanto, creemos que es importante estudiar los parámetros que implican una respuesta global coordinada a un grupo de células, en lugar de una célula aislada o incluso órgano, al evaluar los efectos de un fármaco o interpretar la eficacia de un tratamiento. En este sentido, hemos demostrado previamente que la administración de ATRA a los ratones IS fue capaz de modular la respuesta inmune humoral primaria [3], y en este trabajo se encontró que también fue capaz de mejorar la eliminación de un reto local bacteriana. Esta última cuestión se asoció con un mayor número de PMN migrando al peritoneo y la restauración de la expresión de CD11b, de acuerdo con los resultados publicados por Minet-Quinard et al., quien informó de que el ácido retinoico indujo un aumento tanto en la migración espontánea y expresión en la superficie celular de CD11b en PMN humanos [8].

El ATRA se administra a los pacientes leucémicos por vía oral, siendo esta vía considerada la más económica disponible, la más fácil de usar y la más segura. Además, la absorción de un fármaco a través del intestino puede variar entre los individuos y como ATRA es, de hecho, metabolizado en el hígado, esto podría reducir la cantidad de ATRA efectivamente entregado a los tejidos. Teniendo en cuenta estas consideraciones, otra explicación de la falta de modulación de las poblaciones / funciones de las células del bazo del IS por ATRA, podría ser que gran parte de la concentración de ATRA se pierde por la vía utilizada. Por lo tanto, se realizó otro protocolo en el que se administró ATRA i.p. Utilizando esta vía, se evidenciaron claros efectos histológicos y funcionales en el bazo, observando una disminución en el recuento de células totales y números de MDSC, junto con una restauración de la proliferación de células T. Por lo tanto, la administración oral de ATRA puede no ser la mejor vía para observar los efectos en el bazo..

La importancia de ATRA como potencial suplemento terapéutico en

sepsis tardías se apoya en los hallazgos observados en pacientes sépticos. Reducción de los niveles de retinol se han observado en el suero de pacientes críticos con sepsis o shock séptico [9, 10]. En otro estudio, Neves et al. observó una fuerte correlación entre los bajos niveles séricos de retinol y mayor pérdida urinaria de este nutriente en los individuos con infecciones [11]. Por lo tanto, una hipótesis posible es que la sepsis aumenta la utilización orgánica de la vitamina A, causando así una disminución de los niveles séricos de retinol, lo que promovería el agotamiento de las reservas hepáticas de este micronutriente contribuyendo a más susceptibilidad a las infecciones secundarias y a una inmunosupresión post-sepsis generando un ciclo de “infección, deficiencia inmunitaria, infección”. Por lo tanto, la administración de ATRA puede restaurar la deficiencia de vitamina A y mejorar el estado inmunológico en estos pacientes.

En resumen, los resultados aquí presentados junto con la evidencia de la deficiencia de vitamina A en pacientes sépticos presentan al ATRA como un potencial tratamiento beneficioso para mejorar la respuesta inmune previniendo infecciones oportunistas en la inmunosupresión por sepsis tardías.

REFERENCIAS

1. Rumore, M.M. (1993) Vitamin A as an immunomodulating agent. *Clin. Pharm.* 12, 506-514
2. Semba, R.D. (1999) Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proc Nutr Soc.* 58, 719-727.
3. Martire-Greco, D., Landoni, V.I., Chiarella, P., Rodriguez-Rodrigues, N., Schierloh, P., Rearte, B., Isturiz, M.A., Fernandez, G.C. (2014) all-trans-retinoic acid improves immunocompetence in a murine model of lipopolysaccharide-induced immunosuppression. *Clin. Sci. (Lond).* 126, 355-365
4. Krueger, J.G., Segal, R.A., Moyer, R.C. (1977) Differences in the responsiveness of splenic, lymph node, and peripheral blood lymphoid cells to tumor membrane extracts. *Cancer Res.* 37, 320-322
5. Apte, R.N., Galanos, C., Pluznik, D.H. (1976) Lipid A, the active part of bacterial endotoxins in inducing serum colony stimulating activity and proliferation of splenic granulocyte/macrophage progenitor cells. *J. Cell. Physiol.* 87, 71-78.
6. Apte, R.N., Hertogs, C.F., Pluznik, D.H. (1977) Regulation of lipopolysaccharide-induced granulopoiesis and macrophage formation by spleen cells. I. Relationship between colony-stimulating factor release and lymphocyte activation in vitro. *J. Immunol.* 118, 1435-1440.
7. Boettcher, S., Ziegler, P., Schmid, M.A., Takizawa, H., van Rooijen, N., Kopf, M., Heikenwalder, M., Manz, M.G. (2012) Cutting edge: LPS-induced emergency

- myelopoiesis depends on TLR4-expressing nonhematopoietic cells. *J. Immunol.* 188, 5824-5828.
8. Minet-Quinard, R., Farges, M.C., Thivat, E., Deleine, C., Mayot, G., Brtko, J., Ribalta, J., Winkhofer-Roob, B., Rock, E., Vasson, M.P. (2010) Neutrophils are immune cells preferentially targeted by retinoic acid in elderly subjects. *Immun. Ageing.* 7, 10.
 9. Ribeiro Nogueira, C., Ramalho, A., Lameu, E., Da Silva Franca, C.A., David, C., Accioly, E. (2009) Serum concentrations of vitamin A and oxidative stress in critically ill patients with sepsis. *Nutr. Hosp.* 24, 312-317.
 10. Goode, H.F., Cowley, H.C., Walker, B.E., Howdle, P.D., Webster, N.R. (1995) Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med.* 23, 646-651.
 11. Neves, F.F., Vannucchi, H., Jordao, A.A., Jr., Figueiredo, J.F. (2006) Recommended dose for repair of serum vitamin A levels in patients with HIV infection/AIDS may be insufficient because of high urinary losses. *Nutrition.* 22, 483-489

SUMMARY

Our objective was to determine the effects of all trans-Retinoic Acid (ATRA) on the spleen of LPS-immunosuppressed mice. Oral doses of ATRA increased bacterial clearance and ATRA i.p. doses increased T cell proliferation and decreased the number of MDSC. ATRA improved the innate immune response depending on the route of administration.