

---

# **ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

---



Recibido: 10/07/2023

Aceptado: 12/09/2023

Publicado: 15/12/2023

<sup>1</sup> Estudiante de Microbiología, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla. <https://orcid.org/0009-0009-2311-8339>. [julian.rodriguez@unisimon.edu.co](mailto:julian.rodriguez@unisimon.edu.co).

<sup>2</sup> Investigadora en Centro de Investigación en Ciencias de la Vida (CICV), Universidad Simón Bolívar, Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0001-5962-3841>. [shalon1520@hotmail.es](mailto:shalon1520@hotmail.es).

<sup>3</sup> Docente JLC de Medicina, Universidad Libre Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0003-0047-4073>. [aracely.garcia@unilibre.edu.co](mailto:aracely.garcia@unilibre.edu.co).

<sup>4</sup> Estudiante de Medicina, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0003-4816-7208>. [maria.palma1@unisimon.edu.co](mailto:maria.palma1@unisimon.edu.co).

<sup>5</sup> Estudiante de Microbiología, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla. <https://orcid.org/0009-0001-9463-0016>. [fredy.torres@unisimon.edu.co](mailto:fredy.torres@unisimon.edu.co).

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.2.11541>

# Dectin 1a orquesta respuestas complejas en linajes inmunocompetentes: hacia $\beta$ -Glucanos de origen fúngico

## Dectin 1a Orchestrates Complex Responses in Immunocompetent Lineages: Towards $\beta$ -Glucans of Fungal Origin

Julián David Rodríguez Tapia<sup>1</sup>, Yurina De Moya Hernández<sup>2</sup>, Aracely García Cuan<sup>3</sup>, María Fernanda Palma Camargo<sup>4</sup>, Freddy José Torres Cantillo<sup>5</sup>

### Resumen

En hongos, los  $\beta$ -Glucanos (bG), compuestos por glucosa, desempeñan diversas funciones como componentes de matrices extracelulares y reservas de energía. El interés por su estudio se debe a sus propiedades inmunomoduladoras y antitumorales. La presente revisión presenta, en las interacciones moleculares detrás de estos efectos que aún se comprenden de manera limitada, por lo que existe un vacío de conocimiento relacionado con sus mecanismos y los efectos en seres humanos. Un aspecto relevante encontrado mediante la exploración de la literatura es la dinámica ligando-receptor entre  $\beta$ -Glucanos (bG) y Receptores de Patrones Moleculares (PRRs) clave en su reconocimiento, como Dectin1 y el Receptor de Complemento de Membrana Tipo 3 (CR3), por separado y en conjunto. Así, se demostró que bG, Dectin1 y CR3 orquestan una respuesta inmunológica celular. Es fundamental reconocer la necesidad de un estándar de control de peso molecular específico y mayor investigación sobre receptores de  $\beta$ -glucano, como CR3.

**Palabras clave:** betaglucano, hongos, levaduras, inmunidad innata, receptores, Dectin1.

### Abstract

In fungi,  $\beta$ -Glucans (bG), composed of glucose, perform various functions, such as components of extracellular matrices and energy reserves. The interest in its study is due to its immunomodulatory and antitumor properties. The present review comprehensively presents the molecular interactions behind these effects that are still limitedly understood, so there is a knowledge gap related to their mechanisms and effects in humans. A relevant aspect found through the non-systematic exploration of the literature is the ligand-receptor dynamics between:  $\beta$ -Glucans (bG) and molecular pattern receptors (PRRs) key in their recognition, such as Dectin1 and the membrane-type complement receptor. 3 (CR3), separately and together. Thus, bG, Dectin1 and CR3 were shown to orchestrate a cellular immune response. It is essential to recognize the need for: a specific molecular weight monitoring standard and further research on  $\beta$ -glucan receptors, such as CR3.

**Keywords:** betaglucan, fungi, yeast, innate immunity, receptors, Dectin1.

Open Acces



## Introducción

Los glucanos son una familia de moléculas ampliamente distribuidas a lo largo de numerosos organismos multi y unicelulares, con una gran importancia a nivel estructural, dada la gran y variada cantidad de funciones que desempeñan. En hongos, estas funciones engloban formar parte de matrices extracelulares; constituir reservas de energía; componer porciones de la membrana celular; entre otros (1-4).

En años recientes ha habido un aumento considerable en el interés respecto a estas moléculas, principalmente debido a multitud de investigaciones que han descubierto y descrito su capacidad para estimular actividad inmune e inducir funciones antitumorales, a través de una serie de interacciones con células inmunocompetentes y epiteliales que abren un abanico de posibilidades en lo que respecta a terapias antitumorales, antialérgicas, tratamientos y profilaxis contra agentes infecciosos (5-8).

Estas capacidades dependen en gran medida del sistema inmune, que media las respuestas tras la exposición a agentes extraños. Sin embargo, la gran complejidad de las interacciones inmunes ante la presencia de un estimulante resulta en grandes vacíos en el conocimiento de los mecanismos moleculares asociados a su funcionamiento. Generalmente se ha aceptado que la activación inmune requiere de la interacción, sea directa o indirecta, entre el agente estimulante y la célula inmunocompetente innata/epitelial vía receptores ubicados en la membrana plasmática (9, 10). Esta interacción resulta en la producción y secreción de mediadores que terminan en la producción de una respuesta, sea esta inflamatoria, inmunomoduladora, o de tolerancia (11).

Dada la gran versatilidad de los Betaglucanos (bG), el cómo estas interacciones tienen lugar, así como las rutas intracelulares y las interacciones célula-célula derivadas de esta exposición aún son objeto de estudio. En consecuencia, la presente revisión tiene como propósito explorar la literatura a fin de recopilar los avances que han sido realizados respecto a las rutas, interacciones célula-célula, y efectos inmunes provocados por la estimulación derivada de la exposición a betaglucanos de origen fúngico.

## Generalidades bioquímicas del Betaglucano fúngico

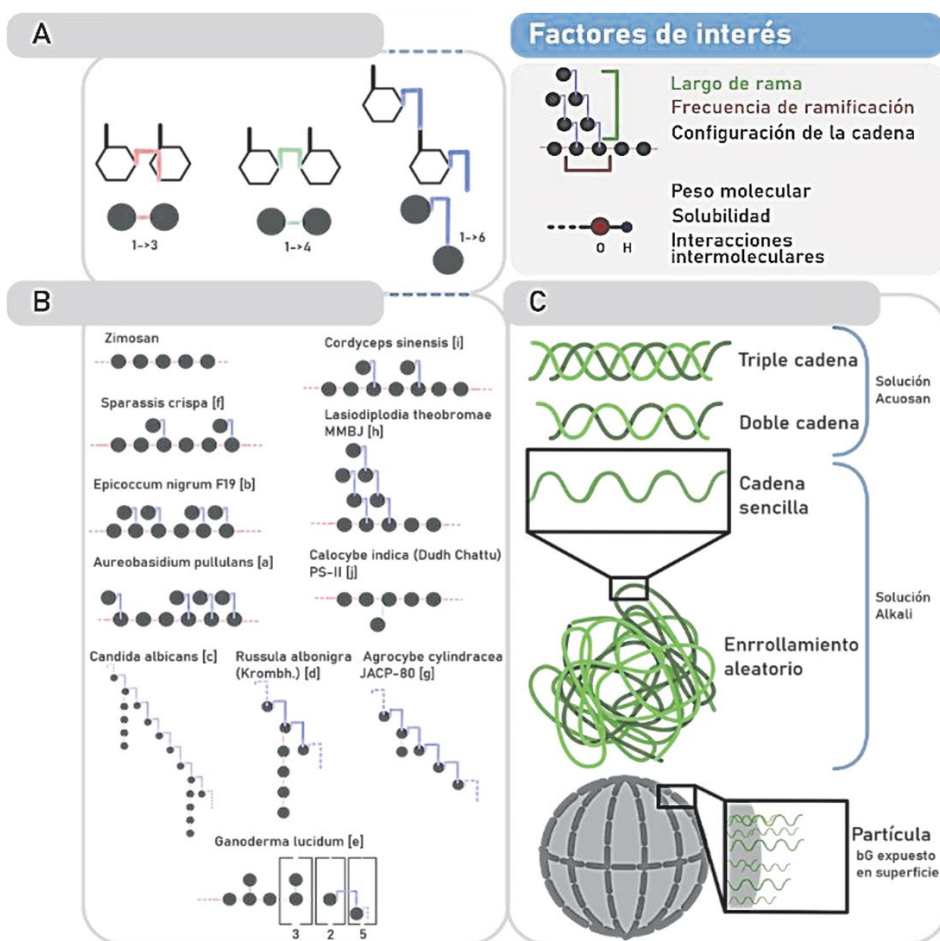
### ***El potencial inmunomodulador de los betaglucanos de origen fúngico está fuertemente ligado a sus propiedades fisicoquímicas***

Se considera glucano a todo aquel homopolisacárido de glucosa. Estos pueden estar enlazados en distintas configuraciones estructurales que permiten su clasificación. Por ejemplo, dependiendo de la orientación del enlace entre monómeros de glucosa del polisacárido, pueden encontrarse glucanos beta ( $\beta$ ), alfa ( $\alpha$ ), e incluso mixtos ( $\alpha\beta$ ) (12, 13).

Además, estos enlaces pueden ocurrir entre el carbono 1 y carbonos en distintas posiciones, formando una cadena principal a partir de la cual pueden derivarse ramificaciones. El ejemplo clásico yace en una de las estructuras más comunes y estudiadas en la pared celular de hongos y levaduras por igual: una cadena principal hecha de monómeros unidos por enlaces 1- $\rightarrow$ 3, y ramificaciones de frecuencia variable por enlaces 1- $\rightarrow$ 6. Estos bG son responsables de conferir flexibilidad y fuerza a la pared celular, mientras que también sirven de puntos de unión para otras moléculas (14).

El Zimosán, un lisado comercial extraído de la pared celular de *Saccharomyces cerevisiae*, posee esta estructura, junto con otros componentes. Debido a su ubicua distribución entre hongos, los 1,3/1,6 bG han sido objeto de intenso estudio, principalmente por las interacciones inmunológicas que median y los mecanismos de patógenos fúngicos que los aprovechan para evadir la respuesta inmune (15, 16).

Por otra parte, otras uniones también son posibles: en hongos se han reportado glucanos compuestos por cadenas principales hechas de glucosas unidas por cadenas lineales de 1,3, así como de mezclas entre enlaces 1,3/1,6, 1,4/1,6 e incluso mezclas que incluyen múltiples de ellos, que además pueden ramificarse y formar cadenas secundarias generalmente ramificadas por 1,6, y en menor medida por distintas proporciones de enlaces 1→3, 1→4 y 1→6, con actividades biológicas radicalmente diferentes (Figura 1)( 5,17-20, 21).



**Figura 1.** A. Leyenda de simbología para enlaces. B. Unidad de polisacárido repetidas aisladas de varias fuentes. Se muestra sus diferencias en conformación estructural, así como la variedad de distintos orígenes biológicos (a, b, c, d, e, f, g, h, i, j.). C. Posibles conformaciones espaciales de bG dadas ciertas condiciones

Fuente: Elaboración propia.

En conjunto, las diferentes configuraciones de propiedades y proporción de los enlaces, frecuencia de ramificación, peso molecular y solubilidad (por mencionar algunos pocos) de los bG se juntan en una cadena conformada por una unidad de polisacárido repetida n número de veces, lo que permite la existencia de una variedad inmensa de moléculas cuyas dinámicas intermoleculares terminan afectando la región funcional responsable de la estimulación inmune, tal y como se discutirá brevemente (4, 22).

Por lo anterior, existen métodos de clasificación basados en las características fisicoquímicas de los bG, entre estos, destacan las clasificaciones i) según su comportamiento en soluciones acuosas, que permite clasificarlos como bG insolubles (Gcl) y bG solubles (GcS) (23); y ii) según su conformación espacial en solución, que permite verlos como: enrollamiento aleatorio, cadena de una sola, doble, triple hélice, agregados aleatorios y partículas completas (13, 21)(k).

Aunque las cadenas están originalmente unidas a la pared celular fúngica, estas pueden sufrir cambios de solubilidad directamente asociados al peso molecular, que puede variar tras la digestión de un bG de gran peso molecular i), mediada por enzimas/hidrólisis química, o ii) tras el procesamiento fagolisosomal o por especies reactivas de oxígeno (ROs) producidas por células inmunocompetentes (24, 26); las conformaciones en solución, por su parte, aparecen en su mayoría gracias a las interacciones intramoleculares entre grupos OH de los fragmentos de una sola cadena formados tras la ruptura, con excepción de las partículas completas (GcP), que se originan tras el procesamiento de levaduras en el laboratorio: si a estas se les remueve el contenido celular, es posible obtener una estructura tridimensional compuesta en su mayoría por bG (27-30).

## **Papel de bG en la activación e inmunomodulación del sistema inmune innato**

El sistema inmune es responsable de múltiples funciones, entre las que destacan primordialmente la defensa del organismo ante agentes microbianos externos, y la regulación de múltiples procesos biológicos (31). Para lograrlo, este sistema posee una gran variedad de mecanismos a su disposición mediados principalmente por células inmunocompetentes, proteínas del complemento, moléculas señalizadoras, y en menor grado, por células epiteliales, a través de receptores de patrones moleculares (PRRs), capaces de identificar patrones moleculares característicos de microorganismos de forma altamente específica, e iniciar cascadas de señalización inmune variadas que pueden incluir secreción de mediadores inflamatorios como las citocinas, la reprogramación celular, entre otros (32).

Los bG pueden actuar como patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMPs), capaces de estimular los PRRs e iniciar respuestas que varían dependiendo, por un lado, de la célula estimulada, y por otro, del tamaño, la concentración y de la naturaleza química del glucano en cuestión (1, 33, 34). Para los bG, la naturaleza de la unidad de polisacárido repetida, junto al peso molecular y la solubilidad, determinan el/los receptores con los cuales puede interactuar, así como el desarrollo y resolución de la estimulación resultante. Por otro lado, la dinámica del reconocimiento de bG es compleja e involucra múltiples receptores con papeles distintos según el contexto inmune en el que tiene lugar la interacción.

## Generalidades de la interacción *in vivo* entre levaduras y células inmunocompetentes mediadas por bG

En principio, *in vivo* los bG forman parte constitutiva de la membrana fúngica, por lo que normalmente no suelen estar expuestos dado que se encuentran cubiertos por una capa de manano y glicoproteínas. Por ello, su exposición y reconocimiento dependen de la perturbación o destrucción parcial de la célula fúngica (Figura 2)(34). Este fenómeno está profundamente relacionado con la fagocitosis, en el que intervienen una serie de mecanismos dependientes de receptores concretos, entre los que destacan el receptor CR3. Este es un  $\beta 2$  integrina compuesta por dos cadenas CD11b/CD19 que posee un dominio capaz de unirse a la opsonina inactivada C3b (iC3b), miembro del sistema complemento; y un dominio similar a leptina, que se ha visto capaz de interactuar directamente con bG (35, 7). Es expresado por células del sistema fagocítico mononuclear (monocitos, macrófagos, células dendríticas), y neutrófilos, con funciones ligeramente distintas de forma célula-dependiente (36-38).

En células del sistema fagocítico mononuclear, la fagocitosis de células fúngicas *in vivo* ocurre por vía CR3 dependiente mediada por iC3b, que se une de manera inespecífica a la pared celular y señala la presencia de un agente extraño. Los detalles de cómo ocurre este proceso han sido extensamente estudiados, por lo que no se explorarán aquí (39). Una vez engullida en el fagosoma, la célula inmunocompetente continúa la ruta de fagolisosoma, localizando en la membrana de este último a una gran gama de PRRs capaces de reconocer patrones moleculares asociados a una larga lista de patógenos a través de un fenómeno conocido como "clustering", por el cual múltiples receptores se colocan en la membrana plasmática y fagolisosomal separados por distancias de nanómetros, logrando así reconocer ligandos en conjunto. El cómo aún no ha sido dilucidado del todo, sin embargo, existe evidencia que sugiere que la colocalización es dependiente de balsas lipídicas, regiones en la membrana plasmática altamente dinámicas, ricas en esfingolípidos y colesterol, con abundancia de proteínas ancladas a glicosilfosfatidilinositol (40-44). Estas regiones permitirían la organización de los receptores tras su activación, logrando así la amplificación de la señal y con ella, la estimulación efectiva de la célula efectora.

En cualquier caso, cuando la célula fúngica se lisisa en el interior del fagolisosoma, su contenido celular entra en contacto con los PRRs que, al reconocer a su ligando específico, activan rutas de respuesta "*downstream*" capaces de modificar el comportamiento celular. Es en este punto cuando aparecen Dectin1 y los TLR, que, a pesar de expresarse también a nivel de membrana plasmática, en el fagolisosoma son responsables de dirigir el perfil de respuesta inmune.

Dectin1 pertenece a la familia de los receptores tipo II de Clectina expresados mayoritariamente en monocitos, macrófagos, células dendríticas (DC) y neutrófilos (4, 10). Este receptor posee dos isoformas originadas por "*splicing*" alternativo: Dectin1a y Dectin1b, que difieren en una estructura de cuello con sitio de glicosilación que está presente en Dectin1a y ausente en Dectin1b (32). El punto de glicosilación en la estructura de cuello de Dectin1a permite su localización a nivel de membrana, por lo que esta isoforma es la principal responsable de reconocer bG (42, 45). Ambas isoformas poseen una región intracelular hemiTAM, lo que implica que el receptor solo posee una región fosforilable y requiere dimerización para ser capaz de iniciar una cascada de señalización intracelular; sin embargo, evidencia experimental apunta a que la cascada de señalización asociada a este receptor se ve regulada a través de una colocalización mediada por el ligando (46).

En cualquier caso, este PRR reconoce glucanos con una estructura mínima de subunidad conformada por un oligosacárido de  $\beta$ -(1,3)-D-glucano que contiene una cadena principal con al menos siete subunidades de glucosa y al menos una cadena lateral unida a (1,6)- $\beta$  en el extremo no reductor que adquieren configuración espacial de triple hélice, debido a la formación de puentes de hidrógeno que estabilizan la interacción ligando-receptor, y regulan su respuesta a través de la interacción de su región intracelular con el mensajero downstream SYK y la subsecuente activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa b (NF $\kappa$ B) o el factor nuclear de células T activadas (NFAT) (22, 33, 46-48).

Los receptores Toll Like (TLR), por su parte, pertenecen a la familia de las glicoproteínas transmembrana de tipo I presentes tanto en la membrana plasmática como en los fagosomas, con gran importancia en las interacciones del sistema inmune innato y patógenos. Estos tienen una región intracelular que se une a My88, un señalizador downstream que clásicamente termina con la activación del factor de transcripción NF $\kappa$ B y con él, la producción de señalizadores inflamatorios.

Cada TLR tiene afinidad por un ligando concreto: Aquellos involucrados en "crosstalk" con Dectin1a son el TLR 2, responsable de reconocer multitud de ligandos asociados a patógenos, entre los que están los lipopéptidos glicolípidos y el zimosán; y el homodímero de TLR 4, responsable de reconocer lipopolisacáridos y endotoxinas bacterianas (crosstalk: unión simultánea o secuencial de múltiples receptores de la superficie celular a diferentes ligandos dando lugar a estimulación o supresión) (4, 49, 50).

A partir del reconocimiento de los ligandos por sus respectivos receptores en el fagolisosoma, la cascada señalizadora intracelular depende en gran medida de la célula fúngica y del linaje celular inmunocompetente involucrado en su reconocimiento.

Cuando se trata de bG, tanto *Saccharomyces cerevisiae*, como las partículas derivadas de su procesamiento en el laboratorio (ej., zimosán) a menudo son usadas como modelos de estudio de los mecanismos de interacción y el efecto biológico de la estimulación tanto *in vivo* como *in vitro*. Gracias a esto, ha sido posible estudiar el curso de la interacción inmune GcP-macrófago y levaduramacrófago.

En el primer caso, tal y como se mencionó con anterioridad, Dectin1a se puede localizar a nivel de membrana plasmática. Aunque existen discrepancias, múltiples investigaciones han reportado la capacidad de Dectin1a para iniciar respuestas independientes de otros receptores, e incluso de su propia internalización.

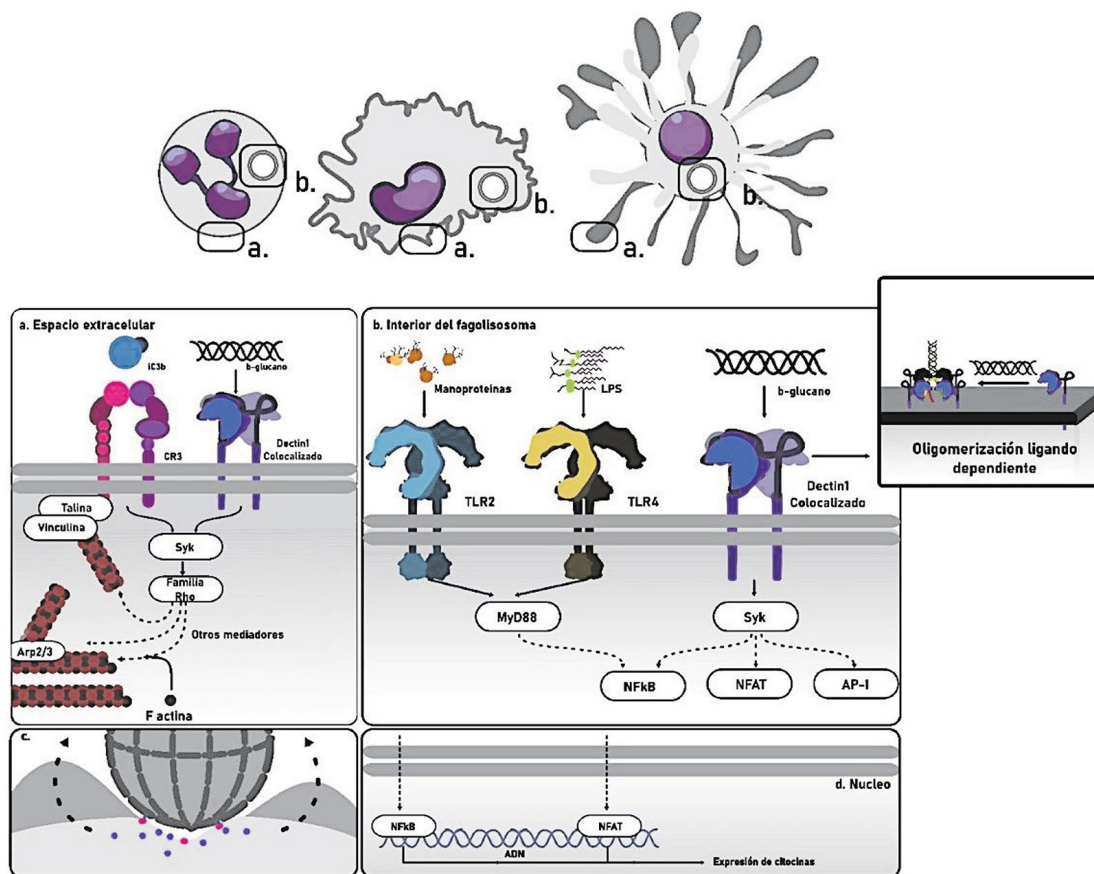
En macrófagos, estas incluyen la diferenciación a fenotipo inflamatorio, activación de autofagia, aumento del metabolismo glucolítico, fagocitosis mediada por actina, maduración fagolisosomal, y la activación/translocación de inflamomas entre los que destaca el complejo NOX2, con la subsiguiente producción de especies reactivas del oxígeno (ROs), y liberación de citocinas como la TNF $\alpha$  y la IL1 $\beta$ , asociadas al reclutamiento neutrofílico de fase aguda (33, 51-57).

Las discrepancias mencionadas al principio giran en torno a los cuestionamientos respecto a la capacidad autónoma de Dectin1a para inducir activación significativa de NF $\kappa$ B y la consecuente respuesta proinflamatoria (58). Estas podrían deberse a los linajes celulares utilizados, así como a las características fisicoquímicas del bG utilizado en los ensayos.



De cualquier manera, existe consenso sobre la capacidad de Dectin1a para colaborar con TLR: Cuando se evalúa junto al TLR2 tras la exposición a zimosán crudo, la coestimulación de ambos induce una organización espacial de sobrelapamiento parcial con distancias del orden de nanómetros a nivel tanto de membrana como de fagosoma, lo que permite la amplificación de las señales en forma de sinergia que terminan con la secreción de TNF $\alpha$  y citocinas proinflamatorias (59-61).

Para bG solubles (GcS), los procesos involucrados en su reconocimiento por macrófagos de manera Dectin1a han sido correlacionados con la inducción de endocitosis mediada por clatrina, con transporte por vía endosomal al aparato de Golgi sin fusión con lisosomas (19, 52). Sin embargo, las respuestas producidas por la estimulación con GcS tienden a ser considerablemente menores a sus contrapartes particuladas.



**Figura 2.** Esquemización de algunos receptores expresados en membrana y fagolisosoma de células inmunocompetentes (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas) a nivel de membrana plasmática (a) y fagolisosoma (b) involucrados en la activación inmune ante la interacción de estas con levaduras. En la membrana, CR3 y Dectin1a se colocan e interactúan a través del mensajero SYK para la transducción de señales que termina con la fagocitosis mediada por F actina (c). En el fagolisosoma, la activación de múltiples PRRs induce la expresión de perfiles de citocinas variados en función de los ligandos y las sinergias involucradas (d)

Fuente: Elaboración propia a partir de Jaumouillé et al. (62).

Otros modelos se centran en la dinámica patógeno-célula inmunocompetente, a través del estudio de hongos como *Candida albicans*. Gracias a esto, se han probado mecanismos de enmascaramiento del bG en la membrana fúngica debido a la forma filamentosa que protege al hongo del reconocimiento mediado por Dectin1a, ausente en la forma de levadura, en la que el proceso normal de separación y división celular produce ventanas en la membrana que exponen los bG.

Sin embargo, esto no implica que no posean sus propias formas de enmascarar el bG de su membrana, principalmente a través de capas de manoproteínas (15B). En vivo, la activación generalmente depende del reconocimiento de estas últimas en su membrana por parte de TLR, o de la opsonización iC3b dependiente. Sin embargo, cuando los bG se ven expuestos por efectos ambientales (o a nivel de fagolisosoma), las rutas asociadas a Dectin1a sinergizan con los TLR y magnifican la respuesta proinflamatoria (63).

En concordancia con esto, por parte del hospedador, se ha visto que células madre progenitoras hematopoyéticas expuestas a la forma de levadura inactivada son capaces de diferenciarse en macrófagos de forma Dectin1a/MyD88 dependiente, influenciando la actividad de macrófagos circundantes, promoviendo la diferenciación mieloide y produciendo TNF $\alpha$  y IL6 en el proceso (6364, 6465). Por otro lado, a través de la estimulación con levaduras inactivadas por calor, se estableció la capacidad colaborativa y de sinergia entre Dectin1a, y los TLR2 y 4, manifestada con la producción sinérgica de TNF $\alpha$  (66).

Este modelo ha llevado incluso al reconocimiento de diferencias estrógenodependientes en la interacción hongocélula inmunocompetente, que afectan la capacidad del sistema iC3b/CR3 descrito con anterioridad para activar rutas asociadas a la fagocitosis en el sexo femenino (67).

De la misma manera, el estudio de las dinámicas con otros hongos como *Histoplasma capsulatum* ha permitido la caracterización de mecanismos de evasión inmune interesantes propios de hongos patógenos de vías aéreas. En ellos, la posesión de una capa de alfa glucanos junto con la secreción de beta glucanasas reduce la capacidad de células inmunocompetentes para reconocerlos por vía Dectin1a (68, 69).

A nivel del hospedador, se ha reportado la colaboración entre Dectin1a y CR3 a nivel de membrana en el reconocimiento, fagocitosis y secreción de mediadores inflamatorios, principalmente IL-6 y TNF $\alpha$ , a través de la convergencia de ambas rutas en el mediador Syk y la activación del factor de transcripción AP-1, involucrado en la transcripción de las citocinas mencionadas (41).

De manera adicional, la estimulación conjunta de otros receptores con agonistas in vitro ha evidenciado sinergias que involucran a Dectin1a y TLR4, manifestada a través de la expresión sinérgica de TNF $\alpha$ , y han sido validadas en modelos con *Paracoccidioides brasiliensis* (6970, 7071). Juntos, TLR2, TLR4 y Dectin 1 se han visto capaces de interactuar de maneras complejas, con resultados dependientes del estimulante. Estas interacciones son considerablemente complejas y contradictorias, probablemente debido al "crosstalk" entre cascadas de señalización intracelular. Por ello, dependen del contexto inmune usado en el modelo, así como el linaje celular estudiado (55, 72). Algunos otros receptores evaluados incluyen al heterodímero TLR2/6 y el TLR3 (73).

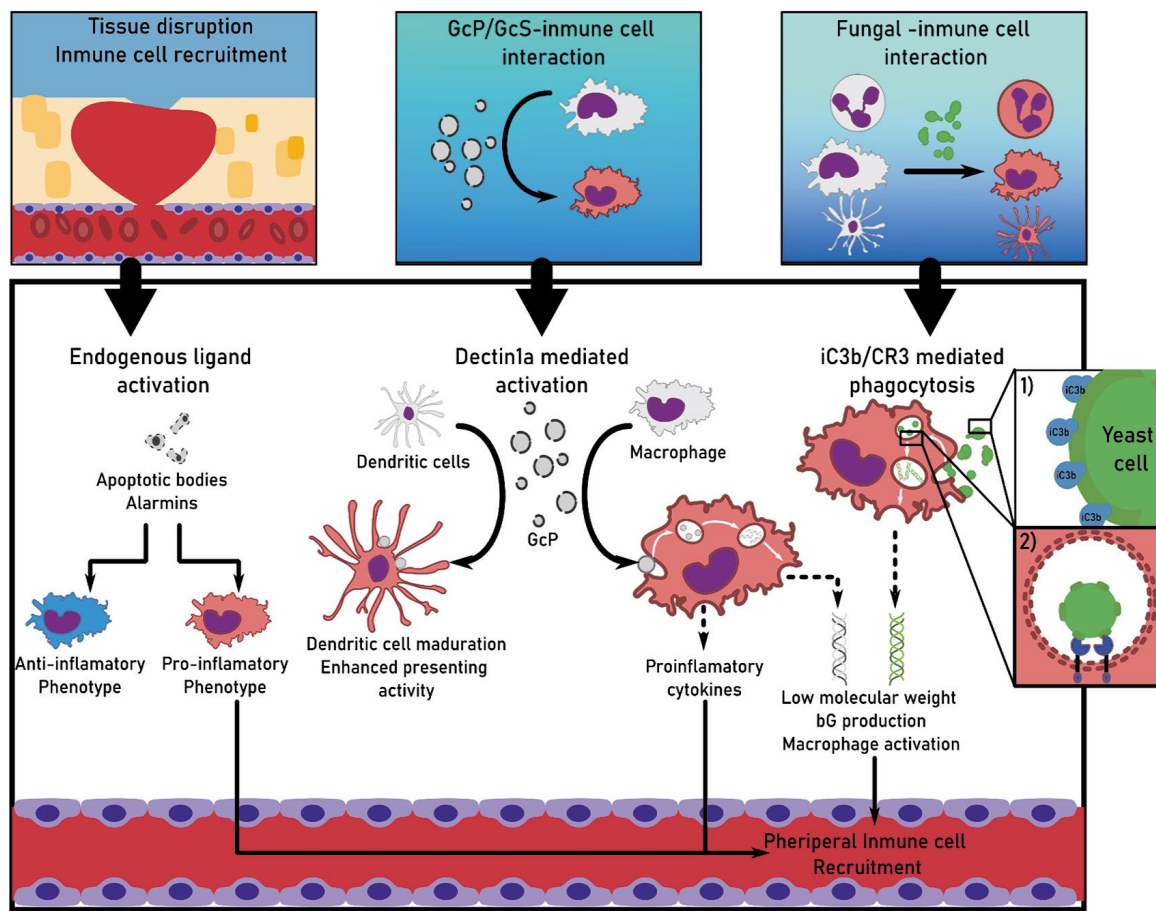
Otros linajes celulares responden de manera diferente cuando son estimulados con bG, bGcP o levaduras. En neutrófilos, por ejemplo, se ha reportado que la intervención de Dectin1a y los TLR no es necesaria para lograr la activación de neutrófilos.

En estos, el reconocimiento de bG puede ocurrir vía CR3, incluso de forma independiente de iC3b (74), presumiblemente a través de su dominio similar a la leptina (75). *In vivo*, CR3 responde a la opsonización de la levadura por iC3b y dectin1a a los bG expuestos en la pared celular del hongo. La colaboración entre estos dos receptores también puede ser provocada por el procesamiento de GcP y la subsiguiente producción de fragmentos pequeños de bG que tiene lugar en macrófagos, y que ofrece una ventana para la activación de CR3 en neutrófilos de forma dependiente del eje CR3-SKL-PI3K.

Este hecho es especialmente interesante en modelos de tratamiento de cáncer que utilizan anticuerpos monoclonales; sin embargo, estas conclusiones requieren más investigación que las respalde, debido a resultados conflictivos que, aunque no niegan el papel de los bG como coadyuvantes, si arrojan preguntas sobre sus mecanismos (37, 38, 76). Además, en este linaje se expresan otros receptores potencialmente involucrados en la dinámica de reconocimiento de bG.

Por otro lado, en DC estimuladas con GcP, Dectin1a se ha reportado capaz de favorecer la maduración, regulando al alza la expresión de señalizadores de superficie involucrados en la presentación antigénica, junto con reprogramación metabólica y activación de inflammasoma NLRP3 de forma independiente a TLR (77, 78). Por lo anterior, este posee un papel importante en la orquestación de respuestas inmunitarias de fase aguda ante patógenos fúngicos.

Finalmente, añadiendo una capa adicional de complejidad, algunas investigaciones han reportado bG cuyas rutas de interacción están sujetas a receptores distintos del Dectin1a. Por ejemplo, para un bG de cadena principal (1→6)-ramificada por enlaces (1→4), el reconocimiento se asoció a TLR2, con resultados inmunomoduladores a través de la regulación de la síntesis de TNF $\alpha$  y IL6 en macrófagos estimulados con lipopolisacáridos (18). Para el heterodímero TLR2/6, se han reportado casos de bG capaces de unirse y activar el complejo de señalización intracelular en células HEK que expresan el receptor estudiado.



**Figura 3.** Esquematación de interacciones mediadas por macrófagos ante exposición a estímulos varios: células apoptóticas y/o alarminas pueden provocar diferenciación de macrófagos tanto hacia el fenotipo pro como antiinflamatorio, dependiendo del contexto. GcP y células de levaduras inducen una diferenciación hacia fenotipo inflamatorio, que puede estar mediada directamente por Dectin1a, en el caso de GcP debido a que las cadenas de bG se encuentran expuestas, o indirectamente en el caso de las levaduras, a través de la opsonización provocada por iC3b y el reconocimiento mediado por CR3 (i). Una vez en el fagolisosoma, la digestión de la levadura expone bG y otras moléculas inmunogénicas que estimulan receptores unidos a la doble membrana fagolisosomal, como puede ser el caso de Dectin1a y el TLR2 (ii). De cualquier forma, esta polarización hacia fenotipo proinflamatorio se caracteriza por la síntesis de citocinas proinflamatorias, ROs, reclutamiento de células inmunes en sangre periférica  
Fuente: Elaboración propia.

## Los estudios clínicos para el aprovechamiento de los betaglucanos en la industria farmacéutica ofrecen resultados mixtos

De manera interesante, existe un número creciente de investigaciones que apuntan a las capacidades protectoras y antitumorales de los bG a través de mecanismos célula inmunocompe-

tente-dependiente, principalmente de monocitos y neutrófilos, atribuible en gran medida a la dinámica CR3/iC3b, responsable de opsonizar células tumorales (77, 79, 80). Por lo anterior, algunas investigaciones se han centrado en evaluar el comportamiento farmacodinámico de bG en modelos animales, a fin de caracterizar las rutas de degradación y excreción tras la administración oral y por vía sanguínea, mostrando la capacidad para degradar parcialmente bG de tejidos como la sangre, hígado y riñones, así como la excreción de fragmentos no metabolizados por vía urinaria (81).

Otros enfoques involucran su uso como agente protector y adyuvante en terapias para lograr la inducción de respuestas inmunes mediadas por células efectoras ante agentes infecciosos intracelulares como los parásitos del género *leishmania*, y la inmunomodulación en patologías como la diabetes tipo 1 (82, 83).

Hasta este punto, la información discutida ofrece argumentos convincentes para dar pie a pruebas que exploren la funcionalidad de estas moléculas tanto en terapias clínicas como en la industria farmacéutica. Sin embargo, es en este aspecto en el que aún no existen conclusiones claras: Un ensayo de suplementación oral de bG en niños con problemas respiratorios encontró que la administración de 100 mg/día de bG durante 30 días mostró efectos significativos en la respuesta inmunológica. Los autores observaron una disminución significativa de los niveles de óxido nítrico exhalado (eNO), lo que sugiere una reducción en la inflamación de las vías respiratorias (84).

Además, se observó una estabilización de los niveles de inmunoglobulina A secretora (sIgA), indicando una mejora en la inmunidad en mucosas, esencial en la respuesta contra infecciones respiratorias (84, 85). Los hallazgos derivados de estos estudios respaldan de manera consistente la capacidad del  $\beta$ -glucano de levadura de panadería (BYBG) para modular la respuesta inmunológica posejercicio (86-88).

La evidencia sugiere que la suplementación con BYBG puede atenuar la inmunosupresión inducida por el ejercicio intenso, ofreciendo beneficios tanto en la reducción de días sintomáticos de infecciones del tracto respiratorio superior como en la mejora de la inmunidad mucosal (89), enfermedades de las que ya se han sometido a estudios clínicos los bG (90).

Por el contrario, una revisión sistemática de 16 ensayos clínicos en pacientes sometidos a tratamientos oncológicos, quienes recibieron  $\beta$ -glucanos como coadyuvantes, arrojó resultados heterogéneos. En la mayoría de los casos, se observó una mejora en la recuperación de los recuentos de leucocitos, lo que sugiere que los  $\beta$ -glucanos podrían mitigar la depresión inmunológica inducida por la quimioterapia o radioterapia.

No obstante, se identificaron estudios en los que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con  $\beta$ -glucanos y los grupos de control. Estos hallazgos subrayan la complejidad de la relación entre  $\beta$ -glucanos y la inmunidad innata o adquirida en el contexto del tratamiento oncológico humano, destacando la necesidad de investigaciones adicionales para esclarecer su impacto en profundidad (82). Estas contradicciones pueden ser atribuidas a la falta de entendimiento respecto a los mecanismos de interacción *in vivo*, provocados en primer lugar por la falta de un estándar de aislamiento y configuración estructural de bG con datos que ofrezcan tanto peso molecular específico como configuración tridimensional e interacción con receptores a nivel de células inmunocompetentes y epiteliales.

## Conclusión

A través de lo explorado, donde se ha demostrado que bG, Dectin1 y CR3 orquestan una respuesta inmunológica celular, es posible destacar el prometedor potencial de los  $\beta$ -glucanos fúngicos como moduladores inmunológicos, con aplicaciones específicas en la inmunidad asociada a mucosas, lo que podría tener implicaciones importantes en la mitigación de problemas respiratorios, enfermedades infecciosas y procesos cancerígenos. Estos hallazgos están respaldados por investigaciones previas que también resaltan la capacidad de los  $\beta$ -glucanos para influir en la respuesta inmunológica. Sin embargo, es fundamental reconocer las limitaciones actuales en este campo, que incluyen la falta de un estándar de control de peso molecular específico y la necesidad de una mayor investigación en los receptores de  $\beta$ -glucano, particularmente en relación con CR3. Además, se sugiere que futuros estudios se centren en refinar las dosis y formulaciones para una aplicación clínica más efectiva, así como en explorar cómo los  $\beta$ -glucanos pueden modular respuestas inmunológicas específicas. En última instancia, se requiere una investigación más profunda y específica para desentrañar completamente el potencial inmunomodulador de los  $\beta$ -glucanos fúngicos y su aplicabilidad clínica en diferentes contextos.

## Referencias

1. Yan J, Han Z, Qu Y, Yao C, Shen D, Tai G, *et al.* Structure elucidation and immunomodulatory activity of a  $\beta$ -glucan derived from the fruiting bodies of *Amillariella mellea*. *Food Chem.* 2018 Feb; 240:534–43. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.154>.
2. Złotko K, Wiater A, Waśko A, Pleszczyńska M, Paduch R, Jaroszuk-Ścisiel J, *et al.* A Report on Fungal (1  $\rightarrow$  3)- $\alpha$ -D-glucans: Properties, Functions and Application. *Molecules.* 2019 Nov 2;24(21):3972. <https://doi.org/10.3390/molecules24213972>.
3. Ruiz-Herrera J, Ortiz-Castellanos L. Cell wall glucans of fungi. A review. *The Cell Surface.* 2019 Dec; 5:100022. <https://doi.org/10.1016/j.tcs.2019.100022>.
4. Kono H, Kondo N, Hirabayashi K, Ogata M, Totani K, Ikematsu S, and Osada M. (NMR spectroscopic structural characterization of a water-soluble  $\beta$ -(1  $\rightarrow$  3, 1  $\rightarrow$  6)-glucan from *Aureobasidium pullulans*. *Carbohydrate Polymers.* 2017; 174: 876–886. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.07.018
5. Moreno-Mendieta S, Guillén D, Hernández-Pando R, Sánchez S, Rodríguez-Sanoja R. Potential of glucans as vaccine adjuvants: A review of the  $\alpha$ -glucans case. *Carbohydr Polym.* 2017 Jun; 165:103–14. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.02.030>.
6. Wu L, Zhao J, Zhang X, Liu S, Zhao C. Antitumor effect of soluble  $\beta$ -glucan as an immune stimulant. *Int J Biol Macromol.* 2021 May; 179:116–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.207>.
7. Jesenak M, Banovcin P, Rennerova Z, Majtan J.  $\beta$ -Glucans in the treatment and prevention of allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014 Mar;42(2):149–56. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.08.008>.
8. Chaichian S, Moazzami B, Sadoughi F, Haddad Kashani H, Zaroudi M, Asemi Z. Functional activities of beta-glucans in the prevention or treatment of cervical cancer. *J Ovarian Res.* 2020 Dec 5;13(1):24. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00626-7>.
9. Mogensen TH. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Apr;22(2):240–73. <https://doi.org/10.1128/cmr.00046-08>.
10. Schmid F, Stone BA, Brownlee RTC, McDougall BM and Seviour RJ. Structure and assembly of epiglucan, the extracellular (1  $\rightarrow$  3;1  $\rightarrow$  6)- $\beta$ -glucan produced by the fungus *Epicoccum nigrum* strain F19. *Carbohydrate Research.* 2006; 341(3), 365–373. doi: 10.1016/j.carres.2005.10.013
11. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Influence of Innate Immunity on Immune Tolerance. *Acta Med Acad.* 2020 Nov 11;49(2):164. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.295>.
12. Synytsya A, Novak M. Structural analysis of glucans. *Ann Transl Med.* 2014 Feb;2(2):17. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.02.07>
13. Huang G, Huang S. The structure–activity relationships of natural glucans. *Phytotherapy Research.* 2021 Jun 23;35(6):2890–901. <https://doi.org/10.1002/ptr.6995>.

14. Aïmanianda V, Simenel C, Garnaud C, Clavaud C, Tada R, Barbin L, *et al.* The Dual Activity Responsible for the Elongation and Branching of  $\beta$ -(1,3)-Glucan in the Fungal Cell Wall. *mBio*. 2017 Jul 5;8(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.00619-17>.
15. De Assis LJ, Bain JM, Liddle C, Leaves I, Hacker C, Peres R, *et al.* Nature of  $\beta$ -1,3-Glucan-Exposing Features on *Candida albicans* Cell Wall and Their Modulation. *mBio*. 2022 Dec 20;13(6). <https://doi.org/10.1128/mbio.02605-22>
16. Garfoot AL, Shen Q, Wüthrich M, Klein BS, Rappleye CA. The Eng1  $\beta$ -Glucanase Enhances *Histoplasma* Virulence by Reducing  $\beta$ -Glucan Exposure. *mBio*. 2016 May 4;7(2). <https://doi.org/10.1128/mbio.01388-15>.
17. Nyman AAT, Aachmann FL, Rise F, Ballance S, Samuelsen ABC. Structural characterization of a branched (1  $\rightarrow$  6)- $\alpha$ -mannan and  $\beta$ -glucans isolated from the fruiting bodies of *Cantharellus cibarius*. *Carbohydr Polym*. 2016 Aug;146:197–207. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.03.052>.
18. Chun-Han S, Mei-Kuang L, Ting-Jang L, Ming-Nan L, Lean-Teik N. A (1 $\rightarrow$ 6)-Branched (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-Glucan from *Grifola frondosa* Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Cytokine Production in RAW264.7 Macrophages by Binding to TLR2 Rather than Dectin-1 or CR3 Receptors. *J Nat Prod*. 2020 Feb 28;83(2):231–42. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00584>.
19. Noss I, Ozment TR, Graves BM, Kruppa MD, Rice PJ, Williams DL. Cellular and molecular mechanisms of fungal  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6)-glucan in macrophages. *Innate Immun*. 2015 Oct 23;21(7):759–69. <https://doi.org/10.1177/1753425915595874>.
20. Liu Y, Wang Y, Zhou S, Yan M, Tang Q, Zhang J. Structure and chain conformation of bioactive  $\beta$ -D-glucan purified from water extracts of *Ganoderma lucidum* unbroken spores. *Int J Biol Macromol*. 2021 Jun;180: 484–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.003>.
21. Synytsya A, Novák M. Structural diversity of fungal glucans. *Carbohydr Polym*. 2013 Jan;92(1):792–809. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.09.077>.
22. Han B, Baruah K, Cox E, Vanrompay D, Bossier P. Structure-Functional Activity Relationship of  $\beta$ -Glucans From the Perspective of Immunomodulation: A Mini-Review. *Front Immunol*. 2020 Apr 22;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00658>.
23. Avramia I, Amariei S. Spent Brewer's Yeast as a Source of Insoluble  $\beta$ -Glucans. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 15;22(2):825. <https://doi.org/10.3390/ijms22020825>.
24. Zheng Z, Huang Q. New insight into the structure-dependent two-way immunomodulatory effects of water-soluble yeast  $\beta$ -glucan in macrophages. *Carbohydr Polym*. 2022 Sep; 291:119569. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119569>.
25. Miura N. Gradual solubilization of *Candida* cell wall  $\beta$ -glucan by oxidative degradation in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1998 Jun;21(2):123–129. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1998.tb01157.x>.



26. Sahasrabudhe NM., Tian, L, van den Berg M, Bruggeman G, Bruininx E, Schols HA, de Vos P. . Endo-glucanase digestion of oat  $\beta$ -Glucan enhances Dectin-1 activation in human dendritic cells. *Journal of Functional Foods*. 2016; 21, 104–112. doi: 10.1016/j.jff.2015.11.037
27. Du B, Meenu M, Liu H, Xu B. A Concise Review on the Molecular Structure and Function Relationship of  $\beta$ -Glucan. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 18;20(16):4032. <https://doi.org/10.3390/ijms20164032>.
28. Lee K, Kwon Y, Hwang J, Choi Y, Kim K, Koo HJ, *et al*. Synthesis and Functional-ization of  $\beta$ -Glucan Particles for the Effective Delivery of Doxorubicin Molecules. *ACS Omega*. 2019 Jan 31;4(1):668–74. <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.8b02712>.
29. Chen H, Liu N, He F, Liu Q, Xu X. Specific  $\beta$ -glucans in chain conformations and their biological functions. *Polym J*. 2022 Apr 8;54(4):427–53. <http://dx.doi.org/10.1038/s41428-021-00587-8>.
30. Guo X, Kang J, Xu Z, Guo Q, Zhang L, Ning H, and Cui SW. Triple-helix polysaccharides: Formation mechanisms and analytical methods. *Carbohydrate Polymers*. 2021; 262, 117962. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.117962
31. Iorio E, Torosantucci A, Bromuro C, Chiani P, Ferretti A, Giannini M, Podo F. *Candida albicans* cell wall comprises a branched  $\beta$ -d-(1 6)-glucan with  $\beta$ -d-(1 3)-side chains. *Carbohydrate Research*. 2008; 343(6): 1050–1061. doi: 10.1016/j.carres.2008.02.020.
32. Zhang Y, Liu X, Zhao J, Wang J, Song Q, Zhao C. The phagocytic receptors of  $\beta$ -glucan. *Int J Biol Macromol*. 2022 Apr; 205:430–441. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.111>
33. Elder MJ, Webster SJ, Chee R, Williams DL, Hill Gaston JS, Goodall JC.  $\beta$ -Glucan Size Controls Dectin-1-Mediated Immune Responses in Human Dendritic Cells by Regulating IL-1 $\beta$  Production. *Front Immunol*. 2017 Jul 7;8: 791. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00791>.
34. Chen T, Wagner AS and Reynolds TB. When Is It Appropriate to Take Off the Mask? Signaling Pathways That Regulate  $\beta$ (1,3)-Glucan Exposure in *Candida albicans*. *Frontiers in Fungal Biology*. 2022; 3: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/ffunb.2022.842501>.
35. O'Brien XM, Heflin KE, Lavigne LM, Yu K, Kim M, Salomon AR, *et al*. Lectin Site Ligation of CR3 Induces Conformational Changes and Signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Jan;287(5):3337–48. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.298307>
36. Lamers C, Plüss CJ, Ricklin D. The Promiscuous Profile of Complement Receptor 3 in Ligand Binding, Immune Modulation, and Pathophysiology. *Front Immunol*. 2021 Apr 29;12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.662164>.
37. Qi C, Cai Y, Gunn L, Ding C, Li B, Kloecker G, *et al*. Differential pathways regulating innate and adaptive antitumor immune responses by particulate and soluble yeast-derived  $\beta$ -glucans. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6825–36. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-339812>.
38. Li B, Allendorf DJ, Hansen R, Marroquin J, Ding C, Cramer DE, *et al*. Yeast  $\beta$ -Glucan Amplifies Phagocyte Killing of iC3b-Opsonized Tumor Cells via Complement Receptor 3-Syk-Phosphatidyli-

- inositol 3-Kinase Pathway. *The Journal of Immunology*. 2006 Aug 1;177(3):1661–9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.3.1661>.
39. Freeman SA, and Grinstein S. Phagocytosis: receptors, signal integration, and the cytoskeleton. *Immunological Reviews*. 2014; 262(1), 193–215. doi:10.1111/imr.12212.
40. Li M, Yu Y. Innate immune receptor clustering and its role in immune regulation. *J Cell Sci*. 2021 Feb 15;134(4). <https://doi.org/10.1242/jcs.249318>.
41. Huang JH, Lin CY, Wu SY, Chen WY, Chu CL, Brown GD, et al. CR3 and Dectin-1 Collaborate in Macrophage Cytokine Response through Association on Lipid Rafts and Activation of Syk-JNK-AP-1 Pathway. *PLoS Pathog*. 2015 Jul 1;11(7):e1004985. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004985>
42. Fischer M, Müller JP, Spies-Weisshart B, Gräfe C, Kurzai O, Hünninger K, et al. Iso-form localization of Dectin-1 regulates the signaling quality of anti-fungal immunity. *Eur J Immunol*. 2017 May;47(5):848–59. <https://doi.org/10.1002/eji.201646849>.
43. Xu S, Huo J, Gunawan M, Su IH, Lam KP. Activated Dectin-1 Localizes to Lipid Raft Microdomains for Signaling and Activation of Phagocytosis and Cytokine Production in Dendritic Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;. 284(33), 22005-22011. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.009076>.
44. Nakahira K, Pyo HK, Hui XG, Nakao A, Wang X, Murase N, Drain PF., Wang X, Sasidhar M., Nabel EG, Takahashi T, Lukacs NW, Ryter SW, Morita K, Choi AMK. Carbon monoxide differentially inhibits TLR signaling pathways by regulating ROS-induced trafficking of TLR to lipid rafts. *J Exp Med*. 2006; 203 (10): 2377–2389. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20060845>.
45. Goldmann M, Schmidt F, Cseresnyés Z, Orasch T, Jahreis S, Hartung S, et al. The Lipid Raft-Associated Protein Stomatin Is Required for Accumulation of Dectin-1 in the Phagosomal Membrane and for Full Activity of Macrophages against *Aspergillus fumigatus*. *mSphere*. 2023; 8(1): e00523-22. <https://doi.org/10.1128/msphere.00523-22>
46. Bauer B, Steinle A. HemITAM: A single tyrosine motif that packs a punch. *Sci Signal*. 2017 Dec 5;10(508). <https://doi.org/10.1126/scisignal.aan3676>.
47. Zheng Z, Huang Q, Kang Y, Liu Y, Luo W. Different molecular sizes and chain conformations of water-soluble yeast  $\beta$ -glucan fractions and their interactions with receptor Dectin-1. *Carbohydr Polym*. 2021 Dec; 273:118568. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119276>
48. Feng X, Li F, Ding M, Zhang R, Shi T, Lu Y, et al. Molecular dynamic simulation: Study on the recognition mechanism of linear  $\beta$ -(1–3)-D-glucan by Dectin-1. *Carbohydr Polym*. 2022 Jun;286. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119276>.
49. Helen S. Goodridge, Randi M. Simmons, David M. Underhill; Dectin-1 Stimulation by *Candida albicans* Yeast or Zymosan Triggers NFAT Activation in Macrophages and Dendritic Cells1. *J Immunol* 1 March 2007; 178 (5): 3107–3115. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.5.3107>

50. Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E, Rasmus P, Żelechowska P. Fungal  $\beta$ -glucans and mannan stimulate peripheral blood mononuclear cells to cytokine production in Syk-dependent manner. *Immunobiology*. 2020 Sep;225(5):151985. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151985>
51. Manavalan B, Basith S, Choi S. Similar Structures but Different Roles – An Updated Perspective on TLR Structures. *Front Physiol*. 2011; 27 (2):41.42. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00041>
52. Yamaguchi K, Kanno E, Tanno H, Sasaki A, Kitai Y, Miura T, et al. Distinct Roles for Dectin-1 and Dectin-2 in Skin Wound Healing and Neutrophilic Inflammatory Responses. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021 Jan;141(1):164-176.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.04.030>
53. Liu M, Luo F, Ding C, Albeituni S, Hu X, Ma Y, et al. Dectin-1 Activation by a Natural Product  $\beta$ -Glucan Converts Immunosuppressive Macrophages into an M1-like Phenotype. *The Journal of Immunology*. 2015 Nov 15;195(10):5055–5065. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501158>
54. Fatima N, Upadhyay T, Ahmad F, Arshad M, Kamal MA, Sharma D, et al. Particulate  $\beta$ -glucan activates early and delayed phagosomal maturation and autophagy within macrophage in a NOX-2 dependent manner. *Life Sci*. 2021 Feb;266:118851. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118851>
55. Sharma R. Particulate beta-glucan induces early and late phagosomal maturation in murine macrophages. *Frontiers in Bioscience*. 2017;9(1):791. <https://doi.org/10.2741/e791>
56. Kanjan P, Sahasrabudhe NM, de Haan BJ, de Vos P. Immune effects of  $\beta$ -glucan are determined by combined effects on Dectin-1, TLR2, 4 and 5. *J Funct Foods*. 2017;37: 433-440. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2017.07.061>.
57. Fang J, Wang Y, Lv X, Shen X, Ni X, Ding K. Structure of a  $\beta$ -glucan from *Grifola frondosa* and its antitumor effect by activating Dectin-1/Syk/NF- $\kappa$ B signaling. *Glycoconj J*. 2012 Aug 29;29(5–6). <https://doi.org/10.1007/s10719-012-9416-z>.
58. McCann F, Carmona E, Puri V, Pagano RE, and Limper AH. Macrophage internalization of fungal beta-glucans is not necessary for initiation of related inflammatory responses. *Infection and immunity*. 2005; 73(10): 6340–6349. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.10.6340-6349.2005>
59. Walachowski S, Tabouret G, Foucras G. Triggering Dectin-1-Pathway Alone Is Not Sufficient to Induce Cytokine Production by Murine Macrophages. *PLOS ONE*.2016; 11(2): e0148464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148464>.
60. Li W, Yan J, Yu Y. Geometrical reorganization of Dectin-1 and TLR2 on single phagosomes alters their synergistic immune signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019 Dec 10;116(50):25106–25114.
61. Li M, Vultorius Ch, Bethi M, Yu Y. Spatial organization of Dectin-1 and TLR2 during synergistic crosstalk revealed by super-resolution imaging bioRxiv. *J Phys Chem B*; 2022; 126(31): 5781-5792. doi: 10.1021/acs.jpcc.2c03557.
62. Jaumouillé V, and Grinstein S. Molecular Mechanisms of Phagosome Formation. *Microbiology Spectrum*. 2016; 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0013-2015.

**70** Dectin 1a orquesta respuestas complejas en linajes inmunocompetentes: hacia  $\beta$ -Glucanos de origen fúngico

63. Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, Akira S, Underhill DM. Collaborative In-duction of Inflammatory Responses by Dectin-1 and Toll-like Receptor 2. *J Exp Med.* 2003; 197 (9): 1107–1117. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20021787>
64. Gantner BN, Simmons RM and Underhill DM. Dectin-1 mediates macrophage recog-nition of *Candida albicans* yeast but not filaments. *The EMBO journal.* 2005; 24(6), 1277–1286. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600594>
65. Gow NA, Netea MG, Munro CA, Ferwerda G, Bates S, Mora-Montes HM, *et al.* Immune recognition of *Candida albicans* beta-glucan by dectin-1. *The Journal of in-fectious diseases.* 2007; 196(10): 1565–1571. <https://doi.org/10.1086/523110>.
66. Bono C, Martínez A, Megías J, Gozalbo D, Yáñez A, and Gil ML. Dectin-1 Stimula-tion of Hemato-poietic Stem and Progenitor Cells Occurs In Vivo and Promotes Dif-ferentiation Toward Trained Macrophages via an Indirect Cell-Autonomous Mecha-nism. *mBio.* 2020; 11(3): e00781-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00781-20>
67. Megías J, Martínez A, Yáñez A, Goodridge HS, Gozalbo D and Gil ML. TLR2, TLR4 and Dectin-1 signalling in hematopoietic stem and progenitor cells determines the antifungal phenotype of the macrophages they produce. *Microbes and Infection.* 2016; 18(5): 354–363. doi: 10.1016/j.micinf.2016.01.005
68. Ferwerda G, Meyer-Wentrup F, Kullberg BJ, Netea MG and Adema GJ. Dectin-1 synergizes with TLR2 and TLR4 for cytokine production in human primary mono-cytes and macrophages. *Cellular Microbiology.* 2008;10: 2058-2066. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01188.x>
69. Kumwenda P, Cottier F, Hendry AC, Kneafsey D, Keevan B, Gallagher H, *et al.* Es-trogen promotes innate immune evasion of *Candida albicans* through inactivation of the alternative complement system. *Cell reports.* 2022; 38(1): 110183. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110183>.
70. Rappleye CA, Eissenberg LG and Goldman WE. *Histoplasma capsulatum* -(1,3)-glucan blocks in-nate immune recognition by the beta-glucan receptor. *Proceed-ings of the National Academy of Sciences.* 2007; 104(4): 1366–1370. doi:10.1073/pnas.0609848104
71. Loures FV, Araujo EF, Feriotti C, Bazan SB and Calich VLG. TLR-4 cooperates with Dectin-1 and mannose receptor to expand Th17 and Tc17 cells induced by *Par-acoccidioides brasiliensis* sti-mulated dendritic cells. *Frontiers in Microbiology.* 2015; 6. doi:10.3389/fmicb.2015.00261
72. Dragicevic A, Dzopalic T, Vasilijic S, Vucevic D, Tomic S, Bozic B *et al.* Signaling through Toll-like receptor 3 and Dectin-1 potentiates the capability of human mono-cyte-derived dendritic cells to promote T-helper 1 and T-helper 17 immune responses. *Cytotherapy.* 2012; 14(5): 598–607. <https://doi.org/10.3109/14653249.2012.667873>
73. Ferwerda G, Meyer-Wentrup F, Kullberg BJ, Netea MG and Adema GJ. Dectin-1 synergizes with TLR2 and TLR4 for cytokine production in human primary mono-cytes and macro-phages. *Cellular microbiology.* 2008; 10(10): 2058–2066. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01188.x>

74. Richter J, Svozil V, Král V, Rajnohová-Dobiášová L, Vetvicka V.  $\beta$ -glucan affects mucosal immunity in children with chronic respiratory problems under physical stress: clinical trials. *Ann Transl Med.* 2015 Mar;3(4):52. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.20>.
75. Van Bruggen R, Drewniak A, Jansen M, van Houdt M, Roos D, Chapel H, *et al.* Complement receptor 3, not Dectin-1, is the major receptor on human neutrophils for beta-glucan-bearing particles. *Molecular immunology.* 2009; 47(2-3): 575–581. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.09.018>
76. Xia Y, Větvička V, Yan J, Hanikyřová M, Mayadas T, Ross GD. The  $\beta$ -Glucan-Binding Lectin Site of Mouse CR3 (CD11b/CD18) and Its Function in Generating a Primed State of the Receptor That Mediates Cytotoxic Activation in Response to iC3b-Opsonized Target Cells<sup>1</sup>. *J Immunol* 15 February 1999; 162 (4): 2281–2290. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.162.4.2281>
77. Alexander MP, Fiering SN, Ostroff GR, Cramer RA, Mullins DW. Beta-glucan-induced inflammatory monocytes mediate antitumor efficacy in the murine lung. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2018 Nov 23;67(11):1731–42. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2234-9>
78. Thwe PM, Fritz DI, Snyder JP, Smith PR, Curtis KD, O'Donnell A, *et al.* Syk-dependent glycolytic reprogramming in dendritic cells regulates IL-1 $\beta$  production to  $\beta$ -glucan ligands in a TLR-independent manner. *J Leukoc Biol.* 2019 Nov 28;106(6). <https://doi.org/10.1002/jlb.3a0819-207rr>.
79. Ren A, Li Z, Zhang X, Deng R, Ma Y. Inhibition of Dectin-1 on Dendritic Cells Prevents Maturation and Prolongs Murine Islet Allograft Survival. *J Inflamm Res.* 2021. 14:63–73. <https://doi.org/10.2147/JIR.S287453>.
80. Li B, Cai Y, Qi Ch, Hansen R, Ding Ch, Mitchell TC, *et al.* Orally Administered Particulate  $\beta$ -Glucan Modulates Tumor-Capturing Dendritic Cells and Improves Anti-tumor T-Cell Responses in Cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16 (21): 5153–5164. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0820>
81. Zhong W, Hansen R, Li B, Cai Y, Salvador C, Moore GD *et al.* Effect of Yeast-derived  $\beta$ -glucan in Conjunction With Bevacizumab for the Treatment of Human Lung Adenocarcinoma in Subcutaneous and Orthotopic Xenograft Models. *Journal of Immunotherapy.* 2009; 32(7): 703–712. doi: 10.1097/cji.0b013e3181ad3fcf
82. Zheng Z, Tang W, Lu W, Mu X, Liu Y, Pan X, *et al.* Metabolism and Biodegradation of  $\beta$ -Glucan in vivo. *Frontiers in veterinary science.* 2022; 9: 889586. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.889586>
83. Steimbach L, Borgmann AV, Gomar GG, Hoffmann LV, Rutckeviski R, de Andrade DP, *et al.* Fungal beta-glucans as adjuvants for treating cancer patients - A systematic review of clinical trials. *Clin Nutr.* 2021 May;40(5):3104–13.
84. Karumuthil-Melethil S, Gudi R, Johnson BM, Perez N, Vasu Ch. Fungal  $\beta$ -Glucan, a Dectin-1 Ligand, Promotes Protection from Type 1 Diabetes by Inducing Regulatory Innate Immune Response. *J Immunol.* 2014; 193 (7): 3308–3321. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400186>

**72** Dectin 1a orquesta respuestas complejas en linajes inmunocompetentes: hacia  $\beta$ -Glucanos de origen fúngico

85. Richter J, Svozil V, Král V, Rajnohová Dobiášová L, Vetvicka V.  $\beta$ -glucan affects mucosal immunity in children with chronic respiratory problems under physical stress: clinical trials. *Ann Transl Med.* 2015 Mar;3(4):52. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.20>.
86. Richter J, Svozil V, Král V, Rajnohová Dobiášová L, Stiborová I, Vetvicka V. Clinical trials of yeast-derived  $\beta$ -(1,3) glucan in children: effects on innate immunity. *Ann Transl Med.* 2014 Feb;2(2):15. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.02.01>
87. McFarlin BK, Bridgeman EA, Vingren JL, Hill DW. Dry blood spot samples to monitor immune-associated mRNA expression in intervention studies: Impact of Baker's yeast beta glucan. *Methods.* 2023 Nov; 219:39-47. doi: 10.1016/j.ymeth.2023.09.006. Epub 2023 Sep 22.
88. Carpenter KC, Breslin WL, Davidson T, Adams A, McFarlin BK. Baker's yeast  $\beta$ -glucan supplementation increases monocytes and cytokines post-exercise: implications for infection risk? *Br J Nutr.* 2013 Feb 14;109(3):478-86. doi: 10.1017/S0007114512001407.
89. Venable AS, Carpenter KC, Henning AL, Ogenstad S. Oral Supplementation with Baker's Yeast Beta Glucan Is Associated with Altered Monocytes, T Cells and Cytokines following a Bout of Strenuous Exercise. *Front Physiol.* 2017 Oct 20; 8:786. doi: 10.3389/fphys.2017.00786.
90. Pontes MV, Ribeiro TC, Ribeiro H, de Mattos AP, Almeida IR, Leal VM, *et al.* Cow's milk-based beverage consumption in 1- to 4-year-olds and allergic manifestations: an RCT. *Nutr J.* 2016 Feb 27;15:19. doi: 10.1186/s12937-016-0138-0.