

La infección por *Brucella* altera la composición y la funcionalidad de las vesículas extracelulares pequeñas liberadas por la placenta

Lucia Zavattieri (1), Victoria Aramburu (1), María Noé García (1), Daniel Grasso (1), Florencia Muñoz González (1), Pablo C Baldi (1), Natalia Szpilbarg (2), Mariana C Ferrero (1).

(1) Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU), CONICET- Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; (2) Laboratorio de Biología de la Reproducción, Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay (IFIBIO)- CONICET- Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Contacto: ferrerom@ffyb.uba.ar

Las vesículas extracelulares placentarias pequeñas (VEp) juegan un papel crucial en la inmunomodulación durante el embarazo. No obstante, se desconoce el efecto de las infecciones bacterianas en las características y funcionalidad de estas vesículas. *Brucella*, una bacteria zoonótica, es conocida por causar complicaciones gestacionales en animales y humanos. Este estudio evaluó los efectos de la infección por *Brucella abortus*, *B. melitensis* y *B. suis* en la producción, composición y función de las VEp, utilizando explantos de placentas humanas a término infectados ex vivo. A las 18 horas post-infección, se recolectaron sobrenadantes de cultivo y las VEp fueron aisladas mediante ultracentrifugación. Las VEp se caracterizaron en número, diámetro hidrodinámico y potencial zeta mediante análisis por NTA. Se evaluó el efecto de las VEp en la respuesta inmune de células mononucleares de sangre periférica, estimuladas con diferentes concentraciones de VEp durante 24 horas. La producción de interleucina-6 (IL-6), IL-10 y TNF- γ se cuantificó mediante ELISA. El análisis de NTA reveló un aumento significativo en el número de VEp provenientes de explantos infectados en comparación con el control (no infectado) ($p < 0.05$). Las VEp de explantos infectados presentaron un tamaño significativamente menor ($p < 0.0001$) y cambios en el potencial zeta que las del control. Tanto las VEp de placentas infectadas como las de control expresaron los marcadores CD63 y CD81, o ambos simultáneamente. Sin embargo, el número de VEp de placentas infectadas positivas para CD63 fue menor que las del control ($p < 0.05$). Las VEp control provocaron un aumento dosis-dependiente en la producción de IL-6, IL-10 y TNF- γ por las células mononucleares estimuladas, en comparación con las células no estimuladas con VEp ($p < 0.0001$). Por otro lado, las VEp de placentas infectadas con *B. abortus* indujeron incrementos significativos en IL-6 e IL-10, aunque menores a los observados con las control, y no provocaron aumentos en los niveles de TNF- γ ($p < 0.05$). En contraste, las VEp de *B. melitensis* y *B. suis* solo indujeron un leve aumento en IL-6 a la dosis más alta probada ($p < 0.05$). Estos resultados demuestran que la infección de la placenta por *Brucella* induce cambios en el tamaño y la composición de las VEp liberadas. Además, la infección modifica las propiedades inmunomoduladoras de las VEp, lo que impactaría en la

comunicación entre la placenta y las células inmunes.