



<https://doi.org/10.15517/rev.biol.trop..v70i1.49798>

Mecanismos inmunológicos en Cnidaria: un sistema inmune basal de gran complejidad e interés biopropectivo

Edwar Leal¹; <https://orcid.org/0000-0003-4913-7246>

Luis Parmenio Suescún-Bolívar^{1,2*}; <https://orcid.org/0000-0003-0707-403X>

Marlon Múnica³; <https://orcid.org/0000-0003-3428-0541>

1. Programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de Pamplona, km 1 vía a Bucaramanga, Pamplona 543050, Colombia; edwar.leal@unipamplona.edu.co, biomolgen@hotmail.com (*Correspondencia)
2. Programa de Microbiología, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Santiago de Cali, Colombia.
3. Corporación Universitaria Rafael Núñez, Ginumed, Colombia; marmunera@gmail.com

Recibido 20-I-2022. Corregido 17-VIII-2022. Aceptado 19-X-2022.

ABSTRACT

Immunological mechanisms in Cnidaria: A highly complex basal immune system with biopropective interest

Introduction: Cnidarians depend on innate immunity for protection against both their own and external biological agents. It consists of three main immunological processes: 1) immune recognition, 2) intracellular signaling, and 3) effector response.

Objective: To critically review current knowledge of the molecular repertoire involved in the immune response in cnidarians, its role in symbiosis, and possible biotechnological applications.

Methods: We used keywords such as immunity, and immunological recognition in cnidarians, in the NCBI, Scielo and Google Scholar databases, for the last decade.

Results: Cnidarian immune recognition consists of molecular pattern receptors and responses such as the mobilization of molecules to the site of infection, microbial ingestion, and the formation of molecules that activate signaling cascades. The signaling phase involves translation mediators that activate transcriptional genes and intracellular signaling cascades that initiate defenses. Effector responses include surface layer mucus, antimicrobial peptides, reactive oxygen species, and the cellular response mediated by phagocytosis.

Conclusions: Immunity in Cnidaria is mediated by complex defense mechanisms composed of pathogen recognition receptors, intracellular signaling pathways, effector cells and molecules responsible for pathogen elimination, and recognition of symbionts. There is a potential for toxin compounds useful as antimicrobial molecules.

Key words: innate immunity; signaling; effector responses; symbiosis; antimicrobial peptides.

RESUMEN

Introducción: La protección ante agentes biológicos propios y externos de los cnidarios dependen de la inmunidad innata, la cual consta de tres procesos inmunológicos principales: 1) reconocimiento inmunológico, 2) señalización intracelular, y 3) respuesta efectora.

Objetivo: Revisar críticamente el conocimiento actual del repertorio molecular involucrado en la respuesta inmune en cnidarios, así como, su papel en el establecimiento de la simbiosis, y las posibles aplicaciones biotecnológicas de las moléculas involucradas en el proceso de inmunidad.

Métodos: Se realizó una revisión de artículos científicos encontrados a través de las bases de datos del NCBI, Google Scholar y Scielo, con palabras claves como inmunidad y/o reconocimiento inmunológico en cnidarios, en una ventana de tiempo de la última década, sin descartar literatura clásica más antigua.

Resultados: El reconocimiento inmunológico consiste en receptores inmunológicos que reconocen patrones moleculares e inducen respuestas efectoras como la movilización de moléculas al sitio de la infección, la ingestión microbiana y la formación de moléculas que activan cascadas de señalización. La fase de señalización involucra mediadores de la traducción de señales que activan genes de transcripción, y cascadas de señalización intracelular que inician respuestas de defensa adecuadas. Las respuestas efectoras incluyen la capa superficial del mucus, péptidos antimicrobianos, especies reactivas de oxígeno y la respuesta celular mediada por fagocitosis. Por último, se presenta un esquema y una tabla integral de las vías de respuesta inmune en los cnidario.

Conclusiones: La inmunidad en Cnidaria está mediada por mecanismos de defensa complejos integrados por receptores de reconocimiento de patógenos, vías de señalización intracelular, células y moléculas efectoras encargadas de la eliminación del patógeno, y reconocimiento-aceptación de simbiontes. El estudio de compuestos activos del sistema inmune en Cnidaria ha sido poco explorado, sin embargo, el trabajo realizado con otros compuestos presentes en las toxinas de este filo, los sitúa como una fuente importante de moléculas antimicrobianas dignas de un análisis de bioprospección.

Palabras claves: inmunidad innata; señalización; respuestas efectoras; simbiosis; péptidos antimicrobianos.

INTRODUCCIÓN

Los Cnidarios son un filo de animales invertebrados con una anatomía simple, que se compone de dos capas celulares conocidas como ectodermo (capa más exterior) y la gastrodermis, capa interna con funciones digestivas, que en algunos cnidarios simbióticos alberga a microalgas dinoflageladas de la familia Symbiodiniaceae en una estructura subcelular conocida como simbiosoma (Peng et al., 2010; Roth et al., 1988). Estas dos capas celulares están separadas por una capa no celular llamada mesoglea, cuya función es de sostén y de intercambio de sustancias (Veron, 2000). Este filo incluye las clases Anthozoa (corales), Hydrozoa (hidras y anémonas), Scyphozoa y Cubozoa (medusas) (Barnes, 1974) y se caracterizan por poseer células, llamadas nemotocitos, especializadas en la producción de venenos (Birsá et al., 2010; Ozbek et al., 2009). Estos venenos, de naturaleza proteica y compuestos de bajo peso molecular, son utilizadas por los Cnidarios para su protección y para cazar sus presas (Schendel et al., 2019).

Estos invertebrados han sido de gran interés de bioprospección por las posibles aplicaciones de las sustancias que componen sus venenos (Stabili et al., 2021), por la producción de metabolitos secundarios con gran potencial

farmacológico (Raimundo et al., 2018), como los aminoácidos tipo micosporinas (MAAs, por sus siglas en inglés “Mycosporine-like amino acids”) importantes en fotoprotección (Banaszak et al. 1998), y por las sustancias que componen su repertorio de inmunidad. De este modo, estos invertebrados podrían ser una fuente inagotable de productos con actividad biológica de importancia biotecnológica y farmacéutica.

Bajo el escenario anterior se plantea revisar el repertorio inmune de los Cnidarios, como un sistema complejo digno de bioprospección para la búsqueda de biomoléculas con actividad farmacéutica. En este sentido, se conoce que la respuesta inmune de manera general se clasifica convencionalmente en dos tipos: 1) la inmunidad innata, la cual representa la primera línea de defensa, tiene limitada variabilidad, especificidad y es ancestral (de origen evolutivo basal); y 2) la inmunidad adaptativa, que está presente sólo en vertebrados mandibulados y se caracteriza por la alta diversidad y especificidad de sus respuestas mediadas por linfocitos y receptores de antígeno (Cadavid, 2016).

En los cnidarios la inmunidad innata se da por: 1) reconocimiento inmunológico, 2) señalización intracelular, y 3) respuesta efectora (Mydlarz et al., 2016). La detección de patógenos está mediada por receptores de



reconocimiento (PRR), proteínas de membrana y a nivel intracelular, que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Estos PAMP son estructuras moleculares conservadas, expresadas por virus, bacterias, hongos, protozoos y helmintos (Buchmann, 2014). En el caso de Cnidaria, las cuatro familias de PRR mejor estudiadas son los receptores de tipo Toll (TLR), Lectinas de tipo C(CTL), los receptores de tipo dominio de oligomerización por unión de nucleótidos (NLR) y los receptores tipo RIG-I (RLR). Además, cumple un papel importante en el manejo de microbios beneficiosos, y en la simbiosis microbiana (Parisi et al., 2020). En la señalización actúan mediadores de traducción de señales, donde factores de transcripción y las ascadas de señalización intracelular inducen la transcripción de genes inmunes para respuestas efectoras (Cerenius et al., 2010). En Cnidaria existen vías de señalización NF- κ B, ECSIT, de interferón, y lectina-complemento. Adicionalmente, de sistema de la profenoloxidasa y de complemento. También se da la fagocitosis, opsonización, lisis y producción de péptidos antimicrobianos. En esta revisión se describen los hallazgos realizados en Cnidaria con respecto a los tres procesos inmunológicos principales de la inmunidad innata, de igual forma, en la primera sesión se discute el papel de sistema inmune en el proceso de establecimiento de la simbiosis, mecanismo presente en cnidarios fotosimbióticos. También se hace alusión a la importancia del mucus (Bythell & Wild, 2011) como barrera protectora, y a compuestos bioactivos con aplicaciones biotecnológicas descubiertos en Cnidaria.

A pesar de la morfología primitiva de los cnidarios, sus genomas presentan una gran complejidad que se ve reflejada en el repertorio de genes que conforman su sistema inmunológico, los cuales manifiestan similitud a los de los mamíferos, convirtiendo a este filo en candidatos excepcionales para investigaciones sobre la evolución inmune innata (Miller et al., 2007). Otro motivo por el cual resulta importante estudiar estos mecanismos de defensa

primitivos, son las enfermedades de carácter infeccioso que ponen en riesgo la estructura y función de los arrecifes de coral, por la pérdida de tejido vivo en las colonias de corales constructores (hermatípicos) (Alvarez-Filip et al., 2019; Estrada-Saldívar et al., 2020; Weil et al., 2006). Del mismo modo, se ha planteado que estos organismos ofrecen un potencial como fuente de nuevas sustancias antimicrobianas para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes (Augustin et al., 2009). Por lo tanto, resulta fundamental comprender los mecanismos de respuesta inmune exhibidos por estos invertebrados, a través de esta revisión, con los objetivos de describir su repertorio molecular, y explorar las aplicaciones biotecnológicas que estas moléculas pudieran tener.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recurrió a la revisión de artículos publicados en revistas científicas que abordan el tema de la inmunidad en cnidarios. Los artículos fueron buscados en los motores de búsqueda del NCBI, Scielo y Google Scholar, utilizando palabras claves en dos idiomas (español e inglés): inmunidad, reconocimiento inmunológico, mecanismos de defensa inmunológicos y aplicaciones biotecnológicas en cnidarios (immunity, immunological recognition, immunological defense mechanisms and biotechnological applications in cnidarians, bioprospection in cnidaria). Se abordaron los temas: simbiosis e inmunidad, reconocimiento inmunológico en cnidarios, señalización inmunitaria, respuestas efectoras enfocadas en péptidos antimicrobianos, y aplicaciones biotecnológicas de compuestos bioactivos. Se tuvieron en cuenta tanto artículos en inglés como en español de una ventana de tiempo de la última década (2011-2021), incluyendo la bibliografía clásica sobre el tema de estudio, dando un total de 90 artículos revisados. La búsqueda se hizo desde el 20 de julio del 2021 hasta el primero de noviembre del 2021.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Simbiosis e inmunidad: Los cnidarios como algunos corales escleractínios, anémonas y medusas, establecen una simbiosis de tipo mutualista con microalgas dinoflageladas de la familia Symbiodiniaceae que generalmente residen dentro de las células gastrodérmicas del huésped cnidario (Davy et al., 2012). En esta asociación los cnidarios aportan nutrientes como amonio, fosfatos y dióxido de carbono a las microalgas, mientras que estas les transfieren azúcares, lípidos y oxígeno, compuestos que contribuyen a la producción de energía para la actividad metabólica del huésped (Allemand et al., 1998). El establecimiento de la simbiosis se sustenta en cuatro fases: a) reconocimiento y fagocitosis de la microalga simbiote, b) regulación de la división celular del simbiote, c) intercambio metabólico y tráfico de nutrientes, d) calcificación, en el caso de los corales escleractíneos (Davy et al., 2012).

La primera fase de reconocimiento es crucial, debido a que el hospedero ha desarrollado mecanismos celulares y moleculares que discriminan sus simbioses potenciales de agentes infecciosos, mientras que los posibles simbioses deben tener la capacidad para invadir y evadir la respuesta inmune del hospedero para sobrevivir dentro de él (Neubauer et al., 2017). Esta fase está mediada por interacciones lectina-glucano, una relación común entre patrones moleculares asociados a patógenos y receptores de reconocimiento de patógenos (PAMP-PRR), en repertorios inmunes innatos de animales (Davy et al., 2012). Un estudio con la anémona de mar *Aiptasia pulchella* demostró que la eliminación de glucanos en la superficie de *Symbiodinium* disminuyó significativamente el éxito de la infección de este sobre la anémona (Lin et al., 2000). En tres especies de Symbiodiniaceae se midió la afinidad de glicoconjugados presentes en su superficie celular con diferentes tipos de lectinas, y se pudo determinar que tanto los residuos de D-manosa como D-glucosa son probablemente componentes funcionales de la superficie del simbiote que participan en el reconocimiento

de Symbiodiniaceae y el mantenimiento del mutualismo. Además, se encontró que lectinas específicas para manosas BC2L-A, CALSEPA, GRFT y ORYSATA reconocieron glicoproteínas en las tres especies de simbioses (Tortorelli et al., 2021). En el coral *Pocillopora damicornis*, mediante experimentos de inmunolocalización se pudo encontrar evidencia de inmunoreactividad de PdC-Lectina en células de coral pertenecientes al tejido endodérmico en contacto con simbioses dinoflagelados libres presentes transitoriamente en el coelenteron, lo cual sugiere un papel putativo para la PdC-Lectina en la interacción y adquisición de zooxantelas (Vidal-Dupiol et al., 2009). En este mismo estudio se demostró que la PdC-Lectina muestra grandes similitudes con lectinas denominadas Millectinas, aisladas en el coral *Acropora millepora*, con capacidad para unirse a patógenos bacterianos como a ciertos miembros de la familia Symbiodiniaceae (Kvennefors et al., 2008).

La regulación negativa de la expresión de algunos genes de la inmunidad parece ser una condición necesaria para la simbiosis en cnidarios. Esto se evidencia en *Exaiptasia diaphana* (= *Exaiptasia pallida*) cuya expresión y actividad del factor de transcripción NF- κ B estuvo regulado negativamente al introducir células de *Symbiodinium* en larvas aposimbióticas (libres de microalgas simbióticas), y regulado positivamente con la pérdida de la simbiosis (Mansfield et al., 2017). Por otra parte, se ha planteado que la regulación de citocinas del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) cumple un papel importante en el establecimiento de la simbiosis. En *E. diaphana*, la adición de TGF- β humano exógeno suprimió la respuesta inmune inducida por lipopolisacáridos (LPS), mientras que la adición anti TGF- β previno la aparición de simbiosis, lo cual sugiere que los simbioses dinoflagelados promueven la tolerancia del huésped a través de la activación de las vías inmunes tolerogénicas (Detournay et al., 2012). En esta especie también se caracterizó la glucoproteína trombospondina (TSR), donde se demostró que el dominio TSR estimula la adquisición de



simbiontes (Neubauer et al., 2017). Sin embargo, ciertos corales blanqueados se encuentran inmuno-suprimidos, esto puede observarse en el coral *Orbicella faveolata*, donde se demostró que vías relacionadas con el sistema inmunitario, como la apoptosis y el sistema de complemento, se suprimen durante el blanqueamiento y se mantienen así después de un año del evento (Pinzón et al., 2015).

Estos hallazgos sugieren que los genes de la inmunidad innata pueden estar regulados positiva o negativamente de acuerdo con las condiciones necesarias para el establecimiento de la simbiosis. Por ejemplo, la regulación positiva de genes relacionados con la expresión de lectinas puede resultar crucial para el reconocimiento y unión del simbiote, y la inhibición del factor de transcripción NF- κ B puede conducir a una supresión de diferentes vías inmunes, lo cual puede facilitar su adaptación. Estudios futuros deben estar encaminados en evaluar la actividad de diferentes genes y vías de señalización inmunes durante el blanqueamiento, con el fin de establecer si la pérdida de la simbiosis aumenta la vulnerabilidad a enfermedades de carácter infeccioso.

A continuación, se describen los hallazgos realizados en Cnidaria con respecto a los cuatro procesos inmunológicos principales de la inmunidad innata 1, reconocimiento inmunológico, 2) señalización intracelular, y 3) respuesta efectora.

Reconocimiento inmunológico de patógenos en cnidarios: Los PRR son proteínas claves de la inmunidad innata presentes en la membrana celular y a nivel intracelular que detectan PAMP (Buchmann, 2014). Activan la especificidad inmunitaria en invertebrados, ya que su diversidad permite generar respuestas inmunitarias específicas (Emery et al., 2021). Una vez es reconocido el patógeno, estos receptores inducen una respuesta en el organismo afectado en tres niveles: 1) estimula la fagocitosis e ingestión enzimática, 2) moviliza moléculas a los sitios donde se produce la infección y 3) induce moléculas efectoras para respuestas inmunes efectivas (Cadavid,

2016; Dunn, 2009) (Fig. 1). A continuación, se describen los principales PRR presentes en cnidarios.

Receptores tipo Toll (TLR): Los TLRs son proteínas transmembranales presentes en el huésped, que poseen dominios específicos para unirse a (PAMP) (Parisi et al., 2020). Mediante genómica, Miller et al. (2007) identificaron TLR en *Nematostella vectensis*. Estas proteínas incluyen a NvTLR-1. También, hay proteínas receptoras con dominios de inmunoglobulinas (NvIL-1R1, NvIL-2R2, NvIL-1R3), y una proteína homóloga de MyD88 (NvMyD88). Para *Hydra magnipapillata*, se encontraron cuatro proteínas HyLRR-1 y LyTRR-2. Las proteínas HyTRR-1 y HyTRR-2 se relacionan con la producción de péptidos antimicrobianos como Hydramacin-1 (Augustin et al., 2010).

El genoma de *Acropora digitifera* muestra un sistema inmune complejo. En *A. digitifera* existen cuatro Toll/TLR, cinco proteínas tipo IL-1R, y proteínas TIR con dominios de inmunoglobulinas (Shinzato et al., 2011). Emery et al. (2021) evidenciaron TLR en los antozoos *Dendronephyta gigantea* y *A. millepora*.

Brennan et al. (2017) caracterizaron funcionalmente Nv-TLR- 1 en *N. vectensis*, que activa la señalización de NF- κ B en respuesta a patógenos. En *E. diaphana* la exposición a patógenos evidenció una fuerte expresión de MyD8 (Roesel & Vollmer, 2019), y ante la infección con *Vibrio parahaemolyticus* se identificaron varios componentes de la vía TLR- NF- κ B, donde resaltan homólogos con dominios conservados como MyD88, TRAF, TBK1, NIK, IRF, NF- κ B y AP-1 (Seneca et al., 2020).

Lectinas: Las lectinas son receptores en cnidarios de unión a carbohidratos que activan el complemento y opsonizan (Dunn, 2009). En la vía de las lectinas se une al azúcar del patógeno formando el C3 y proteínas efectoras del complejo de ataque de membrana/perforina (MACPF) (Parisi et al., 2020).

Unas lectinas comunes en cnidarios es la Taquilectina que se une a LPS y peptidoglucanos (Beisel et al., 1999). Burge et al. (2013)

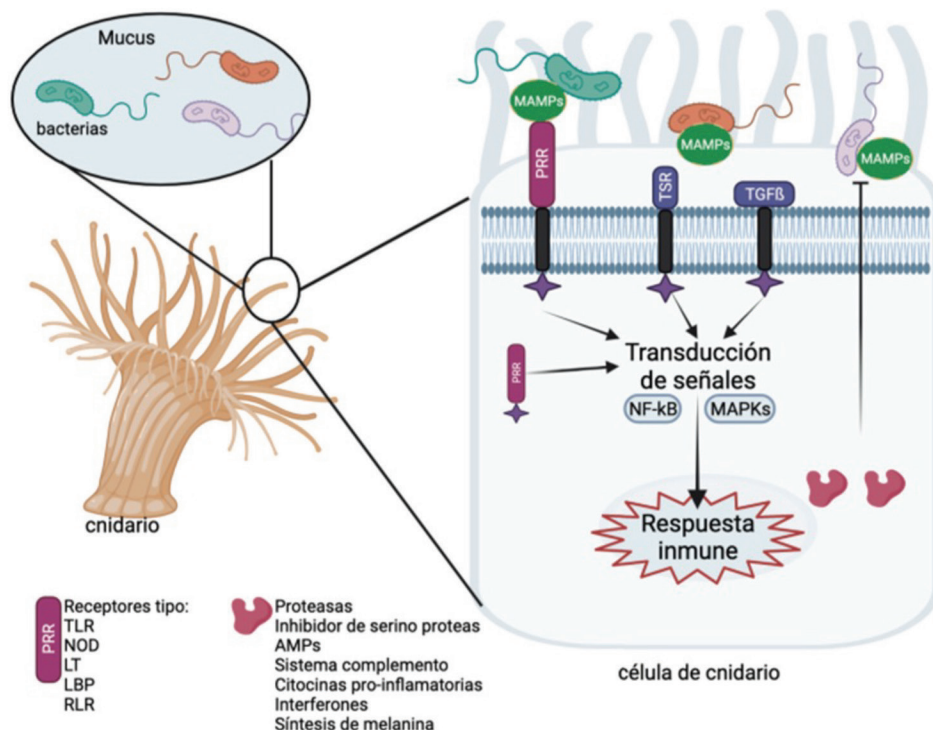


Fig. 1. Principales receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) y posibles respuestas efectoras de la inmunidad en invertebrados identificados en Cnidaria. Receptores PRR: Receptor de tipo Toll (TLR), Receptor de tipo NOD (NLR), Lectinas (LT), Receptor de tipo RIG-I (RLR) y proteínas de unión a polisacáridos (LBP). Receptores asociados con la regulación del sistema inmune: glucoproteína trombospondina (TSR) y el receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β). Respuestas efectoras asociadas con la síntesis de proteasas e inhibidores de Serino proteasas, péptidos antimicrobianos, sistema de complemento, citocinas proinflamatorias, interferones, fagocitosis, opsonización y encapsulación. Esquema creado en BioRender.com / **Fig. 1.** Main pathogen recognition receptors (PRR) and possible effector responses of immunity in invertebrates identified in Cnidaria. PRR receptors: Toll-like receptor (TLR), NOD-like receptor (NLR), Lectins (LT), RIG-I-like receptor (RLR), and polysaccharide-binding proteins (LBP). Receptors associated with the regulation of the immune system: thrombospondin glycoprotein (TSR) and the receptor for transforming growth factor beta (TGF-β). Effector responses associated with the synthesis of proteases and inhibitors of serine proteases, antimicrobial peptides, the complement system, proinflammatory cytokines, interferons, phagocytosis, opsonization, and encapsulation. Outline created on BioRender.com

determinaron que la Taquilectina-2 se expresa en *Gorgonia ventalina* ante parásitos. Hay un homólogo de Taquilectina-2 en *Oculina varicosa* (Hayes et al., 2010).

Como respuesta a *V. parahaemolyticus*, *E. diaphana* expresa lectinas como la colectina-12 (colec12), lectinas de unión a L-ramnosa (Ep_RBL) y lectina de tipo C (Seneca et al., 2020). Emery et al., (2021) identificó lectinas tipo C. En los medusozoos *C. hemisphaerica* y *M. virulenta* existen factores de Von Willebrand y dominios secretores ricos en cisteína, además

de lectinas de unión a manosa (MBL) en *Cassiopea xamachana* y *C. hemisphaerica*.

Receptores similares a NOD: Los NLR son receptores intracelulares con dominios LRR C-terminal para el reconocimiento de PAMP, un dominio central de unión a nucleótidos denominado dominio NACHT, y un dominio efector N-terminal (Parisi et al., 2020). Los NLR activan vías NF-κB, interferón, proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), e inflammasoma (Elinav et al., 2011).



Se han caracterizado NLR en Cnidaria. Hamada et al. (2013) determinaron que *Acropora digitifera* incluye NLR putativos con receptores tipo NOD, con una diversidad amplia de dominios proteicos comparado con los vertebrados, evidenciando que los NLR son esenciales en la inmunidad de los antozoos. Esto se observa en Emery et al. (2021), donde se describe la presencia de NLR en los antozoos analizados. También, hay ausencia de NLR en especies de medusozoos (Tabla 1).

Los receptores tipo RIG-I (RLR): Son PRR que detectan ARN viral (Loo & Gale, 2011). Tres proteínas altamente relacionadas constituyen la familia de las RLR: El RIG-I (gen I inducible por ácido retinoico), MDA5 (el gen 5 asociado a la diferenciación de melanoma), que contiene el dominio C helicasa inducida por interferón (IFIH1), y LGP2 (La ARN helicasa DHX58) (Dixit & Kagan, 2013). Se caracterizan por la presencia de una ATPasa central de caja DEXD/H que funcionan como sensores citoplasmáticos (Loo & Gale, 2011); también comparten un dominio helicasa de ARN funcional común cerca del C-terminal (HELICc) que se une específicamente a las moléculas de ARN viral (Yoneyama et al., 2005). RIG-1 y MDA5 contiene dominios CARD en tándem N-terminales que median la señalización aguas abajo, para desencadenar la respuesta del sistema de interferón. LGP2 al igual que RIG-1, albergan un dominio represor (RD) en sus dominios reguladores C-terminales (Dixit & Kagan, 2013).

En *N. vectensis* se identificaron homólogos de RIG-I/MDA5 (Zou et al., 2009). En *E. diaphana*, existen dominios IFIH1 y receptores RIG (RLR-3) (Seneca et al., 2020). Emery et al. (2021) encontraron RIG-I/MDA5 en antozoos, y LGP2 en las especies *Xenia sp.*, *Actinia tenebrosa*, *A. millepora* y *Montipora capitata*.

Otros PRR: En Cnidaria se reportan proteínas de unión a lipopolisacáridos (LBP), que reconoce LPS de bacterias Gram negativas, y activan la vía NF- κ B (Parisi et al., 2020). Estas proteínas han sido detectadas en los genomas

de *H. magnipapillata* y *N. vectensis* (Miller et al., 2007). En *Acropora palmata* y *O. faveolata* se han identificado LRR fundamentales durante la simbiosis (Schwarz et al., 2008). Para *E. diaphana* (= *Aiptasia pallida*) existe un receptor del TGF- β , el cual como ya se mencionó, posiblemente está implicado en la regulación de la simbiosis Cnidario-microalgas (Detournay et al., 2012).

Señalización inmunitaria: La activación de la respuesta inmune se da por moléculas en las vías de señalización intracelular que activan las moléculas efectoras (Cadavid, 2016). Se han identificado mediadores intracelulares de la vía de señalización Toll/TLR en *Nematostella* y *Acropora*, asociados con la localización nuclear de NF- κ B, y con la activación de la vía ECSIT que conduce a la transcripción de una variedad genes diana a través de los factores AP1. También se han encontrado elementos de señalización asociados a la vía interferón (Miller et al., 2007) (Tabla 1).

Se han identificado profenoloxidasas para la síntesis de melanina, esencial en la encapsulación de patógenos y curación de heridas (Parisi et al., 2020). Esta vía es iniciada por TLR y lectinas que desencadenan varias reacciones proteolíticas que inducen melanina (Mydlarz et al., 2016). La activación de la cascada induce proteólisis de la profenoloxidasa inactiva (PPO) para formar fenoloxidasa activa (PO). La enzima cataliza la oxigenación de monofenoles a o-difenoles y la oxidación de o-difenoles a quinonas, necesarias para la síntesis de melanina (Sato et al., 1999). En *P. damicornis* el gen lacasa-3 y un homólogo de una enzima de la profenoloxidasa se activan por *V. coralliilyticus* (Vidal-Dupiol et al., 2014). También se han identificado tirosinasas en *H. magnipapillata* y *Nematostella vectensis* (Esposito et al., 2012). Mydlarz et al. (2008), encontraron amebocitos granulares acidófilos en la mesoglea de *Gorgonia ventalina* al ser infectado con el hongo *Aspergillus sydowii*.

Otro sistema proteico en la inmunidad cnidaria es el complemento, el cual es citotóxico, opsonización, regula respuestas inflamatorias y

TABLA 1 / TABLE 1
 Componentes de diferentes vías de señalización asociados con la respuesta inmune en cnidarios /
 Components of different signaling pathways associated with the immune response in cnidarians

Vías/Elementos de señalización	Anthozoa		Medusozoa	Referencia
	<i>N. vectensis</i>	<i>A. millepora</i>	<i>H. magnipapillata</i>	
Vía NF-κB				Miller et al., 2007
LBP	+	-	+	
TLR prototípicos (LRR/TIR)	+	-	-	
TIR/TRA6/TAK1/TRA6	+	+	+	
MyD88/IRAK/IκK	+	-	+	
NF-κB	+	+	-	
Vía ECSIT				
ECSIT/MKK/JNK	+	-	+	
P38/AP1/MEKK1	+	+	+	
Vía de IFN				
TRAM	+	+	+	
IRF3	+	-	+	
Vía lectina-complemento				
C3/MACPF	+	+	+	
Vía NF-κB				Emery et al., 2021
TLR prototípicos (TIR, LRR, y dominio transmembrana)	<i>A. tenebrosa</i> , <i>A. millepora</i> , <i>M. capitata</i> , <i>N. vectensis</i> , <i>P. damicornis</i> , <i>O. faveolata</i> , <i>D. gigantea</i>		Ausente en todas las especies de medusozoos analizadas	
NLR prototípicos (NACHT y LRR)	Todas las especies de la casilla anterior más <i>Xenia</i> sp. y <i>E. diaphana</i>		Ausente en todas las especies de medusozoos analizadas	
NF-κB	Todas las especies de antozoos estudiadas		<i>Aurelia</i> sp., <i>C. xamachana</i> , <i>C. hemisphaerica</i> , <i>H. vulgaris</i> , <i>M. virulenta</i> , <i>C. cruxmelitensis</i>	
Vía de IFN				
RLR (RIG-I/MDA5)	Todas las especies de antozoos analizadas	Ausente en todas las especies de medusozoos		
RLR (LGP2)	<i>Xenia</i> sp., <i>A. tenebrosa</i> , <i>A. millepora</i> , <i>M. capitata</i>		Ausente	
Vía lectina-complemento				
C2	Todas las especies de antozoos analizadas	<i>Aurelia</i> sp., <i>C. xamachana</i> , <i>M. virulenta</i> , <i>C. cruxmelitensis</i> ,		
C3	Todas las especies de antozoos analizadas	<i>C. hemisphaerica</i> , <i>H. vulgaris</i> , <i>M. virulenta</i> , <i>C. cruxmelitensis</i>		
MASP	Todas las especies de antozoos analizadas	<i>Aurelia</i> sp., <i>C. xamachana</i> , <i>C. hemisphaerica</i> , <i>M. virulenta</i>		
Vía NF-κB	<i>E. diaphana</i>			Seneca et al., 2020
Vía de IFN	MyD88, TRAF6, IRF, AP-1, NF-κB, NLR prototípicos			
Vía lectina-complemento	RLR-3 (RIG-I), IFIH1			
	C2, C3, C4			

+ indica presencia, - indica ausencia. / + indicates presence, - indicates absence.



lisis bacteriana (Sarma & Ward, 2011). Se activa mediante tres cascadas proteolíticas como la vía clásica, de la lectina, y la vía alternativa (Parisi et al., 2020). En última instancia, todas estas vías activan el complejo de la proteína C3 para aumentar las respuestas inflamatorias como la fagocitosis, la lisis celular y la coagulación (Mydlarz et al., 2016). La vía de la lectina se ha detectado en cnidarios y se une a un azúcar del patógeno, lo cual conduce a la señalización serina, proteasas asociadas a lectinas de unión a manosa (MASP), que luego activan las proteínas C2 y similares a C4 para iniciar la formación del complejo C3 (Endo et al., 2006). Una vez formado el complejo, las perforinas (MACPF) son secretadas para formar un agujero en la membrana microbiana lisando el patógeno (Endo et al., 2006). En cnidarios se han identificado componentes del complemento de la lectina, MASP, C3 y MACPF (Mydlarz et al., 2016). En *N. vectensis* se reportan dos genes C3, dos factores de serina proteasa de vía alternativa B y uno de serina proteasa (Endo et al., 2003). El C3 se registra en especies de coral como, *Swiftia exserta*, *A. millepora*, *A. digitifera*, *Porites lobata* (Dishaw et al., 2005) y en las anémonas *Diadumene lineata* (= *Haliplanella lineata*) y *Anemonia viridis* (Fujito et al., 2010). Miller et al. (2007) identificó proteínas que contienen el dominio MACPF similar al presente en el componente C6 del sistema de complemento en *Hydra magnipapillata* y *Nematostella vectensis*.

E. diaphana ataca a *Vibrio parahaemolyticus*, mediante el complemento C2, C3, C4 y el factor B de *Exaiptasia* (Ep_Bf-1) lo cual sugiere una defensa activa contra el patógeno (Seneca et al., 2020). En un estudio realizado a 15 especies de cnidarios, en la mayoría se encontraron homólogos de MASP, C2 y C3. Sin embargo, en ninguna especie se pudo detectar la proteína de la familia C6, lo cual indicaría que los cnidarios no usan el complejo de ataque a la membrana (MAC), y en cambio utilizan el complemento para la opsonización a través de C3 (Emery et al., 2021).

Respuestas efectoras en cnidarios: El sistema inmune de los cnidarios presentan diversidad de respuestas efectoras contra patógenos, incluyendo una capa superficial de mucus que impide el acceso de patógenos, actividad microbiana debida a péptidos antimicrobianos, especies reactivas de oxígeno, y productos formados en diversas vías de señalización (Mydlarz et al., 2016).

El mucus representa la primera línea de defensa contra patógenos en antozoos como corales y anémonas, y está compuesto por lípidos, proteínas y polisacáridos que recubren el cuerpo del animal (Ducklow & Mitchell, 1979). Está involucrado en la locomoción, captura de alimento y defensa contra depredadores patógenos (Parisi et al., 2020). La capa de mucosa superficial sirve como nutrientes para muchos microorganismos beneficiosos o patógenos (Stabili et al., 2018). Se han aislado diferentes biomoléculas que conforman esta barrera protectora. En los corales *Goniopora djiboutiensis*, *A. millepora* y *O. faveolata*, existen mucinas poliméricas de alto peso molecular similares en vertebrados (Jatkar et al., 2010). Rivera-Ortega y Thomé (2018) identificaron colágeno, melanina y fenoloxidasas en el mucus de *Pseudodiploria strigosa*, *E. diaphana* y *C. xamachana*. Además, determinaron que el mucus tiene actividad antimicrobiana contra *Serratia marcescens* y *Aurantimonas* sp.

En cuanto a las especies reactivas de oxígeno (ROS), en dosis bajas actúan como moléculas de señalización en la respuesta inmune y la apoptosis, y en altas dosis producen estrés oxidativo peligroso para los componentes celulares del huésped y los patógenos. Las ROS son liberadas por fagocitos o amibocitos móviles para ayudar a matar a los agentes infecciosos (Parisi et al., 2020). Las anémonas contienen fagocitos productores de ROS que junto al mucus forman mallas complejas para capturar microbios (Robb et al., 2014).

Otra defensa innata son los inhibidores proteasas de serina. Las proteasas de serina actúan directamente en la patogénesis, con

capacidad de dañar el tejido del huésped destruyendo células y proteínas del mismo (Lantz et al., 1997).

Otro mecanismo es la fagocitosis. Los cnidarios generan inflamación para destruir células infectadas, esto implica una infiltración del tejido lesionado por las células inmunes y el inicio de la fagocitosis (Mydlarz et al., 2016). Un ejemplo de esto lo encontramos en *G. ventalina*, especie en la cual se han identificado células especializadas en fagocitosis (amebocitos) contra *Aspergillus sydowii* (Mydlarz et al., 2008). También, se ha identificado un mecanismo de defensa en corales escleractíneos y gorgonias relacionado con la encapsulación. Los microbios son encapsulados con material proteico, como colágeno o gorgonina, para rodear al microbio (Mullen et al., 2004).

Péptidos antimicrobianos (AMP): Los AMP son catiónicos con regiones hidrofóbicas y bactericidas (Smith et al., 2010). Todos están genéticamente codificados específicamente (Rivas et al., 2006). Su tamaño puede afectar de manera diferente a los componentes estructurales del patógeno. Por ejemplo, los péptidos pequeños (23 aminoácidos de longitud) destruyen la integridad de la membrana celular, mientras que los más grandes lisan o secuestran nutrientes esenciales de los microbios (Stabili et al., 2018).

Los péptidos se unen a la superficie bacteriana y luego a la membrana citoplasmática, mediante interacciones electrostáticas entre los péptidos cargados positivamente y las moléculas cargadas negativamente de la pared celular bacteriana (Smith et al., 2010). Los péptidos destruyen estructuras de la membrana bacteriana produciendo lisis celular (Teixeira et al., 2012). Según la composición de aminoácidos de los péptidos, el tamaño y la estructuras que lo conforman, estos se clasifican en categorías: 1) péptidos con estructura de hélice alfa; 2) péptidos con estructura de hojas betas estabilizadas con puentes disulfuro; 3) péptidos con estructuras extendidas; y 4) péptidos ricos en glicina (Ortiz-López, 2019). Características como la carga, el tamaño, la conformación, estructura

secundaria, la hidrofobicidad y la antipaticidad son fundamentales para determinar la actividad antibacteriana (Smith et al., 2010).

Diferentes PAM se han identificado en cnidarios (Mydlarz et al., 2016). Damicornina, el primer PAM informado en un coral escleractinio (*P. damicornis*), es catiónico de 39 residuos plegado por tres puentes disulfuro intramoleculares que implica seis dominios de cisteína en su secuencia con una amidación C-terminal; presenta actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas y el hongo *Fusarium oxysporum* (Vidal-Dupirol et al., 2011). En un estudio realizado por Franzenburg et al. (2013) se detectaron armininas en *Hydra oligactis*, *Hydra viridissima* y en *Hydra vulgaris*, implicado en la selección de parejas bacterianas adecuadas. Estudios en *Hydra magnipapillata* identificaron el péptido arminina 1a, cuyo dominio C-terminal cargado positivamente de 31 aminoácidos mostró un amplio grado de eficacia contra patógenos humanos multirresistentes (Augustin et al., 2009). Además, se observó su baja eficacia contra células eucariotas.

En *Aurelia aurita* se purificó el péptido antimicrobiano aurelina, el cual exhibe actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, y se caracteriza por la presencia de seis cisteínas que forman tres enlaces disulfuro (Ovchinnikova et al., 2006). En *H. vulgaris* se identificó Perculina (Fraune et al., 2010), PAM hallado en *H. magnipapillata* con actividad bactericida contra *Bacillus megaterium* (Bosch et al., 2009).

Los péptidos antimicrobianos presentan características que les permiten ser modelos para estudios de evolución y bioprospección. Son moléculas altamente conservadas codificadas a partir de genes específicos, que en cnidaria han mostrado una alta eficiencia contra bacterias multirresistentes. Se han encontrado homólogos de péptidos antimicrobianos en diferentes especies, por ejemplo, las defensinas, presentes en plantas, invertebrados, y vertebrados (Rivas et al., 2006). Sin embargo, los estudios para organismos primitivos aún siguen siendo escasos, y Cnidaria puede ser un modelo



que contribuya en gran medida al conocimiento sobre el estado de conservación de estas moléculas, y su respuesta ante diferentes patógenos que muestran alta capacidad de resistencia.

Aplicaciones biotecnológicas: Hasta el 2015 se conocían cerca de 30 mil productos de origen marino, caracterizados por su diversidad estructural y complejidad (Hu et al., 2015; Kiuru et al., 2014). Cnidaria ha demostrado que es una fuente importante de productos bioactivos de carácter nutracéuticos, cosmeceúticos, biomédicos y biomateriales (Merquiol et al., 2019). Por ejemplo, el colágeno tipo II de *Stomolophus meleagris* es útil para el tratamiento de la artritis reumatoide (Hsieh, 2005). También, se ha demostrado que el colágeno de la medusa *Stomolophus nomuraise* presenta actividad de inmunoestimulación aumentando la producción de inmunoglobulinas, de interferón y factor de necrosis tumoral (TNF) (Sugahara et al., 2006). La administración a largo plazo de péptidos de colágeno de la medusa *Rhopilema esculentum* en ratas reduce la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica (Zhuang et al., 2012). Esta proteína extraída principalmente de las campanas de medusa, tienen capacidad protectora ante la exposición a rayos UV, debido a que disminuye la destrucción de la piel y la formación de arrugas, además de tener la capacidad de reparar fibras proteicas endógenas de colágeno y elastina, y de mantener la proporción natural de colágeno de tipo I a tipo III (Fan et al., 2013).

En las especies *Aurelia* sp., *Cotylorhiza tuberculata* y *Rhizostoma pulmo* se han caracterizado las propiedades bioquímicas y antioxidantes de las biomásas gelatinosas, en las cuales se encontró altas cantidades de colágeno, péptidos antioxidantes y otras moléculas bioactivas que resaltan su valor nutracéutico, cosmeceútico y farmacológico (Leone et al., 2015). El extracto de medusa *Chiropsalmus quadrumanus* (Cq) incubado en neuronas SH-SY5Y humanas genera una mayor longitud en el crecimiento de neuritas y uniones ramificadas, amplificando el contacto entre neuronas SH-SY5Y, sin afectar el cuerpo celular ni la

viabilidad, lo cual proyecta esta proteína como una herramienta prometedora para la recuperación de la conexión neuronal, condición que es esencial en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Arruda et al., 2021).

En el coral *Cladiella pachyclados* se han aislado diterpenos de eunicelina que exhiben una función anti-migratoria y anti-invasiva de células de cáncer de próstata PC3, siendo la paquicladina A el compuesto que presenta mayor efectividad (Hassan et al., 2010). De igual forma, han sido aislados varios tipos de diterpenos en el coral *Sarcophyton crassocaule*, con actividad citotóxica significativa contra las líneas celulares de carcinoma Daoy, HEP-2, MCF-7 y WiDr, además de actividad antiinflamatoria en la línea celular de macrófagos RAW264.7 (Lin et al., 2011). También, se han evaluado los efectos antitumorales de 11-des-hidrosinulariolide, un compuesto bioactivo aislado del coral blando *Sinularia leptoclados*, el cual induce apoptosis en células cancerosas escamosas orales CAL-27. Además, tuvo efectos sobre la regulación de algunas proteínas específicas que pueden estar involucradas en la proliferación celular (Liu et al., 2011). La proteína verde fluorescente (GFP) es probablemente el compuesto derivado de las medusas con más aplicaciones en el campo biomédico. Obtenida de la hydromedusa *Aequorea victoria*, esta biomolécula tiene grandes aplicaciones en el campo de la oncología y desarrollo de células nerviosas debido a su capacidad para marcar células (Merquiol et al., 2019).

Retomando el cóctel principal de compuestos activos producto de los cnidarios, comúnmente conocido “veneno”, quien aunque merece una revisión aparte vale la pena abordarlo aquí, contienen compuestos no proteicos como prostaglandinas, palitoxinas, psuedopterosina, sarcodictinas, y compuestos proteicos como citotoxinas, toxinas formadoras de poros, hidralisinas, fosfolipasas, metaloproteasas, neurotoxinas, inhibidores de transportadores de iones regulados por voltaje y protones, inhibidores de proteasas, y péptidos inductores de necrosis (Mariottini & Pane, 2010; Menezes & Thakur, 2022). Dichos compuestos, poseen

un gran abanico de aplicaciones a nivel farmacológico, por su actividad apoptótica y de despolarización de membranas, como antitumorales, analgésicos, anestésicos y antibióticos (Mariottini & Pane, 2010; Menezes & Thakur, 2022). Un ejemplo es el Dalazatide, un derivado del péptido ShK aislado de la anémone del caribe *Stichodactyla helianthus* (Castañeda et al., 1995), que inhibe específicamente canales de potasio, actualmente está siendo probado contra varias enfermedades autoinmunes (Tarcha et al., 2017; Menezes & Thakur, 2022). Mientras que otras biomoléculas derivadas del veneno de *Palythoa caribaeorum*, retrasan e inhiben el proceso de inactivación de canales de iones activados por voltaje en ratas, sugiere una posible aplicación en la modulación del sistema neuronal (Lazcano-Pérez et al., 2016).

En conjunto, esta gran diversidad de compuestos producidos por los cnidarios, revisados aquí a través de los mecanismos de protección propios de estos invertebrados, abre una gran puerta hacia el hallazgo de nuevos antibióticos y compuestos bioactivos contra diferentes patógenos y enfermedades.

Declaración de ética: los autores declaran que todos están de acuerdo con esta publicación y que han hecho aportes que justifican su autoría; que no hay conflicto de interés de ningún tipo; y que han cumplido con todos los requisitos y procedimientos éticos y legales pertinentes. Todas las fuentes de financiamiento se detallan plena y claramente en la sección de agradecimientos. El respectivo documento legal firmado se encuentra en los archivos de la revista.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dirección de Investigación de la Corporación Universitaria Rafael Núñez, a la Dirección General de Investigaciones de la Universidad Santiago de Cali y a la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad de Pamplona, por el apoyo que hizo posible esta publicación. Además, al editor y a

los revisores anónimos por sus observaciones, las cuales ayudaron a mejorar este documento.

REFERENCIAS

- Alvarez-Filip, L., Estrada-Saldívar, N., Pérez-Cervantes, E., Molina-Hernández, A., & González-Barrios, F. J. (2019). A rapid spread of the stony coral tissue loss disease outbreak in the mexican caribbean. *PeerJ*, 7(2019), e8069.
- Allemand, D., Furla, P., & Bénazet-Tambutté, S. (1998). Mechanisms of carbon acquisition for endosymbiont photosynthesis in Anthozoa. *Canadian Journal of Botany*, 76(6), 925–941. <https://doi.org/10.1139/b98-086>
- Arruda, G., Vigerelli, H., Bufalo, M. C., Longato, G. B., Veloso, R. V., Zambelli, V. O., Pico, G., Cury, Y., Morandini, A. C., Marques, A. C., & Sciani, J. M. (2021). Box jellyfish (cnidaria, cubozoa) extract increases neuron's connection: a possible neuroprotector effect. *BioMed Research International*, 2021, 8855248. <https://doi.org/10.1155/2021/8855248>
- Augustin, R., Anton-Erxleben, F., Jungnickel, S., Hemmrich, G., Spudy, B., Podschun, R., & Bosch, T. C. (2009). Activity of the novel peptide arminin against multidrug-resistant human pathogens shows the considerable potential of phylogenetically ancient organisms as drug sources. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(12), 5245–5250. <https://doi.org/10.1128/AAC.00826-09>
- Augustin, R., Fraune, S., & Bosch, T. C. (2010). How *Hydra* senses and destroys microbes. *Seminars in Immunology*, 22(1), 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.11.002>
- Barnes, R. D. (1974). *Invertebrate zoology* (3th ed., pp. 89–136). W. B. Saunders Company.
- Banaszak, A. T., Lesser, M. P., Kuffner, I. B., & Ondrusek, M. (1998). Relationship between ultraviolet light (UV) radiation and Mycosporine-like amino acids (MAAs) in marine organisms. *Bulletin of Marine Science*, 63(3), 617–628.
- Beisel, H. G., Kawabata, S., Iwanaga, S., Huber, R., & Bode, W. (1999). Tachylectin-2: crystal structure of a specific GlcNAc/GalNAc-binding lectin involved in the innate immunity host defense of the Japanese horseshoe crab *Tachypleus tridentatus*. *The EMBO Journal*, 18(9), 2313–2322. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.9.2313>
- Birsa, L. M., Verity, P. G., & Lee, R. F. (2010). Evaluation of the effects of various chemicals on discharge of and pain caused by jellyfish nematocysts. *Comparative biochemistry and physiology: Toxicology & pharmacology*, 151(4), 426–430. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2010.01.007>



- Bosch, T. C., Augustin, R., Anton-Erxleben, F., Fraune, S., Hemmrich, G., Zill, H., Rosenstiel, P., Jacobs, G., Schreiber, S., Leippe, M., Stanisak, M., Grötzinger, J., Jung, S., Podschun, R., Bartels, J., Harder, J., & Schröder, J. M. (2009). Uncovering the evolutionary history of innate immunity: the simple metazoan Hydra uses epithelial cells for host defense. *Developmental and Comparative Immunology*, 33(4), 559–569. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2008.10.004>
- Brennan, J. J., Messerschmidt, J. L., Williams, L. M., Matthews, B. J., Reynoso, M., & Gilmore, T. D. (2017). Sea anemone model has a single Toll-like receptor that can function in pathogen detection, NF- κ B signal transduction, and development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(47), 10112–10131. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711530114>
- Buchmann, K. (2014). Evolution of innate immunity: clues from invertebrates via fish to mammals. *Frontiers in Immunology*, 5(2014), 459. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00459>
- Burge, C. A., Mouchka, M. E., Harvell, C. D., & Roberts, S. (2013). Immune response of the Caribbean Sea fan, *Gorgonia ventalina*, exposed to an *Aplanochytrium* parasite as revealed by transcriptome sequencing. *Frontiers in Physiology*, 4(2013), 180. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00180>
- Bythell, J. C., & Wild, C. (2011). Biology and ecology of coral mucus release. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 408(1–2), 88–93.
- Cadavid, L. F. (2016). Resolución de conflictos al interior del organismo: el papel del sistema inmune. *Acta Biológica Colombiana*, 21(1), S287–S295. <https://doi.org/10.15446/abc.v21n1Supl.50973>
- Castañeda, O., Sotolongo, V., Amor, A. M., Stöcklin, R., Anderson, A. J., Harvey, A. L., Engström, Å., Wernstedt, C., & Karlsson, E. (1995). Characterization of a potassium channel toxin from the Caribbean Sea anemone *Stichodactyla helianthus*. *Toxicon*, 33(5), 603–613.
- Cerenius, L., Kawabata, S., Lee, B. L., Nonaka, M., & Söderhäll, K. (2010). Proteolytic cascades and their involvement in invertebrate immunity. *Trends in Biochemical Sciences*, 35(10), 575–583. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.04.006>
- Davy, S. K., Allemand, D., & Weis, V. M. (2012). Cell biology of cnidarian-dinoflagellate symbiosis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 76(2), 229–261. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05014-11>
- Detournay, O., Schnitzler, C. E., Poole, A., & Weis, V. M. (2012). Regulation of cnidarian-dinoflagellate mutualisms: Evidence that activation of a host TGF β innate immune pathway promotes tolerance of the symbiont. *Developmental and Comparative Immunology*, 38(4), 525–537. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2012.08.008>
- Dishaw, L. J., Smith, S. L., & Bigger, C. H. (2005). Characterization of a C3-like cDNA in a coral: phylogenetic implications. *Immunogenetics*, 57(7), 535–548. <https://doi.org/10.1007/s00251-005-0005-1>
- Dixit, E., & Kagan, J. C. (2013). Intracellular pathogen detection by RIG-I-like receptors. *Advances in Immunology*, 117(2013), 99–125. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410524-9.00004-9>
- Ducklow, H. W., & Mitchell, R. (1979). Composition of mucus released by coral reef coelenterates. *Limnology and Oceanography*, 24(4), 706–714. <https://doi.org/10.4319/lo.1979.24.4.0706>
- Dunn, S. R. (2009). Immunorecognition and immunoreceptors in the Cnidaria. *Invertebrate Survival Journal*, 6(1), 7–14.
- Elinav, E., Strowig, T., Henao-Mejia, J., & Flavell, R. A. (2011). Regulation of the antimicrobial response by NLR. *Proteins. Immunity*, 34(5), 665–679. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.05.007>
- Emery, M. A., Dimos, B. A., & Mydlarz, L. D. (2021). Cnidarian pattern recognition receptor repertoires reflect both phylogeny and life history traits. *Frontiers in Immunology*, 12(2021), 689463. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689463>
- Endo, Y., Nonaka, M., Saiga, H., Kakinuma, Y., Matsushita, A., Takahashi, M., Matsushita, M., & Fujita, T. (2003). Origin of mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 and MASP-3 involved in the lectin complement pathway traced back to the invertebrate, amphioxus. *Journal of Immunology*, 170(9), 4701–4707. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.9.4701>
- Endo, Y., Takahashi, M., & Fujita, T. (2006). Lectin complement system and pattern recognition. *Immunobiology*, 211(4), 283–293. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2006.01.003>
- Esposito, R., D’Aniello, S., Squarzone, P., Pezzotti, M. R., Ristoratore, F., & Spagnuolo, A. (2012). New insights into the evolution of metazoan tyrosinase gene family. *PLoS one*, 7(4), e35731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035731>
- Estrada-Saldívar, N., Molina-Hernández, A., Pérez-Cervantes, E., Medellín-Maldonado, F., González-Barrios, F. J., & Álvarez-Filip, L. (2020). Reef-scale impacts of the stony coral tissue loss disease outbreak. *Coral Reefs*, 39(2020), 861–866.
- Fan, J., Zhuang, Y., & Li, B. (2013). Effects of collagen and collagen hydrolysate from jellyfish umbrella on histological and immunity changes of mice photoaging. *Nutrients*, 5(1), 223–233. <https://doi.org/10.3390/nu5010223>
- Franzenburg, S., Walter, J., Künzel, S., Wang, J., Baines, J. F., Bosch, T. C., & Fraune, S. (2013). Distinct

- antimicrobial peptide expression determines host species-specific bacterial associations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(39), E3730–E3738. <https://doi.org/10.1073/pnas.1304960110>
- Fraune, S., Augustin, R., Anton-Erxleben, F., Wittlieb, J., Gelhaus, C., Klimovich, V. B., Samoilovich, M. P., & Bosch, T. C. (2010). In an early branching metazoan, bacterial colonization of the embryo is controlled by maternal antimicrobial peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(42), 18067–18072. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008573107>
- Fujito, N. T., Sugimoto, S., & Nonaka, M. (2010). Evolution of thioester-containing proteins revealed by cloning and characterization of their genes from a cnidarian sea anemone, *Haliplanella lineate*. *Developmental and Comparative Immunology*, 34(7), 775–784. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2010.02.011>
- Hamada, M., Shoguchi, E., Shinzato, C., Kawashima, T., Miller, D. J., & Satoh, N. (2013). The complex NOD-like receptor repertoire of the coral *Acropora digitifera* includes novel domain combinations. *Molecular Biology and Evolution*, 30(1), 167–176. <https://doi.org/10.1093/molbev/mss213>
- Hassan, H. M., Khanfar, M. A., Elnagar, A. Y., Mohammed, R., Shaala, L. A., Youssef, D. T., Hifnawy, M. S., & El Sayed, K. A. (2010). Pachycladins A-E, prostate cancer invasion and migration inhibitory Eunicellin-based diterpenoids from the red sea soft coral *Cladrella pachyclados*. *Journal of Natural Products*, 73(5), 848–853. <https://doi.org/10.1021/np900787p>
- Hayes, M. L., Eytan, R. I., & Hellberg, M. E. (2010). High amino acid diversity and positive selection at a putative coral immunity gene (tachylectin-2). *BMC Evolutionary Biology*, 10(1), 150. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-150>
- Hsieh, Y. H. P. (2005). Use of jellyfish Collagen (type II) in the treatment of rheumatoid arthritis. (U.S. Patent No. 6,894,029). United States Patent. Patent and Trademark Office. <https://patentimages.storage.googleapis.com/98/fc/ea/1a4669ff8c7cc4/US6894029.pdf>
- Hu, Y., Chen, J., Hu, G., Yu, J., Zhu, X., Lin, Y., Chen, S., & Yuan, J. (2015). Statistical research on the bioactivity of new marine natural products discovered during the 28 years from 1985 to 2012. *Marine Drugs*, 13(1), 202–221. <https://doi.org/10.3390/md13010202>
- Jatkar, A. A., Brown, B. E., Bythell, J. C., Guppy, R., Morris, N. J., & Pearson, J. P. (2010). Coral mucus: the properties of its constituent mucins. *Biomacromolecules*, 11(4), 883–888. <https://doi.org/10.1021/bm9012106>
- Kiuru, P., D Auria, M. V., Muller, C. D., Tammela, P., Vuorela, H., & Yli-Kauhaluoma, J. (2014). Exploring marine resources for bioactive compounds. *Planta Medica*, 80(14), 1234–1246. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383001>
- Kvennefors, E. C., Leggat, W., Hoegh-Guldberg, O., Degan, B. M., & Barnes, A. C. (2008). An ancient and variable mannose-binding lectin from the coral *Acropora millepora* binds both pathogens and symbionts. *Developmental and Comparative Immunology*, 32(12), 1582–1592. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2008.05.010>
- Lantz, M. S. (1997). Are bacterial proteases important virulence factors? *Journal of Periodontal Research*, 32(1), 126–132. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1997.tb01393.x>
- Lazcano-Pérez, F., Castro, H., Arenas, I., García, D. E., González-Muñoz, R., & Arreguín-Espinosa, R. (2016). Activity of *Palythoa caribaeorum* venom on voltage-gated ion channels in mammalian superior cervical ganglion neurons. *Toxins*, 8(5), 135. <https://doi.org/10.3390/toxins8050135>
- Leone, A., Lecci, R. M., Durante, M., Meli, F., & Piraino, S. (2015). The bright side of gelatinous blooms: nutraceutical value and antioxidant properties of three mediterranean jellyfish (Scyphozoa). *Marine Drugs*, 13(8), 4654–4681. <https://doi.org/10.3390/md13084654>
- Lin, K., Wang, J., & Fang, L. (2000). Participation of glycoproteins on zooxanthellal cell walls in the establishment of a symbiotic relationship with the sea anemone, *Aiptasia pulchella*. *Zoological Studies*, 39(3), 172–178.
- Lin, W. Y., Lu, Y., Su, J. H., Wen, Z. H., Dai, C. F., Kuo, Y. H., & Sheu, J. H. (2011). Bioactive cembranoids from the dongsha atoll soft coral *Sarcophyton crassocaule*. *Marine Drugs*, 9(6), 994–1006. <https://doi.org/10.3390/md9060994>
- Liu, C. I., Chen, C. C., Chen, J. C., Su, J. H., Huang, H. H., Chen, J. Y., & Wu, Y. J. (2011). Proteomic analysis of anti-tumor effects of 11-dehydrosinulariolide on CAL-27 cells. *Marine Drugs*, 9(7), 1254–1272. <https://doi.org/10.3390/md9071254>
- Loo, Y. M., & Gale, M. (2011). Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immunity*, 34(5), 680–692. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.05.003>
- Mansfield, K. M., Carter, N. M., Nguyen, L., Cleves, P. A., Alshanbayeva, A., Williams, L. M., Crowder, C., Penvose, A. R., Finnerty, J. R., Weis, V. M., Siggers, T. W., & Gilmore, T. D. (2017). Transcription factor NF-κB is modulated by symbiotic status in a sea anemone model of cnidarian bleaching. *Scientific Reports*, 7(1), 16025. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16168-w>



- Mariottini, G. L., & Pane, L. (2010). Mediterranean jellyfish venoms: a review on scyphomedusae. *Marine Drugs*, 8(4), 1122–1152. <https://doi.org/10.3390/md8041122>
- Menezes, C., & Thakur, N. L. (2022). Sea anemone venom: Ecological interactions and bioactive potential. *Toxicon*, 208(1), 31–46. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2022.01.004>
- Merquiol, L., Romano, G., Ianora, A., & D’Ambra, I. (2019). Biotechnological applications of Scyphomedusae. *Marine Drugs*, 17(11), 604. <https://doi.org/10.3390/md17110604>
- Miller, D. J., Hemmrich, G., Ball, E. E., Hayward, D. C., Khalturin, K., Funayama, N., Agata, K., & Bosch, T. C. (2007). The innate immune repertoire in cnidaria-ancestral complexity and stochastic gene loss. *Genome Biology*, 8(4), R59. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-4-r59>
- Mullen, K. M., Peters, E. C., & Harvell, C. D. (2004). Coral Resistance to Disease. In E. Rosenberg, & Y. Loya (Eds.), *Coral Health and Disease* (pp. 377-399). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-06414-6_22
- Mydlarz, L. D., Fuess, L., Mann, W., Pinzón, J. H., & Gochfeld, D. J. (2016). Cnidarian Immunity: From Genomes to Phenomes. In S. Goffredo, & Z. Dubinsky (Eds.), *The Cnidaria, Past, Present and Future*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31305-4_28
- Mydlarz, L. D., Holthouse, S. F., Peters, E. C., & Harvell, C. D. (2008). Cellular responses in sea fan corals: granular amoebocytes react to pathogen and climate stressors. *PLoS one*, 3(3), e1811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001811>
- Neubauer, E. F., Poole, A. Z., Neubauer, P., Detournay, O., Tan, K., Davy, S. K., & Weis, V. M. (2017). A diverse host thrombospondin-type-1 repeat protein repertoire promotes symbiont colonization during establishment of cnidarian-dinoflagellate symbiosis. *eLife*, 8(2017), e24494. <https://doi.org/10.7554/eLife.24494>
- Ortiz-López, C. (2019). Diseño, síntesis, caracterización y evaluación in vitro de la actividad de los péptidos antimicrobianos contra bacterias patógenas resistentes a antibióticos. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 43(169), 614–627. <https://doi.org/10.18257/raccefyn.864>
- Ovchinnikova, T. V., Balandin, S. V., Aleshina, G. M., Tagaev, A. A., Leonova, Y. F., Krasnodembsky, E. D., Men’shenin, A. V., & Kokryakov, V. N. (2006). Aurelin, a novel antimicrobial peptide from jellyfish *Aurelia aurita* with structural features of defensins and channel-blocking toxins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 348(2), 514–523. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.07.078>
- Ozbek, S., Balasubramanian, P. G., & Holstein, T. W. (2009). Cnidocyst structure and the biomechanics of discharge. *Toxicon*, 54(8), 1038–1045. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.03.006>
- Parisi, M. G., Parrinello, D., Stabili, L., & Cammarata, M. (2020). Cnidarian immunity and the repertoire of defense mechanisms in anthozoans. *Biology*, 9(9), 283. <https://doi.org/10.3390/biology9090283>
- Peng, S. E., Wang, Y. B., Wang, L. H., Chen, W. N., Lu, C. Y., Fang, L. S., & Chen, C. S. (2010). Proteomic analysis of symbiosome membranes in Cnidaria-dinoflagellate endosymbiosis. *Proteomics*, 10(5), 1002–1016. <https://doi.org/10.1002/pmic.200900595>
- Pinzón, J. H., Kamel, B., Burge, C. A., Harvell, C. D., Medina, M., Weil, E., & Mydlarz, L. D. (2015). Whole transcriptome analysis reveals changes in expression of immune-related genes during and after bleaching in a reef-building coral. *Royal Society Open Science*, 2(4), 140214. <https://doi.org/10.1098/rsos.140214>
- Raimundo, I., Silva, S. G., Costa, R., & Keller-Costa, T. (2018). Bioactive secondary metabolites from octocoral-associated microbes-new chances for blue growth. *Marine Drugs*, 16(12), 485. <https://doi.org/10.3390/md16120485>
- Rivas, S., Bruno, S., Hernández-Pando, R., & Tsutsumi, V. (2006). Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Pública de México*, 48(1), 62–71.
- Rivera-Ortega, J., Thomé, P. E. (2018). Contrasting antibacterial capabilities of the surface mucus layer from three symbiotic cnidarians. *Frontiers in Marine Science*, 5(2018), 392.
- Robb, C. T., Dyrinda, E. A., Gray, R. D., Rossi, A. G., & Smith, V. J. (2014). Invertebrate extracellular phagocyte traps show that chromatin is an ancient defense weapon. *Nature Communications*, 5(1), 4627. <https://doi.org/10.1038/ncomms5627>
- Roesel, C. L., & Vollmer, S. V. (2019). Differential gene expression analysis of symbiotic and aposymbiotic *Exaiptasia* anemones under immune challenge with *Vibrio coralliilyticus*. *Ecology and Evolution*, 9(14), 8279–8293. <https://doi.org/10.1002/ece3.5403>
- Roth, K. E., Jeon, K., & Stacey, G. (1988). Homology in endo-symbiotic systems: the term “Symbiosome”. In N. Brisson & D. P. S. Verma (Eds.), *Molecular Genetics of Plant–Microbe Interactions* (pp. 220–225). APS Press.
- Sarma, J. V., & Ward, P. A. (2011). The complement system. *Cell and Tissue Research*, 343(1), 227–235. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1034-0>
- Satoh, D., Horii, A., Ochiai, M., & Ashida, M. (1999). Prophenoloxidase-activating enzyme of the silkworm, *Bombyx mori*. Purification, characterization, and cDNA cloning. *The Journal of*

- Biological Chemistry*, 274(11), 7441–7453. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.11.7441>
- Schendel, V., Rash, L. D., Jenner, R. A., & Undheim, E. (2019). The diversity of venom: the importance of behavior and venom system morphology in understanding its ecology and evolution. *Toxins*, 11(11), 666. <https://doi.org/10.3390/toxins11110666>
- Schwarz, J. A., Brokstein, P. B., Voolstra, C., Terry, A. Y., Manohar, C. F., Miller, D. J., Szmant, A. M., Coffroth, M. A., & Medina, M. (2008). Coral life history and symbiosis: functional genomic resources for two reef building Caribbean corals, *Acropora palmata* and *Montastraea faveolata*. *BMC Genomics*, 9(1), 97. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-97>
- Seneca, F., Davtian, D., Boyer, L., & Czerucka, D. (2020). Gene expression kinetics of *Exaiptasia pallida* innate immune response to *Vibrio parahaemolyticus* infection. *BMC Genomics*, 21(1), 768. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-07140-6>
- Shinzato, C., Shoguchi, E., Kawashima, T., Hamada, M., Hisata, K., Tanaka, M., Fujie, M., Fujiwara, M., Koyanagi, R., Ikuta, T., Fujiyama, A., Miller, D. J., & Satoh, N. (2011). Using the *Acropora digitifera* genome to understand coral responses to environmental change. *Nature*, 476(7360), 320–323. <https://doi.org/10.1038/nature10249>
- Smith, V. J., Desbois, A. P., & Dyrinda, E. A. (2010). Conventional and unconventional antimicrobials from fish, marine invertebrates and micro-algae. *Marine Drugs*, 8(4), 1213–1262. <https://doi.org/10.3390/md8041213>
- Stabili, L., Rizzo, L., Caprioli, R., Leone, A., & Piraino, S. (2021). Jellyfish bioprospecting in the mediterranean sea: antioxidant and lysozyme-like activities from *Aurelia coerulea* (Cnidaria, Scyphozoa) extracts. *Marine Drugs*, 19(11), 619.
- Stabili, L., Parisi, M. G., Parrinello, D., & Cammarata, M. (2018). Cnidarian interaction with microbial communities: from aid to animal's health to rejection responses. *Marine Drugs*, 16(9), 296. <https://doi.org/10.3390/md16090296>
- Sugahara, T., Ueno, M., Goto, Y., Shiraishi, R., Doi, M., Akiyama, K., & Yamauchi, S. (2006). Immunostimulation effect of jellyfish collagen. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70(9), 2131–2137. <https://doi.org/10.1271/bbb.60076>
- Tarcha, E. J., Olsen, C. M., Probst, P., Peckham, D., Muñoz-Eliás, E. J., Kruger, J. G., & Iadonato, S. P. (2017). Safety and pharmacodynamics of dalazatide, a Kv1.3 channel inhibitor, in the treatment of plaque psoriasis: A randomized phase 1b trial. *PLoS one*, 12(7), e0180762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180762>
- Teixeira, V., Feio, M. J., & Bastos, M. (2012). Role of lipids in the interaction of antimicrobial peptides with membranes. *Progress in Lipid Research*, 51(2), 149–177. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.12.005>
- Tortorelli, G., Rautengarten, C., Bacic, A., Segal, G., Ebert, B., Davy, S. K., van Oppen, M., & McFadden, G. I. (2021). Cell surface carbohydrates of symbiotic dinoflagellates and their role in the establishment of cnidarian-dinoflagellate symbiosis. *The ISME Journal*, 16(2021), 190–199. <https://doi.org/10.1038/s41396-021-01059-w>
- Veron, J. E. N. (2000). *Corals of the World* (Vol. 1). Australian Institute of Marine Science.
- Vidal-Dupiol, J., Adjeroud, M., Roger, E., Foure, L., Duval, D., Mone, Y., Ferrier-Pages, C., Tambutte, E., Tambutte, S., Zoccola, D., Allemand, D., & Mitta, G. (2009). Coral bleaching under thermal stress: putative involvement of host/symbiont recognition mechanisms. *BMC Physiology*, 9(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1472-6793-9-14>
- Vidal-Dupiol, J., Dheilly, N. M., Rondon, R., Grunau, C., Cosseau, C., Smith, K. M., Freitag, M., Adjeroud, M., & Mitta, G. (2014). Thermal stress triggers broad *Pocillopora damicornis* transcriptomic remodeling, while *Vibrio coralliilyticus* infection induces a more targeted immuno-suppression response. *PLoS one*, 9(9), e107672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107672>
- Vidal-Dupiol, J., Ladrrière, O., Destoumieux-Garzón, D., Sautière, P. E., Meistertzheim, A. L., Tambutté, E., Tambutté, S., Duval, D., Fouré, L., Adjeroud, M., & Mitta, G. (2011). Innate immune responses of a scleractinian coral to vibriosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(25), 22688–22698. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.216358>
- Weil, E., Smith, G., & Gil-Agudelo, D. L. (2006). Status and progress in coral reef disease research. *Diseases of Aquatic Organisms*, 69(1), 1–7. <https://doi.org/10.3354/dao069001>
- Yoneyama, M., Kikuchi, M., Matsumoto, K., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., Foy, E., Loo, Y. M., Gale, M., Akira, S., Yonehara, S., Kato, A., & Fujita, T. (2005). Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *Journal of Immunology*, 175(5), 2851–2858. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.2851>
- Zhuang, Y., Sun, L., Zhang, Y., & Liu, G. (2012). Antihypertensive effect of long-term oral administration of jellyfish (*Rhopilema esculentum*) collagen peptides on renovascular hypertension. *Marine Drugs*, 10(2), 417–426. <https://doi.org/10.3390/md10020417>
- Zou, J., Chang, M., Nie, P., & Secombes, C. J. (2009). Origin and evolution of the RIG-I like RNA helicase gene family. *BMC Evolutionary Biology*, 9(1), 85. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-9-85>