

Influencia del inmuno-metabolismo macrofágico en la sepsis humana: un nuevo paradigma

Influence of macrophage immuno-metabolism in human sepsis: a new paradigm

Juan Sebastián Henao Agudelo*  Rubén Eduardo Lasso Palomino 

Acceso Abierto

***Correspondencia:**
jshenao@uceva.edu.co
Facultad de Ciencias de la Salud.
Programa de Medicina. Unidad
Central del Valle del Cauca

Sometido: 15-04-2021
Aceptado para publicación:
23-06-2021
Publicado en línea: 09-09-2021

Palabras clave:

Enfoque terapéutico;
inmunometabolismo macrofágico;
reprogramación inmunometabólica;
respuesta inmune;
sepsis humana.

Key words:

Macrophagic immunometabolism;
human sepsis;
immune response;
immunometabolic reprogramming;
therapeutic approach.

Citación:

Henao Agudelo JS, Lasso Palomino RE. Influencia del inmuno-metabolismo macrofágico en la sepsis humana: un nuevo paradigma. Magna Scientia UCEVA 2021;1: 18-24. <https://doi.org/10.54502/msuceva.v1n1a4>.

Resumen

El objetivo de esta reflexión es resaltar la importancia de la influencia del inmunometabolismo macrofágico y su respuesta dirigida a la sepsis humana como un enfoque terapéutico en el futuro cercano. La sepsis es un problema significativo de salud pública en todo el mundo. A pesar de su existencia desde la época de Hipócrates (470 a.C.), la sepsis continua siendo un problema clínico de marcada importancia con relevante crecimiento y tasas significativas de incidencia a nivel mundial. La exploración de las vías inmunometabólicas en la sepsis, es un área importante de investigación y la focalización en las vías metabólicas, puede representar una estrategia novedosa y prometedora como terapia de la sepsis. Por lo tanto, es vital el comprender la reprogramación inmunometabólica durante la sepsis para diseñar futuras terapias basadas en objetivos en función de la gravedad. Avances en las nuevas tecnologías como la secuenciación genética, la generación de proteínas recombinantes, citometría de flujo, terapia génica, entre otras, han permitido elucidar un concepto más multidisciplinar de la sepsis y se entiende con mayor precisión, que es un proceso que altera las vías metabólicas relacionadas con la inflamación; volviéndose claramente vital, para potenciar un enfoque terapéutico que busca restaurar el sistema inmunológico del paciente séptico.

Abstract

The aim of this reflection is to highlight the importance of macrophagic immuno-metabolism influence and its targeting response in human sepsis as therapeutic approach in a near future. Sepsis is a significant public health problem worldwide. Despite its existence since the time of Hippocrates (470 bC), sepsis continues to be a highly important clinical problem with significant growth and significant incidence rates worldwide. The exploration of the immunometabolic pathways in sepsis is an important area of research, and the targeting of metabolic pathways may represent a promising novel strategy as a therapy of sepsis. Thus, it becomes vital to understand the immunometabolic reprogramming during sepsis to design future target-based therapeutics depending on the severity. Advances in new technologies such as genetic sequencing, the generation of recombinant proteins, flow cytometry, gene therapy, among others, have made it possible to elucidate a more multidisciplinary concept of sepsis and it is understood with greater precision that it is a process that alters the metabolic pathways related to inflammation; becoming clearly vital, to enhance a physiological approach that seeks to restore the immune system of the septic patient.



Introducción

En mayo de 2017, la 70ª Asamblea de la Organización Mundial de la Salud adoptó la resolución A70/13 [1], con el objetivo de brindar pautas para optimizar la prevención, el diagnóstico y el mantenimiento de la sepsis a escala global; reconociendo a la sepsis como un problema de salud pública que requiere atención prioritaria debido a que anualmente cobra la vida de millones de personas en todo el mundo y se estima que más de 31.5 millones de personas son afectados por sepsis [2].

La comunidad científica ha generado diferentes guías de atención con el objetivo de orientar a nivel mundial el manejo de la sepsis resaltándose las campañas de “sobreviviendo a la sepsis” (desde su creación en el año 2001), con sus distintas versiones hasta el año 2016 [3] y por primera vez, la edición pediátrica de esta en el año 2020 [4]. La carga de esta enfermedad a nivel mundial, deja casi 6 millones de muertes en población adulta, y 1.200.000 año⁻¹ casos en niños con una mortalidad entre el 4 y el 50%; siendo Latinoamérica, claramente, la región más susceptible [5].

A nivel de Latinoamérica, un estudio llevado a cabo por Machado et al. [6] en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) en Brasil, expuso una mortalidad hospitalaria del 55% en pacientes con sepsis y una incidencia proyectada de 290 casos por 100.000 habitantes [6]. Cabe anotar que estos hallazgos, junto con la alta prevalencia de comorbilidades como el VIH, la malaria y el dengue, son factores documentados que aumentan la mortalidad en los países de ingresos bajos y medios (también llamados LMIC, del inglés: Low-to-Middle-Income Country) [7]. Se estima que la mortalidad hospitalaria en los países de ingresos altos está entre el 25 y el 30%, mientras que en los países de ingresos bajos y medianos, la tasa es del 40 al 50% [5,6]. Por ello, la resolución elaborada por la OMS, la cual está dirigida a 194 Estados miembros, tiene como objetivo principal, reducir el impacto sanitario y económico que produce la sepsis a escala global [8].

Entre las medidas propuestas, se encuentran la siguientes: *i)* protocolos para el control de la infección intrahospitalaria; *ii)* medidas para combatir la resistencia microbiana; *iii)* programas educativos sobre el reconocimiento temprano de la sepsis y *iv)* el desarrollo de guías especializadas para optimizar

la atención de la sepsis en las salas de emergencia y UCIs. la resolución propone además que se desarrollen proyectos destinados a mejorar el tratamiento, el diagnóstico y la comprensión fisiopatológica de la sepsis [1]. El objetivo de esta reflexión es resaltar la importancia de la influencia del inmunometabolismo macrofágico y su respuesta dirigida a la sepsis humana como un enfoque terapéutico en el futuro cercano.

El papel de la inflamación y el inmunometabolismo en la sepsis

Avances en las nuevas tecnologías como la secuenciación genética, la generación de proteínas recombinantes, citometría de flujo, terapia génica, entre otras, han permitido elucidar un concepto más multidisciplinar de la sepsis y se entiende con mayor precisión, que es un proceso que altera las vías metabólicas relacionadas con la inflamación [9]. No obstante, en la convergencia de todos los eventos desregulados, el punto central de la patogénesis de la sepsis corresponde a la disfunción del sistema inmune, debido a que es responsable de la eliminación del agente patógeno. Hay que mencionar además que la erradicación del microorganismo, dependerá fundamentalmente de factores intrínsecos involucrados con: *i)* la alteración del sistema inmune del huésped; *ii)* el estado nutricional; *iii)* la presencia de comorbilidades; *iv)* estados proinflamatorios; *v)* los extremos de la vida y *vi)* la inmunocompetencia del paciente.

Adicionalmente, existen sólidas evidencias que demuestran que adultos jóvenes con sistema inmunológico alterado o inmunosuprimido, con padecimiento de enfermedades crónicas o que han sido incluso, sometidos a trasplantes de órganos sólidos; poseen un mayor riesgo de sepsis en comparación con los adultos jóvenes inmunocompetentes [10]. En este contexto, se deduce finalmente el papel del sistema inmunológico en la erradicación del patógeno y resolución de la sepsis.

Inmunometabolismo de la hiperinflamación de la sepsis

Es evidente, que durante el proceso inflamatorio de la sepsis, se hace necesario un soporte energético que apoye los procesos efectores destinados a eliminar rápidamente los microorganismos, por lo tanto, la

energía es generada por el conocido *efecto Warburg*, el cual, consiste en cambiar una fuente de energía producida por fosforilación oxidativa (OXPHOS) por una fuente de energía más rápida formada a partir de la glucólisis aeróbica [11]. Por ende, esta nueva fuente, proporciona el sustento suficiente para que funciones efectoras como la fagocitosis, la producción de especies reactivas de oxígeno y la secreción de mediadores inflamatorios, actúen cuanto antes en la respuesta inmune [11].

Desde el punto de vista energético, la vía glucolítica genera 2 ATP por molécula de glucosa (mientras OXPHOS genera 38); sin embargo, es un metabolismo ideal para que la respuesta inmune responda rápidamente a los requerimientos de una infección [12]. El metabolismo glucolítico se caracteriza por la alta producción de lactato, el cual es un sustrato derivado de la glucólisis y enzimas que ayudan a mantener el perfil proinflamatorio de las células de la inmunidad innata [13]. Por ejemplo, la enzima PKM2 se asocia con la producción de IL-1 β en macrófagos M1, con participación conjunta del factor nuclear HIF-1 α [14]. Además, durante la inflamación, otras vías se regulan positivamente, como la vía de la pentosa que produce NADPH para generar especies reactivas de oxígeno. Al final, estos cambios, acaban proporcionando una estructura energética suficiente para que los macrófagos mantengan la polarización M1 y las células dendríticas, el fenotipo proinflamatorio característico de la fase hiperinflamatoria de la sepsis [12–14].

Inmunometabolismo de la hipoinflamación (inmunoparálisis) de la sepsis

En el caso específico de la sepsis, se trata de un síndrome multifásico. En esta fase, el metabolismo sufre cambios significativos que terminan afectando la inflamación. A diferencia de la fase hiperinflamatoria, las células priorizan la energía generada a través del ciclo de Krebs, la fosforilación oxidativa y el metabolismo de los ácidos grasos; los cuales por el mismo uso de la glucólisis aeróbica, reducen el sustento del *efecto Warburg*, que es generado para mantener la hiperinflamación [15]. Trabajos recientes han demostrado que el aumento del metabolismo de los ácidos grasos, promueve el estado M2 de los macrófagos [16] (figura 1), perfil que se caracteriza por la producción de citocinas antiinflamatorias y

quimiocinas asociadas con los linfocitos Th2 [17]. Los macrófagos M2 (figura 1), secretan citocinas y factores antiinflamatorios como IL-10, TGF β , IL-1RA y quimiocinas como CCL22 y CCL18, los cuales promueven un entorno antiinflamatorio e inmunotolerante suficiente para promover la inmunosupresión de la sepsis [18]. Adicionalmente, se ha estudiado la comunicación del macrófago con los linfocitos T durante la inmunoparálisis; la interacción PD1 presente en los linfocitos y PDL-1 de los macrófagos, los cuales son responsables de la pérdida de MHC de clase II en macrófagos [19], un fenómeno que está asociado a un pronóstico deficiente y a la severidad presentada en pacientes sépticos. Las evidencias revelan, que la reducción de HLA-DR(MHCII) en monocitos de pacientes sépticos, es un factor de riesgo para el aumento de infecciones nosocomiales y mortalidad durante la fase de inmunoparálisis de la sepsis [20]. El macrófago juega una papel fundamental durante la hiperinflamación o hipoinflamación de la sepsis, siendo determinante en la resolución o severidad del evento séptico. Sin embargo, el fenotipo, la activación y el comportamiento inmunometabólico del macrófago durante la sepsis humana, sigue siendo un campo amplio de investigación por discernir en la medicina moderna.

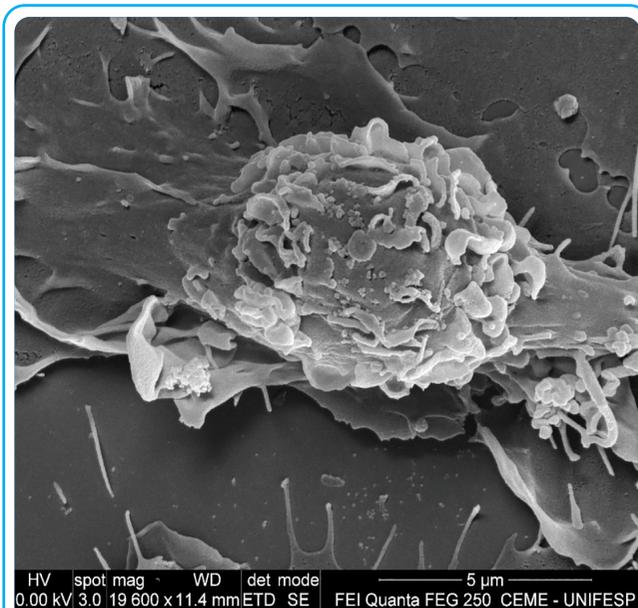


Figura 1. Macrófago adherido a placa de cultivo celular

Macrófago con membrana celular irregular que presenta una fuerte adherencia al plástico y múltiples pseudópodos, los cuales son esenciales para el proceso de fagocitosis. Este macrófago fue derivado a partir de progenitores de médula ósea humana y diferenciado durante 7 días con el factor de crecimiento GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos).

Papel de los macrófagos y monocitos durante la inmunoparálisis de la sepsis

Durante la inmunoparálisis de la sepsis, los monocitos se someten a una reprogramación inmunometabólica e epigenética, la cual provoca fallas en funciones efectoras como la presentación de antígenos y la secreción de citocinas proinflamatorias [21]. Además, la reprogramación de macrófagos, implica que estas células expresen marcadores asociados a M2 como CD36, IL-10 y VEGF- α , afectando en gran medida, su potencial antimicrobiano [21,22]. En consecuencia, se reportan defectos en la expresión de genes asociados al inflamossoma [23] y de moléculas co-estimuladoras como el CD86.

En un estudio llevado a cabo por Ferreira et al. [24], se pudo evidenciar que los monocitos sépticos, aumentan la expresión del ligando PDL-1, el cual es una proteína transmembranal relacionada con funciones anérgicas que son encontradas en algunas respuestas inmunes frente al cáncer; exponiendo similitudes con los procesos fisiopatológicos que ocurren durante la inmunoparálisis de la sepsis [24].

Igualmente, cuando se revisó el transcriptoma derivado de monocitos de pacientes sépticos con monocitos de pacientes en recuperación [22], se evidenció que los monocitos sépticos, a diferencia de los monocitos en recuperación; presentaron un fenotipo asociado a M2, revelando los siguientes aspectos: *i*) aumento de la angiogénesis; *ii*) secreción de mieloperoxidasas; *iii*) capacidad deficiente para presentar antígenos microbianos y *iv*) limitada actividad para promover la proliferación de linfocitos efectores [25,26].

Buscando un mecanismo biológico que explicara el comportamiento del macrófago durante la inmunoparálisis, los investigadores Shalova et al. [22], encontraron que HIF1 α , estaría regulado positivamente en monocitos de pacientes sépticos. En otra investigación, quedó en evidencia que las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes sépticos, exhibieron una reducción en la vía de señalización del factor NF-KB en comparación con mononucleares de

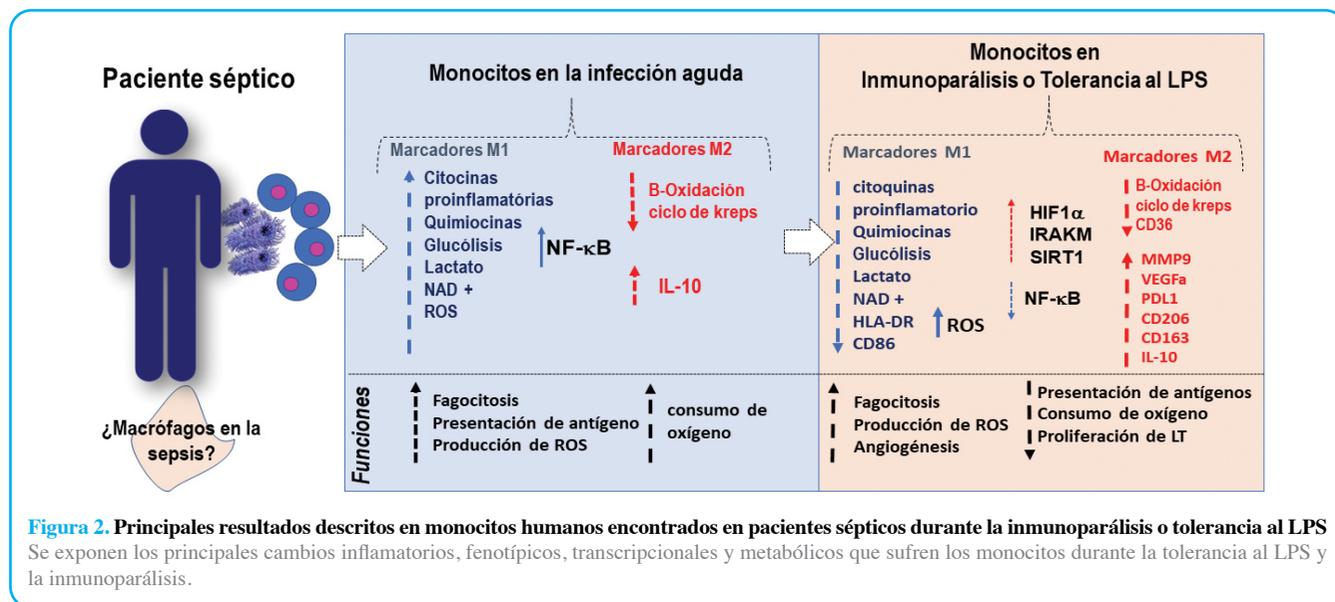
voluntarios sanos; reportando además, la producción de IL-10 en los monocitos de pacientes sépticos [27]. Estos eventos, refuerzan las características inmunosupresoras y fenotípicas que aparentemente adquiere el macrófago durante la fase hipoinflamatoria de la sepsis.

No obstante, recientes investigaciones revelan que, estos cambios fenotípicos y transcripcionales sufridos durante la inmunoparálisis, son promovidos principalmente por cambios metabólicos [28]. Un estudio reciente, liderado por el grupo de Netea MG [29], mostró que durante la infección por sepsis aguda, los monocitos exhiben un perfil metabólico glucolítico con características fenotípicas asociadas con la polarización M1, también conocida como la proinflamación del macrófago [30]. Sorprendentemente, cuando se examinaron los monocitos durante el período de inmunoparálisis, los resultados mostraron que estos monocitos exhibían represión no solo en las vías glucolíticas, sino inesperadamente en las vías de b-oxidación y ciclo de Krebs. Estos monocitos también mostraron un perfil similar a M2, con marcada expresión de IL-10, CD36 y CD163 [31].

Curiosamente, algunas funciones macrofágicas, como la fagocitosis y la expresión de ROS, usualmente tienden a permanecer inalteradas en los macrófagos durante la inmunoparálisis [32]. Sin embargo, aunque estas funciones se conservan, cada vez es más claro que estos mecanismos por sí solos, no son suficientes para controlar el microorganismo y resolver el proceso infeccioso [33].

La tolerancia a LPS como modelo de inmunoparálisis

La activación macrofágica tipo M2, descrita durante la inmunoparálisis de la sepsis, es en gran medida, muy similar al perfil observado durante el fenómeno de tolerancia al LPS. Por ello, este modelo *in vitro*; el cual, sigue siendo conveniente para comprender en el laboratorio los mecanismos que gobiernan los cambios fenotípicos y transcripcionales que tienen lugar en los monocitos durante la sepsis (figura 2).



La tolerancia a LPS (figura 2), ha sido ampliamente estudiada por diversos grupos de investigación, quienes han demostrado que monocitos humanos tolerantes a LPS, reducen la producción de IL-6 y retienen la capacidad de fagocitar bacterias, además de mantener intacta la capacidad de producir ROS [32]. Por otro lado, en el contexto de la sepsis, Delano y Ward [34], dejaron en evidencia que los monocitos de pacientes sépticos cuando se desafiaban con LPS, exhibieron un detrimento significativo en la producción de TNF- α , acompañada de una producción exacerbada de ROS en comparación con voluntarios sanos [35]. Halbach et al. [36], en este mismo escenario, reportaron que los monocitos de pacientes sépticos, poseen cierta similitud con el perfil M2 de los macrófagos, debido a que exhiben una reducción en la expresión de HLA-DR y un aumento en CD206 y CD163 [36].

Conclusión

El enfoque terapéutico, se torna claramente vital, debido a que persigue la restauración del sistema inmunológico del paciente séptico, logrando ser más específico a la respuesta inmune y a los diferentes fenotipos de presentación. Así mismo, el enfoque terapéutico se convierte en una alternativa de solución eficaz frente a los tratamientos usuales de la sepsis, que incluyen la administración precoz de antibióticos y el mantenimiento hemodinámico de los pacientes.

El macrófago, como célula efectora de la inflamación y responsable de la contención del microorganismo, juega un papel central en la comprensión de la inmunopatología de la sepsis. Por consiguiente, comprender la polarización de los macrófagos, sus cambios metabólicos y los cambios epigenéticos que estos puedan sufrir durante el desarrollo de la sepsis, se vuelve fundamental a la hora de generar conocimiento sobre la respuesta inmune de la sepsis y buscar posibles biomarcadores y dianas terapéuticas.

Se reconoce a la sepsis como una enfermedad con gran variedad de presentación, y heterogeneidad en su expresión clínica, que no puede ser encasillada a un manejo único definido; por esta razón, conceptos y trabajos en medicina de precisión, generan una visión futura de lo que en los siguientes años se deberá realizar de manera individual en pacientes sépticos.

Consentimiento de publicación

Los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este documento solo refleja sus puntos de vista y no los de las instituciones a las que cada autor pertenece.

Perfil de autoría

Juan Sebastián Henao Agudelo

Obtuvo su doctorado y maestría en Ciencias Biomédicas de la Universidad Federal de São Paulo, Brasil. Tiene experiencia en investigación clínica relacionada con pacientes trasplantados, pacientes con enfermedad renal crónica, cáncer y epidemiología clínica. Sus líneas de investigación son la inmunología, la biología molecular, la terapia celular y la inmunoterapia del cáncer. Ha publicado en varias revistas de alto impacto (Q1) en el área de inmunología, terapia celular y enfermedades renales. Ha sido galardonado como mejor Joven Investigador de la Fundación Bill y Melinda Gates, segundo lugar otorgado por la Federación Europea de Sociedades de Inmunología, y mejor trabajo científico en el Foro de Inmunoterapia del Cáncer, realizado en la ciudad de Madrid, España.



Rubén Eduardo Lasso Palomino

Médico y cirujano de la Universidad del Cauca. Especialista en Pediatría de la Universidad CES., actualmente trabaja en la Unidad de Cuidados Críticos Pediátricos de la Fundación Valle del Lili, Cali-Colombia. Jefe médico en UCIP. Miembro de LARed (Red Colaborativa Pediátrica Latinoamericana); enfoque: PIC-S, familias en UCIP, enfermedad crónica de cuidados críticos y AKI.



Referencias

- [1] World Health Organization (WHO). <https://mca.essensys.ro/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>.
- [2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016;193. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>.
- [3] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Medicine* 2017;43. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
- [4] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Medicine* 2020;46. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>.
- [5] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020;395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
- [6] Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis prevalence assessment database, spread): an observational study. *The Lancet Infectious Diseases* 2017;17. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30322-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30322-5).
- [7] Rudd KE, Kissoon N, Limmathurotsakul D, Bory S, Mutahunga B, Seymour CW, et al. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. *Critical Care* 2018;22. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2157-z>.
- [8] Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An analysis based on timing of diagnosis and severity level*. *Critical Care Medicine* 2018;46. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003342>.
- [9] Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers* 2016;2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.45>.
- [10] Bouza C, López-Cuadrado T. Epidemiology and trends of sepsis in young adults aged 20–44 years: A nationwide population-based study. *Journal of Clinical Medicine* 2019;9. <https://doi.org/10.3390/jcm9010077>.
- [11] Arts RJW, Gresnigt MS, Joosten LAB, Netea MG. Cellular metabolism of myeloid cells in sepsis. *Journal of Leukocyte Biology* 2017;101. <https://doi.org/10.1189/jlb.4MR0216-066R>.
- [12] O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Reviews Immunology* 2016;16. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>.
- [13] Geeraerts X, Bolli E, Fendt S-M, van Ginderachter JA. Macrophage metabolism as therapeutic target for cancer, atherosclerosis, and obesity. *Frontiers in Immunology* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00289>.
- [14] Diskin C, Pålsson-McDermott EM. Metabolic modulation in macrophage effector function. *Frontiers in Immunology* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00270>.
- [15] van Wyngene L, Vandewalle J, Libert C. Reprogramming of basic metabolic pathways in microbial sepsis: therapeutic targets at last? *EMBO Molecular Medicine* 2018;10. <https://doi.org/10.15252/emmm.201708712>.

- [16] Batista-González A, Vidal R, Criollo A, Carreño LJ. New Insights on the role of lipid metabolism in the metabolic reprogramming of macrophages. *Frontiers in Immunology* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02993>.
- [17] Braga TT, Agudelo JSH, Camara NOS. Macrophages During the Fibrotic Process: M2 as Friend and Foe. *Frontiers in Immunology* 2015;6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00602>.
- [18] Kumar V. Targeting macrophage immunometabolism: Dawn in the darkness of sepsis. *International Immunopharmacology* 2018;58. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.005>.
- [19] Venet F, Lukaszewicz A-C, Payen D, Hotchkiss R, Monneret G. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Current Opinion in Immunology* 2013;25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.05.006>.
- [20] Denstaedt SJ, Singer BH, Standiford TJ. Sepsis and nosocomial infection: patient characteristics, mechanisms, and modulation. *Frontiers in Immunology* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02446>.
- [21] Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Aosasa S. Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2018;2. <https://doi.org/10.1002/ags3.12194>.
- [22] Shalova IN, Lim JY, Chittezhath M, Zinkernagel AS, Beasley F, Hernández-Jiménez E, et al. Human monocytes undergo functional re-programming during sepsis mediated by hypoxia-inducible factor-1 α . *immunity* 2015;42. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.001>.
- [23] Esquerdo KF, Sharma NK, Brunialti MKC, Baggio-Zappia GL, Assunção M, Azevedo LCP, et al. Inflammasome gene profile is modulated in septic patients, with a greater magnitude in non-survivors. *Clinical & Experimental Immunology* 2017;189. <https://doi.org/10.1111/cei.12971>.
- [24] Ferreira da Mota NV, Brunialti MKC, Santos SS, Machado FR, Assuncao M, Azevedo LCP, et al. Immunophenotyping of Monocytes During Human Sepsis Shows Impairment in Antigen Presentation: A Shift Toward Nonclassical Differentiation and Upregulation of FC γ R1-Receptor. *Shock* 2018;50. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001078>.
- [25] Rimmelé T, Payen D, Cantaluppi V, Marshall J, Gomez H, Gomez A, et al. Immune cell phenotype and function in sepsis. *Shock (Augusta, Ga)* 2016;45. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000495>.
- [26] Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, et al. Cell type-specific roles of nf- κ b linking inflammation and thrombosis. *Frontiers in Immunology* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00085>.
- [27] Salomao R, Brunialti MKC, Gomes NE, Mendes ME, Diaz RS, Komninakis S, et al. Toll-like receptor pathway signaling is differently regulated in neutrophils and peripheral mononuclear cells of patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock*. *Critical Care Medicine* 2009;37. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318192fbaf>.
- [28] Weiss SL, Zhang D, Bush J, Graham K, Starr J, Murray J, et al. Mitochondrial dysfunction is associated with an immune paralysis phenotype in pediatric sepsis. *Shock* 2020;54. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001486>.
- [29] Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* 2016;352. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>.
- [30] Cheng S-C, Scicluna BP, Arts RJW, Gresnigt MS, Lachmandas E, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nature Immunology* 2016;17. <https://doi.org/10.1038/ni.3398>.
- [31] Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, Scolaro T, Castegna A. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Frontiers in Immunology* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01462>.
- [32] Salomao R, Brunialti MKC, Rapozo MM, Baggio-Zappia GL, Galanos C, Freudenberg M. Bacterial sensing, cell signaling, and modulation of the immune response during sepsis. *Shock* 2012;38. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318262c4b0>.
- [33] López-Collazo E, del Fresno C. Pathophysiology of endotoxin tolerance: mechanisms and clinical consequences. *Critical Care (London, England)* 2013;17. <https://doi.org/10.1186/cc13110>.
- [34] Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunological Reviews* 2016;274. <https://doi.org/10.1111/imr.12499>.
- [35] Stortz JA, Raymond SL, Mira JC, Moldawer LL, Mohr AM, Efron PA. Murine Models of Sepsis and Trauma: Can We Bridge the Gap? *ILAR Journal* 2017;58. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilx007>.
- [36] Halbach JL, Wang AW, Hawisher D, Cauvi DM, Lizardo RE, Rosas J, et al. Why Antibiotic Treatment Is Not Enough for Sepsis Resolution: An evaluation in an experimental animal model. *Infection and Immunity* 2017;85. <https://doi.org/10.1128/IAI.00664-17>.