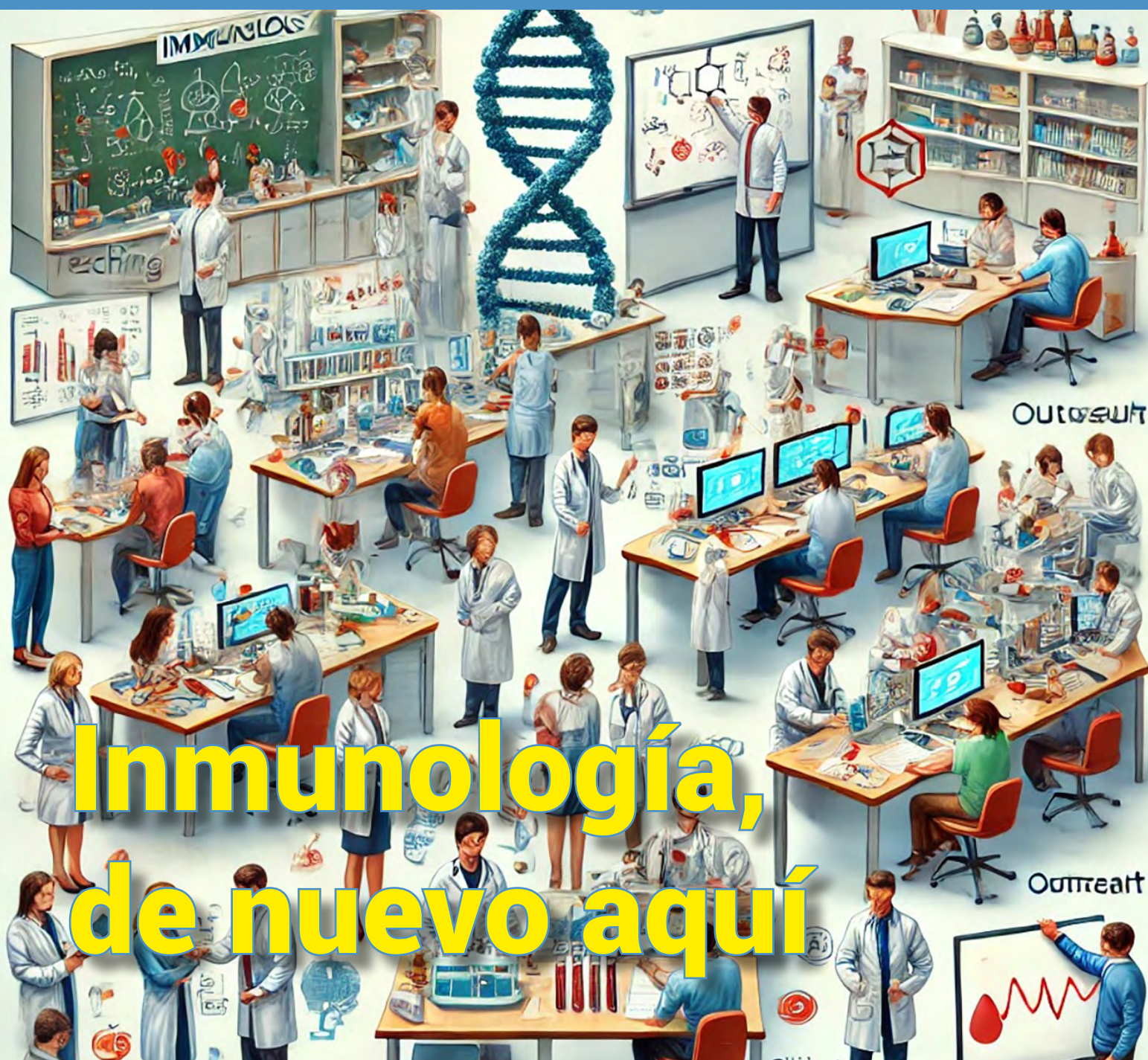


Inmunología



Cambio en la presidencia
de la SEI

Los grupos de trabajo
se presentan

Hablando de Ciencia
en los colegios

Publicación oficial



SEI
Sociedad Española
de Inmunología

Tribuna
Panorama

Clínica
Investigación

Docencia
Divulgación



SEI
Sociedad
Española de
Inmunología

¿Por qué hacerse SOCIO de la SEI?



Estudiante Predoctoral

La SEI apoya a los **JÓVENES** inmunólogos con **BECAS** para **CONGRESOS** nacionales e internacionales que nos permiten conocer los últimos avances en el campo.

Para los que escogen la **Especialidad de Inmunología**, la SEI es la única asociación que defiende nuestros intereses y lucha para que se cree el **ÁREA DE CAPACITACIÓN ESPECÍFICA** y que nuestra especialidad tenga **FUTURO**.



Residente de Inmunología

Entra en www.inmunologia.org en la sección **HACERSE SOCIO**.

Si eres profesional de la Inmunología, introduce tus datos y el nombre e e-mail de un socio en activo de la SEI que te avale. Nosotros contactaremos con el socio de referencia. Si no conoces socios en activo, introduce como socio "SEI" y el e-mail "gestionSEI@inmunologia.org" y nosotros te buscaremos referencia.

Inmunología

Publicación trimestral en línea de la Sociedad Española de Inmunología.

ISSN (digital): 0213-9626

www.inmunologia.org

Coordinador General:

Alfredo Corell

Coordinadores de Secciones:

Pascual Martínez (Tribuna)
África González (Panorama)
Noa Martín (Investigación)
Carmen Cámara (Clínica)
Jesús Fernández (Docencia)
Maribel Cortegano (Divulgación)

Comité editorial (en crecimiento):

Alba Sánchez Montalvo
Andrea Ferranti y Grupo Joven de la SEI
David Sancho
Eduardo López Collazo
Grupo de Embajadores de la SEI
Guillermo Muñoz Sánchez
Jesús Sánchez Ruiz
Jorge Laborda
Narcisa Martínez Quiles
Pedro Aparicio



Para futuras colaboraciones:

1. Descarga las instrucciones a los autores aquí.
2. Puedes contactar directamente con los coordinadores pulsando en el enlace en su nombre al inicio de cada sección o subsección.
3. Para comentarios, sugerencias o información sobre cómo anunciarse, contacta con la Secretaría Técnica aquí.

La **responsabilidad del contenido** de las colaboraciones publicadas en la revista Inmunología corresponderá a sus autores, quienes autorizan la reproducción de sus artículos e imágenes a la SEI exclusivamente para esta revista. La SEI no hace necesariamente suyas las opiniones o los criterios expresados por sus colaboradores.

© Sociedad Española de Inmunología, 2020

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Secretaría Técnica SEI: Calle Castelló, 128 7ª planta.
28006 Madrid (SPAIN)

Diseño y maquetación: Beatriz Pérez Gómez

Con el patrocinio de:



BD

ÍNDICE DEL CONTENIDO



SEI
Sociedad Española
de Inmunología

Silvia Sánchez Ramón

Marcos López Hoyos

Carmela Cela: **Grupo Joven de la SEI (GJSEI)**

Beatriz Benítez Delgado: **Grupo de Enfermería de la SEI (GEIE)**

Immunology Club

María Isabel Cortegano: **Grupo de Embajadores de la SEI (GESEI)**

Jaume Pons: **Grupo de Angioedema de la SEI (SHINE)**

Juan Irure Ventura: **Grupo de Autoinmunidad de la SEI (GEAI)**

María Nuñez: **Reunión REDIP (Grupo GISEI)**

**Mejorando la Calidad de Vida de los Pacientes con Esclerodermia:
Un Compromiso Permanente Inmunología 21**

Ana Valle Noguera, Lucía Sancho Temiño, Raquel Castillo González: **Descripción del papel de las ILC3 en modelos de enfermedad intestinal inflamatoria infecciosa**

Laura Díez-Alonso, Aida Falgas, Javier Arroyo-Ródenas: **Nuevas herramientas para la lucha contra el mieloma múltiple: células STAb-T**

La inmunoterapia del cáncer: oportunidades de interacción con los expertos

Abraham Saborido Alconchel, Violeta Parejo González, Francisco José Ostos Marcos: **Trasplante de médula ósea e infección por el VIH: Nuevos horizontes como estrategia terapéutica en la erradicación de esta pandemia**

Jesús Fernández Felipe: **Leucocito**

Marjorie Pion: **Los Beneficios Inmunitarios de las Vesículas Extracelulares de la Leche de Vaca**

Comenzamos...

Pascual Martínez Peinado: **PechakuchUA**

Maribel Cortegano: **Os contamos el Proyecto de Divulgación "Hablando de Ciencia" Maribel**

● PORTADA

● 2 Créditos

● Índice

● 4 Sumario de los editores

● 6 TRIBUNA

● 6

● 7

● 9 PANORAMA

● 9 Grupos

● 10 Grupos

● 11

● 15 Grupos

● 17 Grupos

● 18 Grupos

● 20 CLÍNICA

● 20

● 21

● 25 INVESTIGACIÓN

● 25 Visión de las autoras

● 30 Visión de los autores

● 36

● 37 DOCENCIA

● 37

● 39 Inmunoglosario

● 40

● 44 DIVULGACIÓN

● 44

● 45

● 46

Sumario de los editores

Hola de nuevo a todos los lectores de la revista Inmunología. Ya seáis inmunólogos, investigadores en inmunología, socios de la SEI, estudiantes, profesionales de diferentes especialidades, pacientes o ciudadanos responsables e interesados por la inmunología... bienvenidos a un número más.

Este número que es el primero (tardío) de este año 2024, arranca una nueva etapa, con viejas alforjas. Seguimos navegando en estos difíciles pdf, pero preparando un cambio de formato que esperemos se fragüe a lo largo de este año. En el equipo, he asumido la dirección, con el difícil encargo de reflotar esta publicación. Y con la herencia del trabajo tan bueno realizado por Rafa Sirera en los últimos años.

En el próximo número os presentaré el nuevo Comité Editorial y las coordinadoras y coordinadores de las diferentes secciones, que aún están tomando forma y repensándose para elaborar una revista que sea realmente útil, amena y cuidada por todos.

En **Tribuna** os presentamos dos textos imprescindibles: el saludo de la nueva presidenta de la Sociedad Española de Inmunología, Silvia Sánchez Romón, que habiendo sido elegida en mayo del 2023 ha iniciado sus funciones este pasado mes de junio de 2024. Y del mismo modo, otro artículo con la despedida del anterior presidente, Marcos Lopez Hoyos, que además nos resume los logros de esta última etapa tan convulsa, marcada por la reciente pandemia por el SARS-CoV-2.

En esta nueva aventura de la revista Inmunología, queremos dar impulso a la sección **Panorama**. Esta sección queremos que sirva para ser un foro de debate de los temas candentes, que los grupos de la SEI muestren sus logros, y que veamos los retos que tiene la Inmunología en los distintos aspectos (clínicos, docentes, investigación). Queremos que sea una ventana abierta a todos los amantes de la Inmunología y que quieran pensar y debatir y expresar sus ideas al resto.

En este número, algunos grupos de la SEI presentan un resumen de las actividades realizadas y de los estudios en marcha:

- ✓ **Grupo de Embajadores (GESEI):** se presenta al resto de los miembros de la SEI, ofreciendo participar a todo aquel que quiera colaborar. Este es un grupo muy activo con diversas actividades de divulgación, y participación en redes.

- ✓ **Grupo de Enfermería (GEIE):** aunque es un grupo reciente, tienen mucho interés en la Inmunología clínica y en su desarrollo, participación en talleres.,
- ✓ **Grupo Joven (GISEI):** la autora del grupo de embajadores es María Isabel Cortegano, es un grupo que quiere establecer una red de contactos y colaboraciones, conocer perspectivas profesionales y el papel del Inmunólogo en la sociedad.
- ✓ **Grupo de Autoinmunidad (GEAI):** participa en varios ensayos multicéntricos y presentaron los resultados del Taller de Autoinmunidad.
- ✓ **Grupo de angioedema de la SEI (SHINE):** mostraron la base genética de la enfermedad, su fisiopatología (mediada por mastocitos o bradicinina).

También en **Panorama** se incluye un resumen de los ponentes que hemos tenido en el **Immunology club** organizado por Jordi Cano Ochando, desde enero hasta junio de 2024. Las ponencias se emiten por videoconferencia a todos aquellos miembros de la SEI que estén interesados. En este primer semestre del año se ha contado con la participación de: Juan Carlos Yam-Puc, José Martínez Magdaleno, Janire Perurena, Marta Martín-Fernández, Juan Nieto y Rafael Fenutria. Todas las ponencias han sido de una calidad excepcional, como viene siendo habitual en este Immunology club.

En la sección de **Clínica**, el Grupo de Inmunodeficiencias (GISEI) da la noticia del relanzamiento del **registro español de inmunodeficiencias (REDIP)**, el registro de más de 3000 pacientes procedentes de distintos hospitales y participación en sesiones científicas. Y del mismo modo que los inmunólogos nos tenemos que organizar para registrar y entender mejor las patologías, es imprescindible que los pacientes se asocien, se acompañen y se ayuden. Juntos consiguen más y mejor, y juntos también se ofertan a la comunidad científica para cooperar. Es el caso de la **Asociación Española de Esclerodermia**, que se presenta a la Sociedad de Inmunología y que acaba de realizar su primera reunión nacional de pacientes en Valladolid, el pasado mes de junio.

En **Investigación** nos ocupamos de aprender sobre células T manipuladas mediante ingeniería genética para producir anticuerpos bi-específicos capaces de reconocer tumores y de reclutar a otras células T para

eliminarlos. También nos aproximaremos a la acción de células linfoides innatas, ILC3, frente a infecciones que causan enfermedad inflamatoria intestinal. Además, repasamos el DC24 y el CNIO-LaCaixa Meeting en inmunoterapia y cáncer, dos conferencias internacionales que tendremos en España a la vuelta del verano.

En **Docencia** traemos tres artículos muy interesantes. El primero, de clara actualidad, ahonda en el hito histórico de las únicas 5 personas que han logrado erradicar el VIH de su cuerpo. En el segundo se revisa la etimología de los leucocitos como parte de nuestro inmunoglosario y cómo el origen de las palabras, a veces, nos da más información de la que creemos sobre la palabra que definen. Finalmente, compartimos con vosotros un artículo muy interesante sobre las peculiaridades de las vesículas extracelulares presentes en la leche de vaca y hablamos sobre su posible utilidad en un futuro cercano.

En la Sección de **Divulgación** arrancamos con dos propuestas: os contamos la experiencia docente de uno de nuestros embajadores con sus alumnos utilizando

recursos de divulgación en RRSS y, para finalizar, os presentamos el proyecto “Hablando de ciencia: conoce y cuida tu sistema inmunitario” realizado en centros docentes y dirigido a estudiantes de diferentes edades. Esperamos que os guste todo.

Alfredo Corell

Director

Pascual Martínez

Coordinador de Tribuna

África González

Coordinadora de Panorama

Carmen Cámara

Coordinadora de Clínica

Noa Beatriz Martín

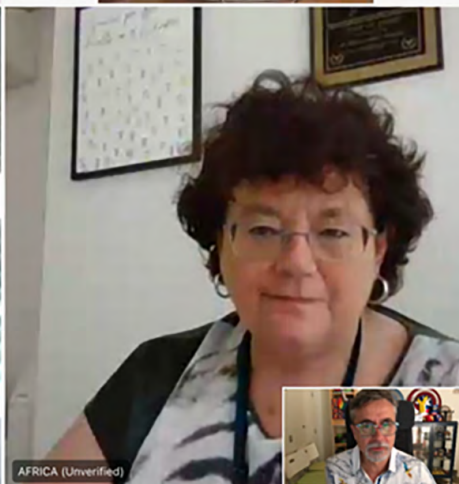
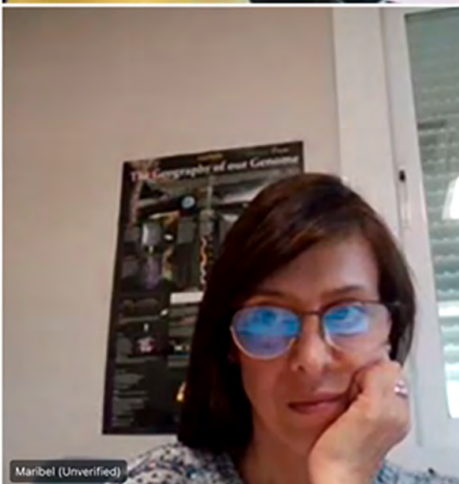
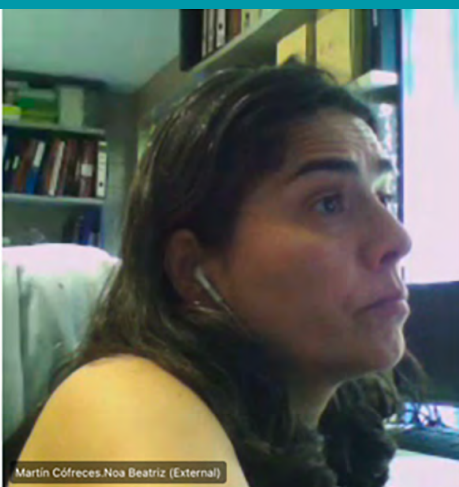
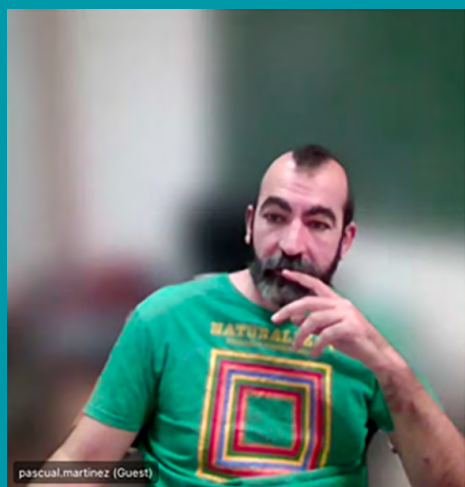
Coordinadora de Investigación

Jesús Fernández

Coordinador de Docencia

Maribel Cortegano

Coordinadora de Divulgación





Silvia Sánchez Ramón

Estimados miembros de la Sociedad Española de Inmunología (SEI), queridos compañeros. Es un gran honor para mí asumir la presidencia de nuestra sociedad, que ha sido cuna de importantes figuras en la historia de la medicina reciente. Ante todo, quiero agradecer la confianza depositada en mí y manifestaros mi firme compromiso en trabajar por la mejora y el avance de la Inmunología en España durante los próximos tres años.

Mi trayectoria en el campo de la inmunología comenzó desde muy joven, aunque inicialmente aspiraba a ser paleontóloga, a medida que avanzaba en mis estudios aumentó mi fascinación por la inmunología, llevándome a cambiar mi enfoque hacia nuestra especie. He sido muy afortunada de formarme con grandes maestros en la disciplina, entre ellos quiero destacar a Charlotte Cuninghame-Rundles, Eduardo Fernández-Cruz, Margarita Rodríguez Mahou, Alain Fisher, Sebastián Amigorena y M.^a Ángeles Muñoz. A todos mis mentores, mi más profundo agradecimiento por su influencia y guía.

Como presidenta, en esta nueva etapa que ahora comenzamos los puntos cardinales que propongo se centran en fortalecer y expandir nuestros límites en los tres pilares fundamentales de nuestra disciplina: la docencia universitaria, la investigación básica y traslacional y la inmunología hospitalaria.

Nuestro trabajo en las universidades debe incrementarse y continuar nutriendo y formando las próximas generaciones de inmunólogos, quienes serán los líderes del mañana en esta ciencia cada día más importante.

La investigación, tanto básica como traslacional, es la base de todo progreso científico y la piedra angular sobre la que construimos tratamientos innovadores y nuevas terapias.

En el ámbito hospitalario, nuestra misión es clara: mejorar la calidad de vida de los pacientes que enfrentan enfermedades con una base inmunológica, asegurando que reciban un diagnóstico precoz y los tratamientos más efectivos y avanzados. Asimismo, es esencial promover la inclusión de la voz y la experiencia del paciente en las actividades de la SEI de manera más patente y eficaz.

Con más de 1200 miembros, uno de los mayores activos de nuestra sociedad es, sin duda, la diversidad de nuestros miembros: biólogos, médicos, bioquímicos, veterinarios, farmacéuticos entre otros, pluralidad profesional que nos otorga una perspectiva única y un enfoque multidisciplinar que es esencial para enfrentar los desafíos contemporáneos de la ciencia, incluyendo el diseño y desarrollo de terapias avanzadas y el avance en técnicas de diagnóstico molecular y funcional. En este sentido, como presidenta de la SEI quiero enfatizar mi compromiso con las nuevas tecnologías digitales para el análisis de grandes bases de datos moleculares, de modo que la investigación observacional en inmunología se convierta en una parte activa de nuestra labor diaria.

Todo esto no es posible sin la colaboración de cada uno de vosotros. Unidos, podemos enfrentar y superar los retos que se presenten, expandiendo los horizontes de nuestra disciplina para el beneficio de todos.

En nombre de la Junta Directiva y en el mío propio, estoy aquí para escuchar y atender vuestras necesidades y sugerencias. Inspirándome en las palabras de Ortega, quien afirmó que el hombre tiene una misión de claridad en la Tierra, nuestro objetivo será asegurar que la SEI continúe siendo un faro de excelencia y colaboración.

Con un afectuoso saludo,

Silvia Sánchez Ramón

Presidenta de la SEI



Marcos López Hoyos

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Universidad Cantabria

Estimados compañer@s de nuestra sociedad.

Estas son las últimas palabras que escribo en una tribuna de la revista Inmunología como Presidente de la SEI. Afortunadamente, y gracias a la excelente propuesta de Alfredo Corell y su equipo, Inmunología continuará siendo el órgano de expresión de nuestra sociedad. Larga vida a la revista. Quisiera agradecer también la gran labor durante numerosos años de Rafa Sirera al frente de la revista. La junta directiva que presidí apoyó en todo momento la revista y a su equipo directivo. Sin embargo, debemos ser conscientes de que la revista pertenece a los más de 1200 miembros que componemos la SEI y nos corresponde aportar contenidos y emplearla como órgano oficial de comunicación. Espero que en esta nueva etapa las aportaciones sean numerosas y regulares.

Por otro lado, quisiera resaltar alguna de las aportaciones que hemos hecho en los últimos cuatro años y que estoy seguro de que la nueva junta, presidida por Silvia Sánchez Ramón, reforzará e incrementará. Desde luego, nuestra junta será conocida como la de la pandemia del COVID-19. No voy a insistir más en ello, pero creo que el papel de la SEI en todo ese tiempo fue relevante para nuestros socios, pero especialmente para la sociedad en general. La campaña de divulgación, junto con el apoyo asistencial e investigador de la Inmunología española, ha sido reconocido por nuestros colegas de otras especialidades, pero también por la sociedad en general. El trabajo ha sido ingente y agradezco a los miembros de la junta anterior presidida por África González, con quienes comencé y a los que han formado parte de mi junta su implicación y dedicación que ha supuesto una carga extra de trabajo importante.

A pesar de ello, no nos focalizamos en COVID y hemos puesto en marcha numerosas iniciativas que intentaré resumir a continuación. La primera, en comunicación, donde hemos instaurado las *newsletter* mensuales a través del correo electrónico, para informar puntualmente de las actividades de la junta, al tiempo que se colgaba en nuestra web. Esta web fue cambiada

hace 4 años, pero hemos impulsado un nuevo diseño que esperamos esté operativo en breve.

Los grupos de trabajo estaban funcionando de forma irregular y, por ello, relanzamos su actividad y solicitamos nuevas propuestas con un reglamento de funcionamiento general, así como apoyo para la organización de *webinars*, jornadas, diseño de logos y reuniones dentro de los congresos. De este modo, contamos con 11 grupos de trabajo, los cuales están funcionando de forma satisfactoria según la evaluación anual que pasan en febrero y con resultados en forma de publicaciones en algunos de ellos.

Otro de los aspectos relevantes y esenciales de la SEI es la formación continuada. Se han iniciado en estos últimos años varias actividades, junto a

las propias de los grupos de trabajo:

Los *immunology club*, sesiones en formato *webinar* mensuales donde invitamos a inmunólogos que han publicado trabajos relevantes para explicarlos directamente.

Otro de los aspectos relevantes y esenciales de la SEI es la formación continuada. Se han iniciado en estos últimos años varias actividades, junto a las propias de los grupos de trabajo: Los *immunology club*, sesiones en formato *webinar* mensuales donde invitamos a inmunólogos que han publicado trabajos relevantes para explicarlos directamente. Hemos dado continuidad al curso de verano de Inmunología en el contexto de la UIMP, organizado por África González, de modo que ha pasado de ser curso a escuela y en este año tendremos la VII Escuela de Inmunología e Inmunoterapia. Se comenzó en plena pandemia los A-WISH (*Alicante Winter Immunology Symposium in Health*), en



colaboración con la Universidad de Alicante, jornadas donde se han tocado temas específicos (COVID, inmunidad innata, inmunoterapia...). En el contexto de estas jornadas establecimos en colaboración con el Grupo Jean Boule, los premios SEI-Boule, para reconocer y dar a conocer los logros científicos en Inmunología. Los premios reconocen la capacitación y el liderazgo del equipo sobre el individuo. La cuarta iniciativa impulsada de formación continuada han sido los cuatro cursos de formación *online* de la SEI, que tienen una gran aceptación. Y la quinta y más reciente ha sido la instauración de las becas de formación para inmunólogos jóvenes en centros de excelencia extranjeros, con el apoyo inestimable de la industria.

Quisiera resaltar una última iniciativa que es muy relevante puesto que la SEI ha crecido sustancialmente en los últimos años. Se hacía necesario establecer un Plan Estratégico, el cual elaboramos y que se conforma no como un mero documento de intenciones, sino que tiene un plan de actuación con unos entregables que se van evaluando periódicamente. Supone el marco donde reflejamos toda la actividad de la Sociedad y que debe guiarnos en nuestras actuaciones. Dicho documento está publicado en Inmunología.

Hay otras muchas actividades que no voy a describir, pero de los que hemos dado cuenta en las distintas comunicaciones que hemos hecho (avales, becas, establecimiento de nuevas relaciones con confederaciones y otras sociedades internacionales, negociaciones con consejerías y hospitales...). Quiero concluir dando las

gracias a todos los miembros de esta sociedad por el trabajo y apoyo demostrado; a la industria que ha contribuido a poder financiar todas estas actividades independientes y que, de otro modo, habría sido imposible realizar; y al grupo Pacífico por la gestión de la sociedad, de los congresos, jornadas y *webinars*.

Establecer un Plan Estratégico, el cual elaboramos y que se conforma no como un mero documento de intenciones, sino que tiene un plan de actuación con unos entregables que se van evaluando periódicamente. Supone el marco donde reflejamos toda la actividad de la Sociedad y que debe guiarnos en nuestras actuaciones.

Y por supuesto, GRACIAS a todos los compañer@s que han formado parte de la junta directiva en la que entré y la que continúo conmigo. Ha sido un honor y una gozada haber compartido tantas horas, correos, llamadas y *whatsapps* con vosotros. Gracias por vuestra implicación y buen hacer. Todo el apoyo y suerte a la nueva junta.

Marcos López Hoyos





Grupo Joven de la SEI

Carmela Cela

Coordinadora del grupo Joven de la SEI



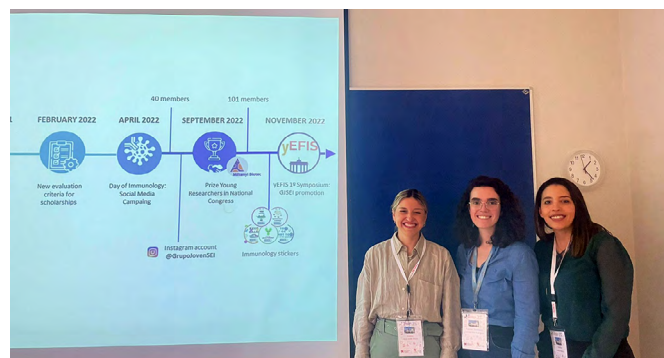
El Grupo Joven de la SEI (GJSEI) ha aprovechado la reunión de Grupos de Valladolid para llevar a cabo una actividad sobre perspectivas profesionales tras la tesis o la residencia. Para ello organizamos un coloquio con Maribel Cortegano, quien compartió su diversa experiencia como investigadora, docente y divulgadora. Posteriormente, los asistentes pudieron formular preguntas y compartir inquietudes al respecto.

Esta reunión también nos permitió presentar el GJSEI a algunos miembros de la SEI que no lo conocían todavía, exponer nuestras actividades recientes, animar a los asistentes a participar en futuros eventos y dar difusión al grupo. Además, fue una excelente oportunidad para recoger comentarios y sugerencias de los miembros del GJSEI, lo que nos ayudó a conocer de primera mano sus expectativas y enfocar nuestros objetivos hacia sus intereses.

Otro aspecto que fomentamos durante estas jornadas fue la interacción entre los miembros del grupo,

para poder conocernos mejor y entablar relaciones profesionales, ya que uno de nuestros objetivos principales es tejer una red de contactos entre jóvenes inmunólogos de la SEI que facilite el intercambio de ideas, la colaboración y el apoyo mutuo en diferentes campos.

Este encuentro en Valladolid ha sido una fuente de motivación para seguir organizando actividades durante este año, permitiendo así que nuestros miembros puedan sacar beneficios de ellas.



Grupo de Enfermería de la SEI (GEIE)

Beatriz Benítez Delgado

Miembro del Comité gestor del GEIE

El pasado mes de mayo se celebraron en Valladolid las jornadas de talleres de Inmunología en las que el grupo enfermería (GEIE) tuvo oportunidad de presentar la evolución experimentada en su corta andadura, así como sus objetivos para 2024, siendo el principal la elaboración de un documento de consenso sobre la importancia y la necesidad del perfil de la Enfermera de Práctica Avanzada en Inmunología.

El grupo de enfermería de inmunología de España se formó en octubre de 2023, consolidando sus bases en el último congreso celebrado en octubre del 23 en Bilbao donde tuvimos un espacio para presentar el grupo y sus objetivos. Marian Escobar Palazón, coordinadora de este grupo, consiguió reunir en esta formación a enfermeras expertas en inmunología de diferentes hospitales de España. Hasta la fecha, el grupo está conformado por un total de 35 enfermeras representantes de diferentes comunidades a través de hospitales de Madrid, Canarias, Valencia, Cataluña, Andalucía, Ciudad Real, Extremadura, País Vasco...

El GEIE se constituye con el objetivo principal de ser líder en la atención de enfermería inmunológica y una fuerza impulsora en la mejora de los cuidados a pacientes afectos de inmunodeficiencias, ya sean primarias o secundarias, y en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

En líneas generales su fin es reunir a los/as profesionales que cuidan a personas y familiares afectadas en las diferentes áreas y niveles de asistencia y apoyar sus esfuerzos en los ámbitos local, regional, nacional y europeo.

Durante las jornadas de talleres de Valladolid visibilizamos el trabajo realizado como grupo durante este año dando cuenta no sólo de los objetivos alcanzados sino presentando trabajos de diferente alcance:

- *La Consulta Específica de Enfermería: Profesionales Expertos para una Atención de Calidad.* Ponente: Ignacio Camparero Carrasco (Hospital Reina Sofía, Córdoba).
- *Registro de Actividad de Enfermería del Grupo de Trabajo de Enfermería GEIE.* Ponente: Carlos Hernández Ruíz (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas).



- *Nuevas Metas de Investigación de Enfermería.* Ponente: Sandra Martínez Mercader (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia).

Compartimos con los asistentes nuestro trabajo de difusión a nivel internacional con la presencia y la presentación de trabajos como en los foros de Rotterdam y próximamente durante el congreso del ESID que se celebrará el próximo octubre en Marsella.

El grupo GEIE participó activamente en las ponencias del resto de grupos de la SEI y compartió experiencias y las diferentes formas de trabajar en los diferentes hospitales.

El balance final para el grupo fue muy positivo.





Immunology Club

El “Immunology Club de la SEI continúa su andadura y durante el primer semestre del año 2024 hemos contado con intervenciones muy interesantes de ponentes invitados



B CELLS AND HUMORAL IMMUNITY AFTER COVID-19 VACCINATION

Ponente invitado: **Dr. Juan Carlos Yam-Puc**

Enero 2024, XXVII sesión del *Immunology Club*

El Dr. Juan Carlos Yam-Puc es un investigador postdoctoral en la Unidad de Toxicología de la Universidad de Cambridge en el Reino Unido, interesado en el funcionamiento de las células B, cómo responden ante diferentes estímulos y circunstancias y cómo podemos usar este conocimiento en la mejora de vacunas y en el descubrimiento de nuevos tratamientos. Juan Carlos realizó sus estudios de pregrado y posgrado en México, como Químico Farmacéutico Biólogo de la Universidad Autónoma de Yucatán, posteriormente hizo una Maestría en Inmunología en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional (IPN) y un Doctorado en Biología Celular en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN bajo la tutoría del Dr. Leopoldo Flores-Romo. Al concluir sus estudios de posgrado, realizó una estancia postdoctoral en la Universidad de Birmingham en Reino Unido, estudiando los efectos de la señalización del receptor de células B (BCR) en la diferenciación de estas células, en el grupo del Profesor Kai-Michael Toellner. Finalmente, en 2021 se unió al grupo del Dr. James Thaventhiran en Cambridge, estudiando la respuesta a las vacunas contra Covid-19. El Dr Yam-Puc comentó dos artículos sobre células B en COVID-19 publicados en Nature Communications y Nature:

1. “Age-associated B cells predict impaired humoral immunity after COVID-19 vaccination in patients receiving immune checkpoint blockade”.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37369658/>

2. “N¹-methylnpseudouridylation of mRNA causes +1 ribosomal frameshifting”.

<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06800-3>

En su presentación, Juan Carlos nos habló de las células B productoras de anticuerpos que pueden activarse mediante el reconocimiento de su antígeno específico (a través del receptor de células B. Existe una subpoblación de células B que se acumulan con la edad y se denominan **células B asociadas a la edad o ABCs**. Evaluando muestras de pacientes con inmunodeficiencias y pacientes con cáncer, Juan Carlos identificó a las ABCs como un biomarcador indicador de la respuesta ineficiente a la vacuna de Pfizer contra el Covid-19. Las ABCs expresan altos niveles del receptor Fc gamma IIB, el cual podría contribuir a esta respuesta ineficiente. Por otro lado, las vacunas de RNA (por ejemplo, las vacunas de Pfizer y Moderna para el Covid-19) incorporan ribonucleótidos *in vitro* que les proporcionan estabilidad, sin embargo, no se sabe cuál es el impacto de estas modificaciones en la traducción proteica, por ejemplo, en la fidelidad de la traducción. Los estudios del Dr. Yam-Puc describen que la metilpseudouridilación promueve un cambio en el marco de lectura, induciendo péptidos no relacionados a la vacuna, contra los cuales se desarrolla una respuesta inmune celular.





CÉLULAS T CD8+ DE MEMORIA RESIDENTES EN TEJIDOS (TRM)

Ponente invitado: **José Martínez Magdaleno**

Febrero 2024, XXVIII sesión del *Immunology Club*

José Martínez Magdaleno estudió Biología en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante y realizó el Máster en la Universidad de Barcelona bajo la dirección del Dr. Jorge Lloberas. En la actualidad, José es estudiante de doctorado en el laboratorio del Dr. Jens Stein en la Universidad de Friburgo, así que animamos a los más jóvenes de nuestra sociedad, y en particular al Grupo Joven GJSEI a participar en esta sesión. José está estudiando las células T CD8+ en tejido y ha publicado recientemente dos artículos en Science Immunology sobre el tema.

“Exocrine gland-resident memory CD8+ T cells use mechanosensing for tissue surveillance”. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38134242/>

“Microbial uptake in oral mucosa-draining lymph nodes leads to rapid release of cytotoxic CD8+ T cells lacking a gut-homing phenotype”. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35714202/>

En su presentación, José nos habló de las células T CD8+ de memoria residentes en tejidos (TRM) que

exploran de manera constitutiva las células estromales en su tejido de residencia para interceptar la propagación microbiana. Aunque las quimiocinas y los ligandos de integrina producidos en las barreras epiteliales son mediadores críticos de este proceso, su expresión constitutiva elevada en órganos no barrera podría llevar a un exceso de entrada de células inmunitarias.

Recientemente el laboratorio del Dr. Jens Stein descubrió que las TRM de las glándulas exocrinas están programadas para explorar el tejido de manera autónoma en ausencia de cualquier atrayente quimiotáctico o interacción con receptores de adhesión. Las señales que provocan este modo de movilidad no canónica y su relevancia para la vigilancia de órganos han permanecido desconocidas.

En este trabajo, José demuestra que la mecano-sensibilidad del confinamiento físico es suficiente para provocar la vigilancia homeostática de las células T en las glándulas exocrinas, y actúa como complemento a la migración mediada por quimio sensibilidad en órganos no inflamados.



AUTOANTICUERPO ANTI-NUCLEAR VALOSIN-CONTAINING PROTEIN-LIKE (NVL)

Ponente invitada: **Janire Perurena**

Abril 2024, XXIX sesión del *Immunology Club*

Janire Perurena estudió Biotecnología en la Universidad de Salamanca y posteriormente se formó como residente en Inmunología en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, donde es actualmente Facultativa Especialista en Inmunología.

Los intereses de investigación de Janire se han centrado en el estudio de autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes sistémicas, en especial en la esclerodermia sistémica, lo que la llevó a realizar una estancia en el grupo de investigación del profesor Neil McHugh



de la Universidad de Bath (Inglaterra). El descubrimiento de nuevos anticuerpos en esclerodermia sistémica es el tema principal de su tesis doctoral, dentro del programa de doctorado en Inmunología Avanzada de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

En su presentación, Janire nos habló del autoanticuerpo anti-nuclear valosin-containing protein-like (NVL) recientemente descrito en esclerodermia sistémica. Se ha detectado que este autoanticuerpo se asocia a calcinosis recalcitrante y neoplasia, definiendo un nuevo subgrupo de pacientes con esta patología que puede presentar manifestaciones clínicas muy diversas.

Por tanto, la detección de este autoanticuerpo potencialmente permitirá una mejor estratificación de los pacientes a la hora del diagnóstico y realizar un mejor seguimiento de este. Para la detección de este autoanticuerpo se ha adaptado la técnica de inmunoprecipitación de proteínas "gold-standard" mediante el desarrollo de una metodología nueva que no implica el uso de radioisótopos, facilitando así que se implemente en otros laboratorios.

"Anti-nuclear valosin-containing protein-like autoantibody is associated with calcinosis and higher risk of cancer in systemic sclerosis". <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37769243/>



A PARTIAL FORM OF INHERITED HUMAN USP18 DEFICIENCY UNDERLIES INFECTION AND INFLAMMATION

Ponente invitada: **Marta Martín-Fernández**

Mayo 2024, XXX sesión del Immunology Club

La Dra. **Marta Martín-Fernández** realizó su doctorado en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, sobre cánceres con metástasis óseas. Su objetivo era identificar marcadores óseos y microARN que se correlacionaran con la progresión de la enfermedad, con el fin de desarrollar mejores herramientas de diagnóstico para los cánceres con metástasis ósea. Posteriormente, durante su beca posdoctoral en el laboratorio de Dusan Bogunovic (JL Casanova) en el Monte Sinai de Nueva York, estudió a pacientes con afecciones autoinflamatorias genéticas poco frecuentes y participó en el descubrimiento de los primeros humanos con deficiencia de USP18. Gracias a este trabajo, se utilizó un fármaco aprobado por la FDA que se publicó en el NEJM. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940699>). También ha publicado sobre pacientes con deficiencia hereditaria de ISG15, donde definió el espectro clínico de este síndrome que incluye alteraciones dermatológicas (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402279>).

Actualmente está iniciando su propio laboratorio en el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III, para seguir estudiando pacientes con errores innatos de la inmunidad.

En su presentación, la Dra. Martín-Fernández nos habló de su publicación sobre una nueva forma de deficiencia parcial de USP18 titulado **"A partial form of inherited human USP18 deficiency underlies infection and inflammation"**. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35258551>

USP18 es un regulador negativo de la respuesta al IFN-I cuya deficiencia completa provoca la muerte perinatal debido a una inflamación incontrolada mediada por IFN-I. En su publicación, la Dra. Martín-Fernández describe la aparición de una mutación USP18 homocigota hipomórfica (p.I60N) en tres hermanos que presentaron una reacción adversa a la vacunación BCG con inflamación grave. Cuando los fibroblastos de los pacientes se estimularon con IFN-I fueron parcialmente refractarios a una estimulación secundaria de IFN, a diferencia de las células deficientes en USP18, lo que explica que la enfermedad sea significativamente más leve. Así pues, una regulación negativa insuficiente de la señalización de IFN-I por USP18-I60N subyace a la interferonopatía de tipo I, que limita la producción de IL-12 e IL-23 por las células mieloides, explicando la predisposición a enfermedades micobacterianas.





IMMUNITY: AN ATLAS OF CELLS IN THE HUMAN TONSIL

Ponente invitado: **Juan Nieto**

Junio 2024, XXXI primera sesión mixta del Immunology Club

El Dr. **Juan Nieto** cursó su doctorado en el departamento de Inmunología del Hospital de Sant Pau realizando investigaciones intensivas sobre enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario y cómo describir su complejidad. Se trasladó al Instituto de Oncología Vall d'Hebron para profundizar sobre los mecanismos que subyacen a las neoplasias hematológicas. Actualmente, trabaja en el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), donde utiliza la secuenciación unicelular para crear puentes productivos entre las ramas clínica e investigadora con el fin de ofrecer nuevos conocimientos sobre la relación entre enfermedad, inflamación e Inmunología.

El Dr. Nieto nos presentó un atlas completo de células de amígdalas humanas en el que se identifican 121 tipos y estados celulares mediante perfiles unicelulares multimodales. Este atlas aclarará las vías de diferenciación celular y los circuitos reguladores que define los estados celulares, proporcionando una referencia para la anotación de tipos de células inmunitarias y la caracterización de la plasticidad fenotípica en entornos patológicos como las neoplasias linfoides.

Este trabajo ha sido recientemente publicado en la revista **Immunity**: "An atlas of cells in the human tonsil". [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(24\)00031-1](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(24)00031-1)



IMMUNITY: AN ATLAS OF CELLS IN THE HUMAN TONSIL

Ponente invitado: **Rafael Fenutria**

Junio 2024, XXXI sesión del Immunology Club

Dr. **Rafael Fenutria** realizó su doctorado en el Hospital Clinic de Barcelona bajo la supervisión del Dr. Lozano, investigando el papel de CD5 como regulador de la activación linfoide y su implicación en el control de infecciones, cáncer o autoinmunidad.

Actualmente, Rafael trabaja en el laboratorio de Ana Fernández-Sesma en el Hospital Monte Sinai de Nueva York.

El Dr. Fenutria nos contó su trabajo pendiente de publicar, donde utiliza un sistema de histocultivo ex

vivo de amígdalas humanas para modelizar las primeras reacciones inmunitarias del huésped a la infección por Dengue (DENV) y a diferentes serotipos. Su estudio establece que el modelo humano de histocultivo amigdalario es un sistema adecuado para estudiar los eventos tempranos de la infección por DENV y las reacciones inmunitarias del huésped que determinan la progresión de la enfermedad y la eficacia de nuevas vacunas o medicamentos antivirales.



Grupo de Embajadores de la SEI (GESEI)

María Isabel Cortegano

**El Grupo de Embajadores (GESEI)
agradece a la nueva junta de la revista este espacio
para presentarse ante el resto de socios de la SEI.**

¿Quiénes somos los embajadores?

Según la RAE, un embajador es una “persona, entidad o cosa que por ser características de un lugar o país se consideran representativas de ellos”. Así, los embajadores de la Sociedad Española de Inmunología representamos a la SEI tanto en nuestros centros de trabajo como en otros entornos sociales, divulgando tanto el trabajo de los inmunólogos como temas relacionados con la Inmunología.

Los embajadores ya existíamos como grupo de inmunólogos e inmunólogas que hacíamos actividades relacionadas con la divulgación científica en inmunología a diferentes niveles. Fue en el Congreso Nacional de León (2022) cuando la junta directiva de la SEI nos ofreció la oportunidad de organizarnos como grupo de trabajo dentro de la sociedad, con las tareas y responsabilidades que ello conlleva. De esta forma comenzamos nuestra nueva andadura, organizados como GESEI; nuestra primera acción fue decidir un logo entre todos, y a continuación organizar las responsabilidades de cada uno, las tareas a realizar, poner un orden de reuniones, crear un comité coordinador y comenzar a funcionar juntos.

Además de realizar actividades de divulgación científica de forma individual, una parte importante de nuestro trabajo está en las redes sociales, donde trabajamos como equipo. Nuestro perfil es @inmunoembajada. Las

RRSS, aun teniendo sus limitaciones, suponen un medio clave para llegar al público general, y al más joven en particular. Por ello algunas de nuestras jóvenes embajadoras, las cuales manejan muy bien los intrínquilos de las RRSS, las utilizan de forma activa y todos hemos aprendido mucho de ellas en este tiempo. Hemos preparado un inmunocalendario en el cual marcamos fechas relevantes en ciencia e inmunología y preparamos publicaciones para informar al público general acerca de esas temáticas. Nos repartimos la preparación de esas publicaciones en función de nuestro tiempo y especialidad en el área o, en algunos casos, pedimos colaboración a expertos para finalmente poner nuestros hilos o pots. Si quieres saber todo lo que hemos hecho pincha aquí: <https://www.instagram.com/inmunoembajada?igsh=bWoyZTBnMWR0YzEz>

¿Qué es necesario para ser miembro de GESEI?

Para ser un embajador es necesario comprometerse con el grupo, tanto para la asistencia a las reuniones como para llevar a cabo un número mínimo de actividades o tareas a lo largo del año. Creemos que ésta es una buena manera de repartir el trabajo y de darle un valor. No todo el mundo tiene las mismas capacidades o aptitudes, pero sí que todos podemos aportar de un modo u otro, colaborando para el buen funcionamiento del grupo.



¿Dónde estamos los embajadores?

Los embajadores desarrollamos nuestra actividad profesional en hospitales, universidades y centros de investigación. La divulgación la hacemos a público adulto y/o joven, en contextos formales o informales, en persona o de modo virtual... ¡Estamos en todas partes, como el sistema inmunitario! Nuestra dirección de mail es embajadoresei@inmunologia.org

Necesidad de los embajadores

En un mundo cada vez más cambiante, los ciudadanos necesitan conocer dónde pueden acudir para obtener información adecuada explicada de forma divulgativa. GESEI está alineado con los conceptos de *Ciencia abierta*, *Responsabilidad en la investigación*, etc de los

que escuchamos hablar frecuentemente y que son una realidad que debemos cumplir los investigadores. Dar a conocer nuestro trabajo a otros sectores sociales es una de las tareas más importantes para que se reconozca la labor de todos los que nos dedicamos a hacer ciencia.

Os enviamos nuestras fotos para que nos pongáis cara y si os animáis ya sabéis dónde estamos.

Gracias y nos vemos en GESEI ... o en RRSS

GESEI



Reunión del Grupo de Angioedema de la SEI (SHINE)

Jaume Pons



El 17 de mayo de 2024, durante la Jornada de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Inmunología (SEI) en Valladolid, se llevó a cabo la reunión del Grupo de Angioedema de la SEI (grupo SHINE).

El **angioedema hereditario (AEH)** es una enfermedad rara mayoritariamente causada por mutaciones en el **gen SERPING1**, que codifica para el inhibidor de C1 (C1 INH), afectando su expresión o función. Clínicamente, se manifiesta con edema en diversas localizaciones, como extremidades, cara, tracto gastrointestinal, laringe o tráquea. La afectación de las vías respiratorias puede ser mortal debido a la asfixia, y la alta frecuencia de episodios, junto a la impotencia funcional, afecta significativamente la calidad de vida del paciente. Los servicios de Inmunología desempeñan un papel crucial en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, realizando estudios de proteínas de la cascada del complemento (como C1 inhibidor, C1 inhibidor funcional, C4, C1q, etc.), análisis genéticos de SERPING1, factor XII, plasminógeno, angiopoietina-1, etc. y, en algunos casos, seguimiento clínico.

En la reunión, Jaume Pons hizo una introducción al AEH, Sara Calleja abordó los aspectos clínicos del AEH y la diferencia entre el angioedema mediado por mastocitos y el mediado por bradixinina, Alberto López actualizó la fisiopatología y comentó los posibles biomarcadores que se están estudiando actualmente, y Roger Colobran repasó los distintos genes actualmente descritos como causantes de AEH.

Finalmente, se comentó la posibilidad de que el grupo SHINE se integre al Grupo de Inmunodeficiencias de la SEI (GISEI), sin perder su estructura organizativa ni autonomía funcional.



Resumen reunión Grupo de Autoinmunidad de la SEI (GEAI)

17 mayo 2024 Valladolid

Juan Irure Ventura



La reunión del Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI) del 2024 se inició con un breve resumen de la actividad del grupo realizada en el 2023. En la **memoria de actividad del GEAI** del pasado año, se destacó la participación del grupo como representación de la SEI en el II Simposio Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes, la contribución en la segunda edición del curso “Autoanticuerpos Y Enfermedades Autoinmunes”, la coordinación de los tres Ciclos Discover patrocinados por Sebia y la aportación del grupo en el Congreso de la SEI 2023 celebrado en Bilbao.

En cuanto a la producción científica, en 2023 se publicó el artículo: *Laboratory and clinical practices in antinuclear antibody detection and related antigens: a*

Spanish multicentre survey” en la revista Immunologic Research y se redactó el artículo “*Current laboratory practices in reporting and interpreting celiac disease (CD): results of a Spanish national survey*” basado en la evaluación de la encuesta realizada previamente (encuesta sobre práctica clínica en Inmunología en relación a la Enfermedad celíaca).

Después de comentar la aportación del GEAI en el año 2023, se abordaron los cuatro temas centrales de la reunión:

- **Aurora Jurado** (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba), resumió los objetivos del proyecto multicéntrico “*Diagnóstico sin biopsia en la enfermedad celíaca: definición de un umbral para cada test de anticuerpos antitransglutaminasa IgA*”. Este proyecto, en el que se estudia el comportamiento de las tecnologías empleadas actualmente en el laboratorio asistencial, está liderado por Marta Molero Luis (FEA análisis Clínico del Hospital Universitario La Paz



de Madrid) y avalado por la SEEC. Los centros que deseen participar pueden hacerlo poniéndose en contacto con el GEAI (geai@inmunologia.org).

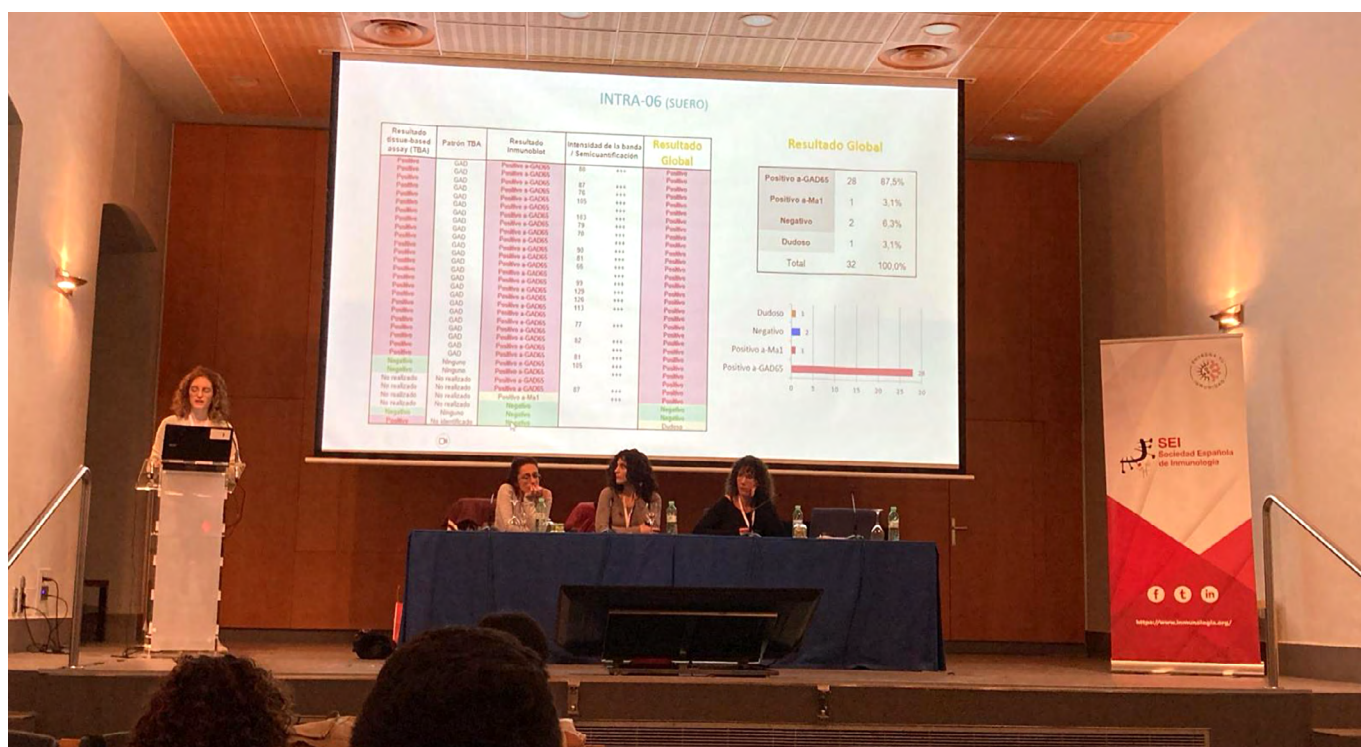
- La **Dra Juliana Ochoa** del Hospital Clínico San Carlos de Madrid describió los resultados del estudio multicéntrico titulado *"Incidencia global de autoanticuerpos de miositis en relación a la infección por virus SARS-CoV2 y/o post-vacunación en el período de 2020-2022"*. En la discusión de estos, se destacó la relevancia del punto de corte definido en las técnicas de inmunoblot comerciales.
- María del Carmen Vegas** (HU Fundación Jiménez Díaz, Madrid) y Ángel López Brull (Laboratorio Central Health Diagnostics, Madrid) expusieron el estado actual del proyecto multicéntrico *"Caracterización de la reactividad de anticuerpos anti-fibrilarina por diferentes técnicas y asociación con perfiles clínicos"*. En la actualidad, el protocolo está en fase de aprobación por parte del CEIC de los 25 centros participantes. Se presentaron los resultados de la encuesta realizada para conocer el abordaje del estudio de anticuerpos anti-fibrilarina y la interpretación de los resultados obtenidos por las diferentes metodologías disponibles en cada centro participante.

- Luis Alejandro Andara**, residente de Inmunología del Hospital 12 de Octubre de Madrid, nos habló del *"Estado actual del laboratorio tras la publicación de los nuevos criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido"* y lanzó la propuesta de realizar una encuesta para conocer las técnicas empleadas y la interpretación de las distintas metodologías en los diferentes centros de España.

Finalmente, Raquel Ruiz y Laura Naranjo (Hospital Clinic de Barcelona); expusieron los resultados del **Taller de Autoinmunidad 2024**. El tema de este año era el estudio de anticuerpos anti-neuronales. El taller estaba compuesto por dos esquemas de trabajo: en el primero de ellos, se realizó el estudio de anticuerpos intracelulares neuronales (32 participantes) y en el segundo; se determinaron anticuerpos frente a antígenos de superficie neuronal (27 participantes). Se alcanzó consenso en la mayoría de las muestras analizadas.

Alvaro Prada (Hospital Universitario de Donostia) se designó voluntario para la organización del Taller GEAI 2025 proponiendo el estudio de las nefropatías autoinmunes.

La reunión del GEAI del 17 de mayo fue considerada un éxito en cuanto a participación y los temas abordados suscitaron un gran interés en los presentes. ¡Nos vemos en la próxima!



Reunión REDIP (Grupo GISEI)

María Nuñez

El día 16 de mayo de 2024 tuvo lugar en Valladolid la JORNADA DE TALLERES Y GRUPOS DE TRABAJO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGÍA (SEI), organizada por nuestra compañera Carmen Martín Alonso junto con Lydia Blanco Peris. Dentro de ella, el Grupo de Inmunodeficiencias de la SEI (GISEI) retomó la REUNIÓN DEL REGISTRO ESPAÑOL DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (REDIP) 10 años después de la previa, celebrada en Barcelona. Fue motivo de gran alegría y orgullo para el grupo y la SEI poder presentar el relanzamiento del REDIP, en el registro de Pacientes de Enfermedades Raras (RePER), con sede en el Instituto de Investigaciones de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (IIER-ISCIII). Dicha presentación corrió a cargo de la Dra. Carmen Cámara Hijón, coordinadora de la Junta Gestora del GISEI, de la mano de la Sra. Isabel Hermosilla del ISCIII.

A continuación, se presentaron los datos conjuntos procedentes de los centros CSUR, de más de 3000 pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) en España entre 2019 y 2023. Se aportaron datos tanto a nivel de DIAGNÓSTICO GENÉTICO (María Bravo, Hospital Universitario La Paz, Roger Colobrán, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Jose Manuel Lucena, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Luis Allende, Hospital Universitario 12 de Octubre, Aexandru Vlaga, Hospital Clínic, Carmen Rodríguez Saiz, Hospital general Universitario Gregorio Marañón); como de TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN (Elena Seoane, Hospital general Universitario Gregorio Marañón, Pere Soler, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Olaf Neth, Peter Olbrich, Hospital Universitario Virgen del Rocío; Eduardo López Granados, Hospital Universitario La Paz, Laia Alsina, Hospital Universitario San Joan de Deu)

La sesión se completó con unas interesantísimas presentaciones por parte de residentes de la especia-

lidad de Inmunología de diferentes Comunidades Autónomas, en dos mesas redondas sobre: "Diagnósticos negativos cuando todo apuntaba a lo contrario" (moderada por Luis Allende, Carmen Cámara y Luis Fernández Pereira) y "Casos con dudas terapéuticas" (moderada por María Nuñez, Sara Calleja y Laia Alsina), con un enriquecedor debate entre los asistentes.

La jornada se cerró con una reseña sobre las oportunidades que ofrece la ESID en formación para *junior members*.

Fue una jornada constructiva y enriquecedora que fomentó el intercambio de información, la colaboración y la formación en el ámbito de las IDP en España.



16 y 17 de mayo de 2024,
Valladolid



Mejorando la Calidad de Vida de los Pacientes con Esclerodermia: Un Compromiso Permanente



La esclerodermia, una enfermedad autoinmune crónica cuyas causas aún son desconocidas, afecta a 3 de cada 10,000 personas, lo que equivale a aproximadamente 14,000 personas en España. Afecta más a mujeres que a hombres en una proporción de 4 a 1. Su edad de aparición es entre los 30 y 50 años, aunque puede presentarse a cualquier edad.

El proceso patológico de la esclerodermia implica una sobreproducción de colágeno, que provoca el engrosamiento de la piel y, en los casos más severos, la esclerodermia sistémica, que afecta a los órganos internos y puede comprometer la vida de la persona que la padece. Una mayor comprensión de las causas de la enfermedad es fundamental para desarrollar mejores tratamientos y, eventualmente, encontrar su cura.

Desde su fundación el 3 de febrero de 1995 en Las Rozas de Madrid, la Asociación Española de Esclerodermia (AEE) se dedica desde hace 29 años a mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad. La AEE cuenta con más de 700 soci@s, incluidas personas afectadas y allegadas, y está integrada en organizaciones de mayor representación como FEDER, FESCA, FENAER, FEP, EURORDIS, LIRE y COCEMFE.

La AEE organiza diversos encuentros para fomentar el apoyo y la cohesión entre sus miembros. Destacan los "Cafés Amigos de Esclerodermia", que se celebran en varias ciudades de España, y convivencias en luga-

res como Aguadulce o Burgos, donde, además de hacer turismo, se realizan talleres de valor para las personas afectadas.

La Asociación Española de Esclerodermia también cuenta con el Servicio de información y Orientación (SIO), y el Servicio de Atención Psicológica (SAP), a disposición de todas las personas afectadas y sus familias, así como con sesiones de fisioterapia integral y fisioterapia respiratoria online para ofrecer información y ayuda a todas las personas asociadas.





Por último, pero no por ello menos importante, cabe destacar las conferencias y material informativo que realiza la asociación para brindar un mayor conocimiento e información a las personas afectadas para un mejor entendimiento y manejo de su enfermedad. Cuenta para esta práctica informativa con el asesoramiento y aval de su comité científico, integrado por profesionales con amplia experiencia y reconocido prestigio en el abordaje y tratamiento de la esclerodermia.

Día Mundial de la Esclerodermia

Cada 29 de junio, se celebra el Día Mundial de la Esclerodermia, conmemorando el fallecimiento del pintor Paul Klee, quien murió de esclerodermia hace 84 años. Este año, la AEE organizó el I Congreso Nacional de Esclerodermia para pacientes en Valladolid, en el Archivo de la Real Chancillería. En este congreso, se abordaron temas cruciales para pacientes, como la investigación, el diagnóstico y otros aspectos relevantes de esta enfermedad autoinmune. Además, la AEE presentó un decálogo titulado "Modelo asistencial ideal de atención a la esclerodermia", que recoge las necesidades y desafíos de las y los pacientes para acceder a servicios y tratamientos adecuados, enfatizando la importancia de la colaboración de las Administraciones Públicas y la sociedad en general.

El Congreso, contó con el aval de prestigiosas sociedades médicas, como la Sociedad Española de Reumatología, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Sociedad Catalana de Inmunología y la Fundación Española del Aparato Digestivo. También, participaron los laboratorios Boehringer Ingelheim y GSK.

LA ESCLERODERMIA

La **esclerodermia** es una dolencia crónica, autoinmune, que está incluida dentro de las enfermedades reumáticas. Su causa es aún desconocida aunque se sabe que existen factores genéticos y ambientales implicados en su aparición.

Se manifiesta habitualmente por un endurecimiento de la piel, que da nombre a esta enfermedad. En su forma sistémica afecta también a órganos internos, por lo que puede llegar a ser grave.

LA ASOCIACIÓN

La **Asociación Española de Esclerodermia (AEE)**, entidad declarada de utilidad pública y de ámbito nacional, se fundó el 3 de febrero de 1995 en el municipio de Las Rozas (Madrid).

Desde su creación no ha cesado de trabajar en distintas áreas para conseguir su objetivo principal: la mejora de la calidad de vida de las personas afectadas y sus allegados.

La AEE cuenta con un Comité Científico, órgano consultivo cuya función es la de tutelar el rigor en su práctica informativa.

EL DECÁLOGO

Este **decálogo** recoge las necesidades de las personas con esclerodermia y los problemas de estas para acceder a servicios y tratamientos, teniendo en cuenta su situación como pacientes crónicos que no pueden dejar de ser atendidos.

Así mismo reclama la necesaria colaboración de las Administraciones Públicas y la sociedad en general para mejorar la calidad de vida de los y las pacientes.

**ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
ESCLERODERMIA**

esclerodermia.com

DECÁLOGO

MODELO ASISTENCIAL IDEAL DE
ATENCIÓN A LA ESCLERODERMIA



Este año, la AEE se unió a la campaña internacional de FESCA bajo el lema "Encuentra la Luz para Brillar - Impulsa tu Bienestar", centrada en empoderar a pacientes y mejorar su calidad de vida. La campaña subrayó la importancia de una atención multidisciplinar para mejorar significativamente los resultados del tratamiento y la calidad de vida de las personas afectadas.

Innovaciones en la Atención de la Esclerodermia: Claves para Mejorar la Calidad de Vida

La campaña reciente de la Asociación Española de Esclerodermia destaca tres enfoques innovadores fundamentales para proporcionar una atención de calidad y mejorar significativamente la vida de las personas afectadas por esclerodermia.



EsclerActíivate

MUÉVETE Y CONTROLA LA DISNEA

Programa enero 2023

Martes 17	Taller 1 Introducción	- Presentación de participantes - Conocimiento de la patología - Necesidades y preocupaciones
Martes 24	Taller 2 Fisioterapia (parte I)	- Control de la disnea - Preparación de una rutina individual de actividad física segura y controlada
Martes 31	Taller 3 Fisioterapia (parte II)	- Resolución de dudas del taller anterior - Aprendizaje de ejercicios respiratorios y su importancia en la esclerodermia



18 de Octubre a las 18:00h
Videoconferencia

Visión panorámica de la Hipertensión Pulmonar en Esclerosis Sistémica

Dra. Clara Soto Abánades
Medicina Interna

Moderador: Dr. Iván Castellví
Rumatología

Puedes enviar tus preguntas al correo:
conferencias@esclerodermia.com



Estos puntos clave incluyen el acceso a la atención psicológica y psicosocial, el desarrollo de una red de tratamiento dentro de los sistemas nacionales de salud y el uso de la telemedicina y herramientas de salud digital.

Estos enfoques innovadores son fundamentales para proporcionar una atención de calidad y apoyar a las y los pacientes en el manejo efectivo de su condición. La misión de la AEE es llegar a todas las personas afectadas, ofreciéndoles la información, orientación y ayuda necesarias.

Las personas afectadas y sus familias pueden contactar con la Asociación Española de Esclerodermia llamando al: **911 649 908** o mandando un email a:

info@esclerodermia.com

A continuación, os dejamos los enlaces de nuestra página web y nuestras redes sociales para que podáis estar al día de todo:



Página Web AEE



Perfil Instagram AEE



Perfil Facebook AEE



Perfil Twitter AEE



Perfil LinkedIn AEE

Día Mundial de la Esclerodermia - 29 junio 2024

Impulsa tu bienestar

Encuentra la Luz para Brillar.

Queremos impulsar la potencia de la asistencia multidisciplinar para las personas con esclerodermia. Entre todos, garantizamos el acceso a una atención integral, adaptada a las necesidades individuales de cada paciente.

¡Implantando una red de apoyo estable es posible abordar todos los aspectos de esta enfermedad tan compleja!

fesca-esclerodermia.eu
esclerodermia.com

Descripción del papel de las ILC3 en modelos de enfermedad intestinal inflamatoria infecciosa



Ana Valle Noguera



Lucía Sancho Temiño

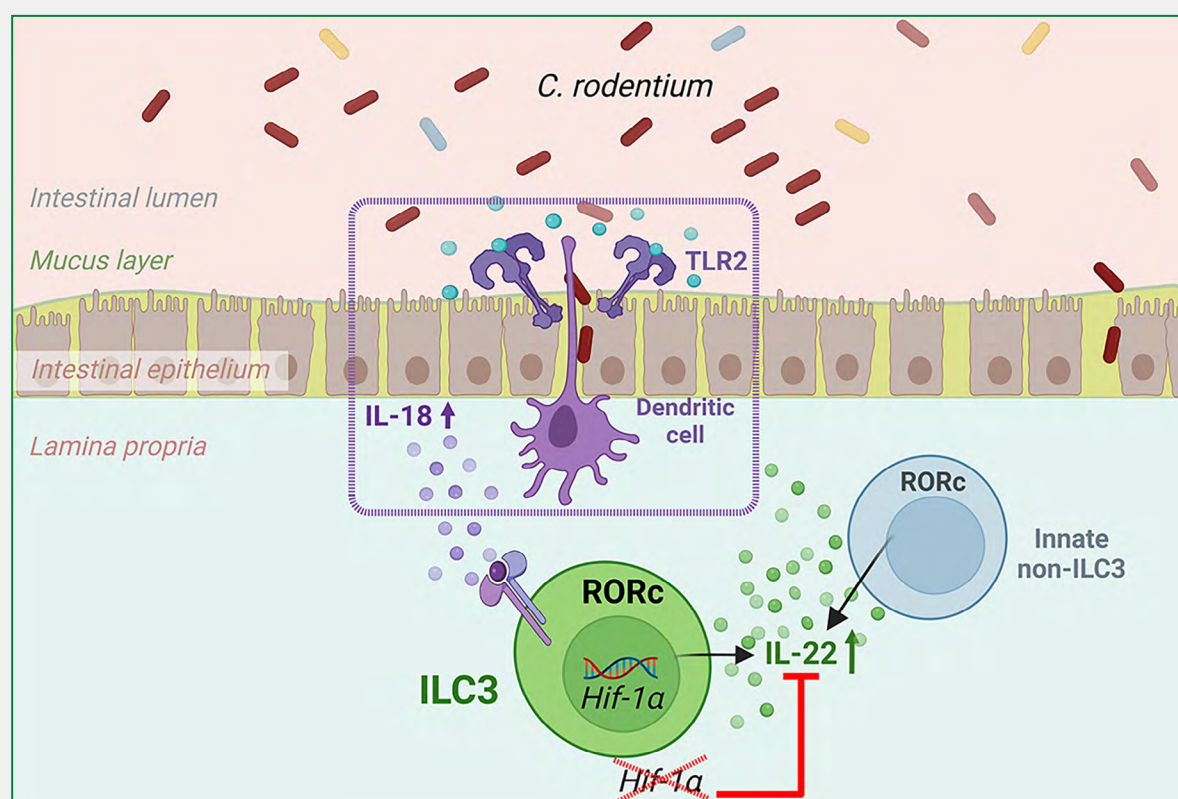


Raquel Castillo González

RESUMEN

En este artículo publicado en Cell Reports por el grupo de la Dra. Arantxa Cruz Adalia, del departamento de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, se ha analizado el papel de las células linfoides innatas de tipo 3, una población inmunitaria identificada recientemente. En él se describe su papel fundamental en la defensa de las barreras tisulares, en concreto la del epitelio intestinal, de patógenos invasores, como es el caso de la bacteria *Citrobacter rodentium* para roedores. El trabajo detalla los mecanismos moleculares que regulan las células ILC3

para favorecer la resistencia a infecciones en un modelo de ratón mediante la producción de IL-22. El grupo ha descrito que la activación de HIF-1 α en las células ILC3 está implicada en la producción de citoquinas, no solo a través de la hipoxia como se había indicado previamente, sino también mediante otros mecanismos transcripcionales independientes de oxígeno. Gracias a este estudio, se ha comprobado que ratones transgénicos que presentan una inactivación específica del gen *Hif1a* en las células ROR γ t⁺ innatas (*Rag1*^{-/-}*Hif1a*^{f/f Δ Rorc}) padecen una colitis más grave tras la infección por *C. rodentium*. Estos animales no regulan correctamente



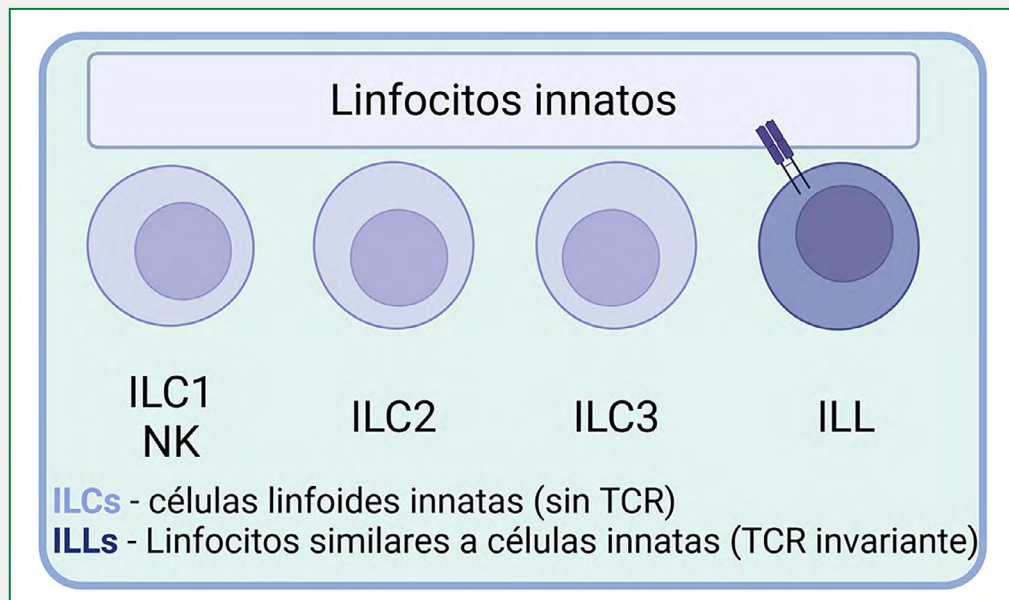
la producción de IL-22 durante la infección, presentando un déficit en la misma. Mediante aislamiento específico de poblaciones innatas, se ha observado que únicamente las células ILC3 dependen de la actividad HIF-1 α para producir IL-22. Sin embargo, las células innatas no ILC3s RORyt+, que también producen IL-22, no se ven afectadas por esta deficiencia. Los autores también proponen un papel regulador para IL-18 en este proceso. Esta interleucina sería inducida por la activación del receptor Toll-like 2 (TLR2) en respuesta a moléculas liberadas por los pa-

tógenos (PAMPS) durante la infección intestinal. La unión de IL-18 a su receptor específico en las ILC3 desencadena de forma selectiva la producción y secreción de IL-22 a través de la regulación transcripcional del gen de *Hif1a*. Por tanto, los resultados del trabajo destacan que, durante la etapa tardía de la infección por *C. rodentium*, la inducción de IL-18 en el colon promueve la producción de IL-22 a través de HIF-1 α en las células ILC3, lo cual es crucial para la protección contra este patógeno.

Cita

Valle-Noguera A, Sancho-Temiño L, Castillo-González R, Villa-Gómez C, Gomez-Sánchez MJ, Ochoa-Ramos A, Yagüe-Fernández P, Soler Palacios B, Zorita V, Raposo-Ponce B, González-Granado JM, Aragonés J, Cruz-Adalia A. IL-18-induced HIF-1 α in ILC3s ameliorates the inflammation of *C. rodentium*-induced colitis. Cell Rep. 2023 Dec 26;42(12):113508. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113508. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38019650.

Miniglosario



¿Qué pregunta queráis responder con este artículo?

Todas: La principal pregunta del estudio era determinar el papel de las ILC3 en procesos que tengan que ver con la fisiología del intestino, como es la enfermedad inflamatoria intestinal. Debido a que el campo de las ILC3s es relativamente nuevo no hay muchos estudios sobre los mecanismos moleculares que las regulan.

¿Es esto nuevo en el campo?

Todas: Este trabajo ha permitido conocer algunas de las vías moleculares que modulan las funciones de las ILC3s. Se había visto que las ILC3 tienen una función protectora frente a la infección de *Citrobacter rodentium* mediante la secreción de IL-22 e IL-17. Y otros autores habían sugerido que la hipoxia podría ser un regulador fundamental de las funciones de estas células. Sin embargo, todo el trabajo previo encontrado en la literatura se había desarrollado *in vitro* o bien en animales sometidos a hipoxia e infectados con *Clostridium difficile*. Nos planteamos si HIF-1 α podría estar implicado en el control de la expresión génica en respuesta a la infección, y por eso generamos ratones deficientes en poblaciones específicas, para poder centrarnos en las ILC3. Nuestro planteamiento fue innovador al generar animales sobre fondo *Rag1*^{-/-} y así conseguir una depleción selectiva del factor HIF-1 α en las células innatas. Así, podíamos evitar una posible función de las células T, que también pueden expresar el factor ROR γ t.

¿Cuál fue la idea de la que surgió la publicación?

Todas: La idea surgió de unos estudios realizados en células T CD4 en las que HIF-1 α promueve la diferenciación de Th17 y aumenta la producción de IL-17. También se había descrito mediante algunos experimentos *in vitro* que podría estar implicado en la producción de IL-22 en los linfocitos CD4. Dado que las ILC3 son homólogas innatas de las células Th17 y comparten funciones similares, hipotetizamos que HIF-1 α

podría estar implicado en la modulación de la función de las ILC3 durante procesos inflamatorios.

¿Cuál fue el experimento estrella para testar vuestra hipótesis?

Todas: Esta pregunta es difícil; escoger un único experimento tiene muchas implicaciones. Sin embargo, si tuviéramos que resumirlo muy brevemente empezaríamos diciendo que el experimento de infección de los animales *Rag1*^{-/-} *Hif1a* ^{Δ Rorc} usando ratones *Rag1*^{-/-} *Hif1a*^{fl/fl} como control permite detectar niveles de IL-22 menores en las ILC3s deficientes en HIF-1 α , además de que estos animales presentan una mayor severidad en el desarrollo de la enfermedad.

Para demostrar el mecanismo molecular, se observó que un agonista para TLR2 en combinación con IL-2 aumentaba la secreción de IL-22 en explantes de colon de ratones control y no en los ratones *Rag1*^{-/-} *Hif1a*^{fl/ Δ Rorc}. Además, esta secreción se inhibía al bloquear IL-18 con el compuesto específico BP IL18, demostrando que HIF-1 α es fundamental para la inducción de IL-22 en las ILC3 en respuesta a la estimulación de IL-18 producido por la activación de TLR2.

¿Qué pregunta se ha quedado en el tintero y debería ser explorada?

Todas: Desde luego, estaría muy bien saber cuál es la regulación molecular de la producción de IL-17 en las ILC3s. Hemos descubierto durante el transcurso de este estudio que la regulación de IL-17 es diferente a la de IL-22. HIF-1 α no parece modular los niveles de IL-17 en homeostasis o durante la infección, puesto que no vemos diferencias entre los ratones transgénicos que hemos estudiado. Sin embargo, en otros estudios sobre otros factores no han visto diferencias entre ambas citoquinas.

También nos queda pendiente por estudiar la regulación de IL-22 por HIF-1 α en homeostasis, que parece inversa a lo que sucede durante la infección.

Las autoras nos responden

¿Qué modelo experimental os gustaría desarrollar después para ello?

Todas: Sería interesante estudiar otros modelos de enfermedad inflamatoria intestinal. Hemos estudiado un modelo de colitis infeccio-

sa, y querríamos saber si los mecanismos que actúan en este proceso son similares a otros modelos de colitis no infecciosos, por ejemplo, los inducidos por productos químicos como el DSS, y así comprobar si se trata de un mecanismo general.

¿Cómo sentís respecto al trabajo?

Todas: Nos gusta mucho el trabajo que hemos hecho. Nos sentimos muy orgullosas de lo que hemos conseguido.

Ana: Ha sido una verdadera carrera de relevos. Empezamos Arantxa y María José y yo, después siguieron Lucía y Cristina.

Raquel: Y al poco tiempo me incorporé yo.

Lucía: La verdad es que hay que reconocer que, con tantas manos, y obteniendo los mismos resultados, tenemos la seguridad de que son consistentes.

La mayor dificultad:

Todas: El tiempo que requieren los experimentos, lo cuidadoso que se debe ser al crecer la bacteria, que no se contamine con otra especie, y al tratar a los animales. ¡¡Deben de infectarse solo los nuestros, y solo con la bacteria correcta!!

Ana: Reconozco que cundió el pánico más de una vez porque teníamos que cambiar de animalario. Esto ha sucedido varias veces a lo largo del estudio, por diversas causas.

Lucía: Hubo que migrar, porque el grupo cambió de sitio. También hubo problemas porque hay que usar aisladores y no siempre están disponibles cuando los necesitas.

Raquel: Sí, y mientras generas los ratones, a veces hay que derivar para cambiar de animalario. Todo lleva mucho tiempo.

Ana: La verdad es que ahora tenemos animales estabulados en distintos animalarios; al final, si los resultados se repiten, se tarda. Pero tienes más seguridad en tus propios datos.

Raquel: De todos los modelos animales que he realizado desde mi tesis y ahora en el postdoc, como éste yo creo que ninguno. Había visto modelos de infección antes, pero yo no los había hecho. Con Ana coincidí en unos primeros experimentos, y tenía ya mucha destreza. Después, Arantxa nos ayudó mucho, la verdad.

¿Es complicado conseguir y mantener una cepa bacteriana?

Ana: Pues Arantxa la trajo del laboratorio del Dr. Eric Vivier después de una estancia en su laboratorio, para poder poner a punto el modelo animal. Se cultiva fácilmente, a 37 °C y se la reconoce por su resistencia a antibióticos mediante antibiograma. El vial original vive en el -80 °C, lo guardamos con mucho cuidado, aunque los otros lotes crecen bien. Y en el agar MacConkey es de color rosa. Nos llevamos bien.

¿Qué tal la colaboración entre científicos?

Ana: Es importante poder contar con colaboradores que te faciliten el acceso a los equi-

pos necesarios para realizar todas las técnicas que requieren los estudios.

Raquel: Sí, y que exista la posibilidad de cambiar de animalario es algo que tiene mucho que ver con que te puedan acoger en otros, porque siempre hay problemas de espacio. La verdad es que cuando se trabaja con animales esto es muy crítico.

Lucía: Yo, la verdad es que he disfrutado mucho cuando hemos trabajado entre nosotras, en los distintos momentos, y también con otros grupos.

Todas: creemos que hemos sido capaces de coordinarnos sobre todo entre nosotras, y seguimos siendo amigas después de la publicación del artículo.

¿Volveríais a trabajar con las ILC3?

Todas: Pues la verdad es que es complicado trabajar con estas poblaciones por ser minoritarias, pero nuestros datos dicen que son relevantes para el sistema inmunitario. Por eso es fundamental seguir investigando con ellas y sobre ellas.

Ana: Son células inmunitarias innatas; nuestra primera línea de defensa. Son las homólogas innatas de los linfocitos Th17, así que creo que en inflamación van a tener mucha relevancia. Son pocas, pero juegan papeles muy específicos.

Raquel: Sí, además no todo es hipoxia, aunque HIF-1 participe. Es interesante descubrir que hay otros estímulos que activan vías independientes de oxígeno.

Lucía: Si, de hecho, mi proyecto de Tesis Doctoral se centra en estudiar su papel en otras

patologías. Hay grupos muy potentes estudiando esto y me gustaría hacer una estancia internacional para aportar nuevas técnicas al proyecto que estamos llevando a cabo.

¿El experimento que echaréis de menos?

Ana: no vamos a hablar de qué me gusta más, pero sí del que funciona perfecto: los ELISAs para IL-22, IL-17, IL-18. Cuando una tiene una mala semana en el laboratorio, hace un ELISA, y a triunfar. Es antidepresivo.

¿Y el futuro?

Ana: yo soy farmacéutica. Estoy preparando la tesis y la defendiendo en breve. Ahora trabajo en mi propia farmacia, que es un ámbito muy distinto. Sin embargo, he aprendido a valorar los fármacos que dispenso en su justa medida. Entiendo por qué tienen un precio, viendo el esfuerzo que hay que realizar para encontrarlos, ver para qué sirven, y no digamos ya entrar en ensayos clínicos y llegar al mercado. Y como lo mío eran las infecciones, pues me preocupan las resistencias a antibióticos. Creo que se debe hacer más en ese campo.

Lucía: Yo estoy muy motivada en el laboratorio y me gusta mucho lo que hago. Tengo ganas de seguir avanzando en la tesis e indagar más en los mecanismos moleculares que están regulando la función de las ILC3s.

Raquel: Una vez que terminamos de publicar este artículo nos hemos centrado en los nuevos proyectos del grupo. Aunque el mundo académico es complicado y la inestabilidad reina, estoy animada. Confío en que el tiempo dará sus frutos.

Conclusión

Trabajos difíciles consiguen gran afinidad entre compañer@s.

¡¡Bien hecho!!

Nuevas herramientas para la lucha contra el mieloma múltiple: células STAb-T



Laura Díez-Alonso



Aïda Falgas



Javier Arroyo-Ródenas

Laura Díez-Alonso^{1,2}, Aïda Falgas³, Javier Arroyo-Ródenas^{1,2}

¹H120-CNIO Cancer Immunotherapy Clinical Research Unit, Spanish National Cancer Research (CNIO), Madrid.

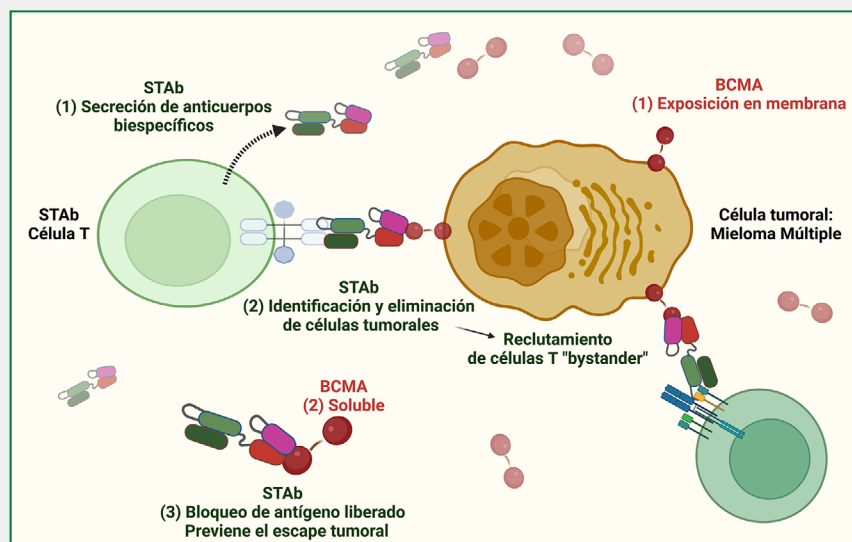
²Centro Cancer Immunotherapy Unit (UNICA), Department of Immunology, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid.

³Centro Josep Carreras Leukaemia Research Institute, Barcelona

RESUMEN

Este artículo, en el que se nos describe un estudio preclínico exhaustivo sobre el uso de linfocitos o células T secretoras de anticuerpos biespecíficos como herramienta para el control del mieloma múltiple refractario o en recaída, constituye un esfuerzo colaborativo promovido desde los grupos de Luis Álvarez-Vallina (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y Hospital Universitario 12 de Octubre, (I+12)) y los de Clara Bueno y Pablo Menéndez en el Instituto Josep Carreras, Hospital Clinic, que cuenta además con la participación de otros grupos en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, la Universidad Complutense de Madrid y el Centro de Investigación del Cáncer (Salamanca), entre otros. En él encontramos un nuevo avance en la terapia celular frente a neoplasias hematológicas, en concreto el mieloma múltiple, que se trata de un cáncer hematológico con opciones de tratamiento limitadas, que sigue presentando una tasa relevante de recaída, tras la cual las opciones de tratamiento para los pacientes son pocas. El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente en adultos y sigue siendo una enfermedad incurable.

Los investigadores han buscado una nueva opción terapéutica para tratar el Mieloma Múltiple refractario o en recaída mediante el uso de células T modificadas mediante ingeniería genética para secretar anticuerpos biespecíficos (STAb-T) capaces de redirigir a las células T del paciente contra el antígeno de maduración de células B (BCMA), como alternativa a linfocitos o células T que expresan receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) clásicos. Si bien las CAR-T están demostrando eficacia en distintos tratamientos, un número importante de pacientes acaba recayendo o resulta refractario al tratamiento. En este estudio, Díez-Alonso, Falgas, Arroyo-Ródenas y colaboradores han comparado la eficacia de su terapia basada en células STAb-T con las CAR-T tradicionales que presentan el mismo dominio de reconocimiento del antígeno BCMA in vitro e in vivo, observando una mayor actividad citotóxica por parte de las células STAb-T en la eliminación de las células tumorales tanto in vitro como in vivo. Además, las células STAb-T no son inhibidas por el antígeno BCMA soluble, que es liberado por las células del mieloma, a diferencia de las células CAR-T donde la secreción de la proteína neutraliza su actividad antitumoral. Así, este desarrollo de



células STAb-T específicas frente al antígeno BCMA, con potencial para dirigir el repertorio de células T del paciente directamente contra las células de mieloma, se muestra como una terapia prometedora para esta neoplasia hematológica.

Se trata de una aproximación que combina las ventajas de las terapias celulares adoptivas y los anticuerpos biespecíficos a través del desarrollo de las células STAb-T. El uso de un entorno experimental con un número limitado de células T administradas durante el tratamiento en los modelos animales imita las condiciones que se observan en pacientes con mieloma múltiple refractario. Esto ha permitido observar un gran potencial para esta terapia, probablemente debido a su resistencia a la inhibición mediada por BCMA soluble liberado por el tumor, a su capacidad de reclutamiento de células T bystander (aquellas que no reco-

nocen directamente el antígeno contra el que va dirigida la terapia) y a la expansión y persistencia de las células STAb-T in vivo, generando una población específica de linfocitos T de memoria capaz de promover un control efectivo de la progresión del mieloma múltiple a largo plazo en modelos murinos clínicamente relevantes. Precisamente en estas condiciones más exigentes, las células STAb-T fueron superiores a las CAR-T tradicionales.

Los resultados de este estudio pre-clínico pueden facilitar que esta estrategia llegue a la práctica clínica, facilitando nuevas opciones terapéuticas para pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída. Actualmente un ensayo clínico fase 1 financiado por el Instituto de Salud Carlos III está en marcha en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Cita

Díez-Alonso L, Falgas A, Arroyo-Ródenas J, Romencín PA, Martínez A, Gómez-Rosel M, Blanco B, Jiménez-Reinoso A, Mayado A, Pérez-Pons A, Aguilar-Sopeña Ó, Ramírez-Fernández Á, Segura-Tudela A, Perez-Amill L, Tapia-Galisteo A, Domínguez-Alonso C, Rubio-Pérez L, Jara M, Solé F, Hangiu O, Almagro L, Albitre Á, Penela P, Sanz L, Anguita E, Valeri A, García-Ortiz A, Río P, Juan M, Martínez-López J, Roda-Navarro P, Martín-Antonio B, Orfao A, Menéndez P, Bueno C, Álvarez-Vallina L.

Engineered T cells secreting anti-BCMA T cell engagers control multiple myeloma and promote immune memory in vivo. *Sci Transl Med.* (2024) 16(734):eadg7962.

doi: 10.1126/scitranslmed.adg7962

Para ver y oír un resumen del trabajo, hacer click aquí:



<https://www.youtube.com/watch?v=tgoeNvhb4I4>

Nos entrevistamos con Laura Díez-Alonso, Aïda Falgàs y Javier Arroyo-Ródenas, que se han esforzado en encontrar un tiempo que dedicar a nuestra revista, *Inmunología*, para que podamos preguntarles por pequeños detalles del estudio que han llevado a cabo. Cada uno de ellos está en un estadio distinto de su formación en investigación. Tanto Laura como Javier son farmacéuticos, y ambos han pasado por una residencia como FIR, aunque a Javier aún le quedan unos meses como R4. Laura tuvo un contrato Río Hortega tras su residencia en el madrileño Hospital Universitario 12 de Octubre, que le permitió desarrollar el trabajo experimental, más allá de la actividad clínica, compaginando la actividad en el CNIO. Hoy Javier está realizando una estancia de 4 meses en la Clínica Mayo en EE.UU., que le está reportando una gran experiencia. Por su lado, Aïda Falgàs sigue trabajando en el Instituto Josep Carreras, en su sede en el Hospital Clinic de Barcelona, donde desarrolla su labor en el contexto de un contrato post-doctoral Juan de la Cierva.

¿Cómo habéis vivido esta experiencia conjunta?

Laura y Javier: El desarrollo del trabajo ha sido siempre muy motivador, por el tipo de experimentación que hemos desarrollado, muy innovadora. Hemos tenido la suerte de estar en un grupo con una gran trayectoria en la generación de nuevas herramientas terapéuticas a partir de estructuras moleculares derivadas de anticuerpos y receptores, ubicado además en un Hospital. Esto nos ha permitido tener un contacto muy próximo con los clínicos. De hecho, nosotros hemos tenido una formación inicial en ese sentido, durante nuestras residencias.

Aïda: Este trabajo es muy prometedor y colaborar con el grupo de Luis Álvarez Vallina siempre es un placer. Nuestro laboratorio está especializado en desarrollar terapias dentro del contexto de las neoplasias hematológicas, como las terapias adoptivas celulares. Para ello, se requiere poder disponer de modelos experimentales in vivo que permitan analizar

la respuesta en organismos complejos. Es una parte muy importante del estudio a la hora de llevar los resultados observados con muestras de pacientes in vitro a la comprobación en sistemas fisiológicos.

¿Habría sido posible sin la colaboración?

Todos: No; la colaboración es obligada en este tipo de investigación. Por un lado, el desarrollo de este tipo de herramientas, que incluye la ingeniería molecular para generar los anticuerpos y también la generación de células que los expresen en condiciones fisiológicas, necesitan de grupos de investigación con una gran experiencia y capacidad técnica. En nuestro caso, ya se tenía una trayectoria muy sólida, con estudios previos en diferentes modelos de anticuerpos y terapias celulares por parte del grupo de Luis Álvarez-Vallina. Por otra parte, los grupos están integrados en Hospitales, lo que permite un contacto muy estrecho con grupos clínicos y médicos, que permiten que la colaboración tenga una conexión entre la investigación clínica y básica. Fundamental. Los laboratorios de investigación básica a veces pueden llegar a resultar asépticos, alejados de la realidad de los pacientes. La investigación clínica permite acercarse a otros aspectos de la enfermedad, que es el objetivo último de nuestro trabajo.

¿Cómo os habéis organizado?

Todos: Lo fundamental aquí ha sido la buena relación y la profesionalidad de los directores del estudio. Han procurado siempre la movilidad y el intercambio, tanto de reactivos y muestras como de los que hemos trabajado en el proyecto.

Aïda: Yo estuve 3 meses de estancia en el CNIO Madrid; me facilitó mucho la realización del trabajo y estar en contacto directo con el resto del equipo fue enriquecedor.

Javier y Laura: Nosotros también estuvimos “de intercambio” en el Instituto Josep Carreras en Barcelona; es muy importante, porque nos ha permitido ir del in vitro al in vivo, que es imprescindible para los estudios preclínicos.

Además, tenemos la suerte de poder trabajar en el CNIO, que ofrece toda una serie de medios

tecnológicos muy relevantes para poder realizar el trabajo. En el Hospital Universitario 12 de Octubre, además, contamos con importantes especialistas en distintos tipos de tumores y acceso a muestras primarias de pacientes, algo primordial a la hora de plantear un abordaje traslacional en todos nuestros proyectos.

¿Cuál es el futuro que le veis al estudio?

Aïda: Yo veo de forma muy esperanzadora la posibilidad de optar por terapias celulares y muy interesante poderlo hacer a nivel académico, para las que ya hay una en marcha, la terapia del CAR19 del Clinic, que se está administrando a pacientes y es la primera a nivel europeo. El hecho de hacerlo de esta forma facilita que más pacientes se puedan beneficiar de este tratamiento

Aunque ya existen agentes terapéuticos para el mieloma múltiple, sigue habiendo una gran tasa de recaída, y sigue siendo incurable. Por ello, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas específicamente frente a las células tumorales es fundamental.

Javier: Sí, esto es importante, porque, aunque ya existen agentes terapéuticos para el mieloma múltiple, sigue habiendo una gran tasa de recaída, y sigue siendo incurable. Por ello, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas específicamente frente a las células tumorales es fundamental. Por ello, hemos usado un antígeno cuya expresión es muy elevada y prácticamente exclusiva del tumor. Esto aumentó mucho su efectividad y seguridad.

Laura: Sí, el desarrollo de nuevas estrategias antitumorales para el mieloma múltiple es muy importante ya que a pesar de los avances conseguidos con la introducción de la inmunoterapia, la tasa de recaídas a largo plazo sigue siendo elevada. La estrategia STAb-T presenta ventajas frente a la terapia CAR-T o el uso de anticuerpos biespecíficos administrados por vía sistémica, superando varias de las limitaciones que presentan éstos.

¿Cuáles son los pasos obligados?

Aïda: Lo primero es tener un efecto antitumoral in vitro. Esto nos da una ventana de oportunidad para trasladar los resultados a modelos in vivo. En el caso de las neoplasias hematológicas, además, la inyección intravenosa, a través de la vena de la cola es sencilla y efectiva. También se puede hacer de forma ortotópica, mediante la inyección en el nicho, pero no es imprescindible en este sistema.

Javier: Además, nosotros pudimos ver que únicamente necesitábamos un número pequeño de células efectoras para alcanzar muy buenas respuestas, y esto es importante, porque normalmente no se dispone de muchas células de partida en el caso de estos pacientes muy pretratados y con una enfermedad avanzada.

Laura: Esto es muy relevante, porque cuando se administran estas terapias celulares, en líneas muy avanzadas de tratamiento,

los pacientes presentan un recuento linfocitario limitado y la producción de terapias celulares adoptivas se complica. Por ello, nuestro sistema se acerca más a la situación fisiológica en pacientes con mieloma múltiple refractario.

Hay que seguir trabajando, Es normal que se empleen con precaución. Estos tratamientos son todavía nuevos, se lleva 10 años empleando células CAR-T en la clínica, y ahora es cuando se puede empezar a evaluar la seguridad a largo plazo.

¿Qué opciones veis para estas posibles futuras terapias?

Todos: Vemos que hace falta tener en cuenta los estadios de los pacientes cuando se les vaya a administrar este tipo de tratamiento. Normalmente, ya han sido tratados con otros agentes terapéuticos, y esto hace que sea más difícil que respondan bien a los siguientes tratamientos, sobre todo en el caso de terapias celulares, en las que hay que recuperar células propias del paciente, modificarlas y reinfundirlas.

¿Soluciones?

Todos: Pues una opción es poder administrar estos tratamientos en momentos más tempranos; quizá esto sucederá con el tiempo.

Laura: Sí, hay que seguir trabajando, Es normal que se empleen con precaución. Estos tratamientos son todavía nuevos, se lleva 10 años empleando células CAR-T en la clínica, y ahora es cuando se puede empezar a evaluar la seguridad a largo plazo.

Javier: Pasa lo mismo con los tratamientos basados en anticuerpos inhibidores de moléculas de punto de control inmunitario (immune checkpoint), ahora se empiezan a usar en momentos más tempranos de la enfermedad.

Es importante el aporte de experiencia mediante el empleo de nuevas terapias celulares para realizar un abordaje individualizado de los pacientes, de manera que podamos optimizar el tipo de terapia que se debe emplear y el momento más adecuado para administrarla según cada caso.

Laura: Sí, se ha visto la aparición de algunos linfomas secundarios al tratamiento, que deben ser estudiados en mayor profundidad, para saber si hay efectivamente una relación causa-efecto. Para esta posible situación, es muy útil el desarrollo de CAR suicidas, que se han propuesto y sería algo muy relevante en la práctica clínica habitual.

Javier: De hecho, estos nuevos diseños de terapias celulares regulables presentan un gran potencial para tumores sólidos, en los que es difícil encontrar dianas expresadas exclusivamente por las células tumorales, por lo que sería especialmente relevante contar con sistemas muy específicos y seguros.

Aïda: Aquí el concepto de la combinación de terapias también sería especialmente útil, pudiendo establecer terapias multidiana, para evitar el escape tumoral.

Javier: Sí, esta estrategia está siendo ampliamente abordada por diferentes grupos. Precisamente, en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica en Chicago, hemos tenido la oportunidad de mostrar las ventajas que presenta una terapia multi-diana basada en células CAR-T capaces de producir anticuerpos biespecíficos (CAR-STAb-T) en comparación con células CAR-T convencionales.

¿Qué os ha parecido el proceso editorial por el que ha transitado vuestro artículo?

Todos: Ha sido tremendo. El desarrollo del trabajo ha requerido de una intensa actividad, muy fructífera y con mucha colaboración, de gran intercambio de ideas y de técnicas, y desde luego la experiencia ha sido enriquecedora. Ha

exigido sacrificios, desde luego. Hasta el último minuto.

La publicación del trabajo ha sido especialmente exigente. Se nos ha pedido proporcionar todos los datos crudos, exponerlos de la forma más transparente posible. No es algo de lo que haya que escapar. La exigencia en la investigación preclínica ayuda a que lleguen los resultados a la clínica en forma de tratamiento.

El desarrollo del trabajo ha requerido de una intensa actividad, muy fructífera y con mucha colaboración, de gran intercambio de ideas y de técnicas, y desde luego la experiencia ha sido enriquecedora. Ha exigido sacrificios, desde luego. Hasta el último minuto.

Javier: El nivel de exigencia en estas revistas es enorme.

Aïda: Creo que es como debe ser. Hay que asegurar los resultados y tener buenos controles.

Laura: A mí este proceso me da seguridad en mis propios resultados y en que la investigación se traslade realmente a la práctica clínica.

¿Y para vosotros, cual es el futuro?

Javier: Me parecen muy atractivas las terapias celulares. Quiero seguir con este tema y aprender y descubrir más. Ahora tengo un mapa más global de la enorme cantidad de cosas que se pueden hacer, en parte gracias a esta rotación externa que estoy haciendo en el extranjero. Además, al salir fuera me he dado cuenta de que tenemos mucho nivel en España. Trabajamos bien y, con los medios adecuados, podemos llegar muy lejos.

Laura: Yo leo la tesis en breve Tras mi paso por la investigación traslacional, he empezado a interesarme por la regulación de medicamentos. Por eso, he dirigido mis pasos a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Creo que se necesitan profesionales con nuestra formación. También yo me he dado cuenta de lo importante que es trabajar como lo hemos hecho.

Aïda: Yo quiero dedicarme a la investigación y seguir con la línea de las terapias celulares. Creo que es una realidad que vamos a hacer que suceda. Ahora con la Juan de la Cierva y en el grupo de Pablo Menéndez y Clara Bueno como post-doctoral, y después, bueno. Quiero seguir con mis proyectos que buscan mejorar la persistencia y eficacia de estas terapias celulares para que los pacientes se puedan beneficiar de ello. Pero soy consciente de que tendré que desarrollarme en otros laboratorios también. Y tener mi propia línea. Me costará, pero espere-mos que suceda.

Conclusiones de la editora:

Comprobamos una vez más que el trabajo colaborativo permite obtener resultados en investigación que pueden ser trasladados al ámbito clínico. Para ello, la combinación de investigación básica y clínica es fundamental.

Esto permite además la formación multidisciplinar de los investigadores, que siguen después su andadura en distintas facetas profesionales, reforzando así las estructuras de I+d+i.

¡Ánimo con ello!

La inmunoterapia del cáncer: oportunidades de interacción con los expertos

Presentación

Uno de los campos de investigación más potentes actualmente es la inmunoterapia del cáncer. Las investigaciones en este ámbito se han desarrollado enormemente en la última década, pasando a constituir un pilar más, junto a la quimioterapia y la radioterapia, en el tratamiento de esta enfermedad. Una enfermedad que son muchas, bajo una misma denominación. Los éxitos obtenidos con los llamados inhibidores de los puntos de control inmunitarios, por los que recibieron el premio nobel de medicina 2018 los doctores Taksuko Honjo y James P. Allison, han abierto el camino para muchas otras terapias, basadas en la regulación del sistema inmunitario. Los avances son continuos y la investigación básica, preclínica y clínica del campo está en plena ebullición.

La inmunoterapia del cáncer utiliza distintas estrategias para ser una herramienta efectiva; bien mediante la activación del sistema inmunitario del paciente para conseguir una respuesta propia contra el tumor, bien en utilizar células inmunitarias que se han entrenado y activado previamente contra tumores concretos y que se infunden posteriormente al paciente (terapia celular). También se usan moléculas y compuestos producidos por el sistema inmunitario, como son los anticuerpos.

Sabemos que el sistema inmunitario tiene la capacidad de reconocer y eliminar las células tumorales. Sin embargo, los tumores pueden crear resistencia de varias formas. Pueden generar un microentorno tumoral inmunosupresor que les hace resistentes a las inmunoterapias.

Oportunidades de interacción con los expertos

En este ámbito, tenemos dos conferencias interesantes en los próximos meses, centradas en los últimos descubrimientos sobre los mecanismos de escape

inmunitario, la inmunotolerancia y la inmunoterapia, la inmunotolerancia y la inmunomodulación. Se abordará la forma en que los tumores pueden escapar de la acción del sistema inmunitario, creando un microentorno tumoral inmunosupresor, y cómo los tumores se vuelven resistentes a la inmunoterapia.

CNIO - CaixaResearch Foundation Frontiers Meeting
FRONTIERS IN IMMUNOMODULATION
AND CANCER THERAPY: SECOND EDITION
October 16th - 18th, 2024

<https://www.cnio.es/en/eventos/frontiers-in-immunomodulation-and-cancer-therapy-2nd-edition-2/>

Esta conferencia tendrá lugar en la sede del CNIO en el Campus del Instituto de Salud Carlos III, y presentará una visión general de cómo se forma y actúa el microentorno tumoral, así como de los avances preclínicos y clínicos emergentes dirigidos al sistema inmunitario para el tratamiento del cáncer o de trastornos asociados al cáncer.

DC2024. 17th International symposium
on Dendritic Cells
October 20th-23rd, 2024

<https://dc2024barcelona.com/index.php>

Esta conferencia tendrá lugar en Sitges (Barcelona), y ahondará en los conceptos más nuevos de cómo se activan las células dendríticas, en respuesta a distintos estímulos, y cómo son una herramienta muy efectiva para la lucha contra el cáncer, puesto que estas células son centrales en la presentación antigénica y el reconocimiento de tumores por parte del sistema inmunitario. Habrá varias conferencias dedicadas a este tema, así como una mesa redonda de gran interés.



Trasplante de médula ósea e infección por el VIH: Nuevos horizontes como estrategia terapéutica en la erradicación de esta pandemia

Abraham Saborido Alconchel¹, Violeta Parejo González², Francisco José Ostos Marcos^{1,3*}

1 Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC, Universidad de Sevilla, Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Parasitología, Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 Sevilla, España

2 Hospital universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Unitat d'Hemodiàlisi, Avinguda de França, s/n 17007 Girona, España

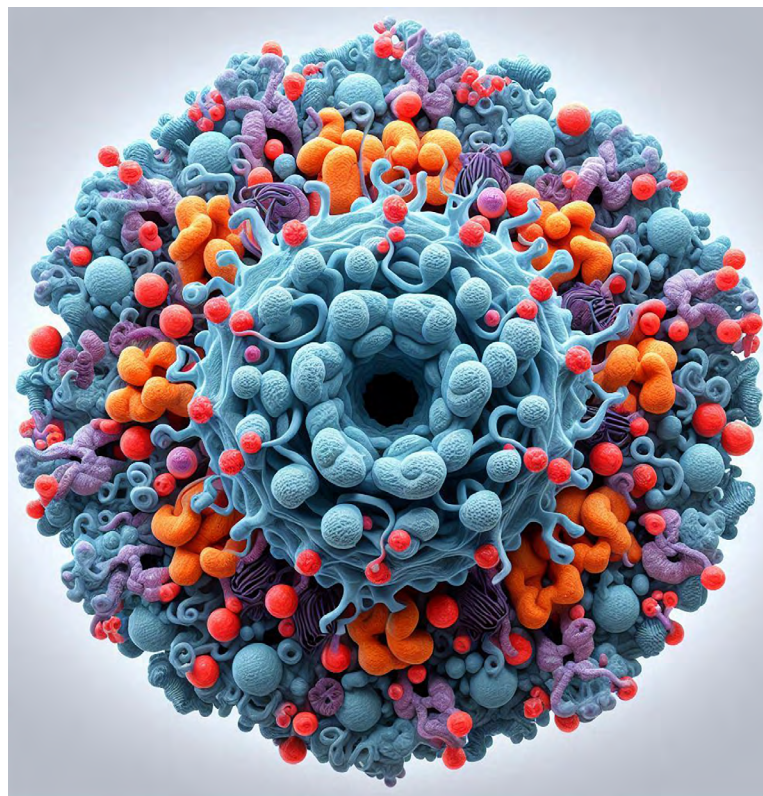
3 Departamento de Bioquímica Médica, Biología Molecular e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Avda. Sánchez Pizjuán, 4 41009 Sevilla, España

* Autor de correspondencia: Francisco José Ostos Marcos

En el transcurso de los últimos años, se había registrado únicamente la curación de dos pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Se trata de un caso en Berlín (Alemania) y otro en Londres (Reino Unido), diagnosticados con leucemia mieloide aguda y linfoma de Hodgkin, respectivamente (1, 2). Estos pacientes habían recibido un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (aHSCT) de un donante con un gen mutado ($\Delta 32/\Delta 32$) que codifica el correceptor C-C quimioquina receptora 5 (CCR5) del VIH.

En febrero de 2023, otro paciente en Düsseldorf (Alemania) también alcanzó la supresión virológica mediante la misma estrategia terapéutica (3). Esto se puede explicar basándonos en el mecanismo del VIH para infectar las células T CD4+ a través de este correceptor. En este sentido, el fundamento de dichos estudios se basa en la quimioterapia administrada a pacientes que padecen cáncer, seguida de un trasplante con células madre que portan esta mutación en CCR5, dotando al sistema inmunitario de una protección natural frente a esta infección.

Actualmente, se han logrado nuevos progresos en este campo, donde se ha reportado el primer caso de supresión virológica y posible curación del VIH-1 en una mujer con ascendencia mestiza (4). Esta paciente recibió un trasplante dual (o *haplo-cord*) de cordón de



un recién nacido con la mutación $\Delta 32/\Delta 32$ en el correceptor CCR5, en combinación con células madre de la médula ósea de un donante adulto, para el tratamiento de su leucemia mieloide aguda. Este proceso de trasplante dual se ha empleado en ciertos pacientes que presentan un cáncer avanzado, y requiere previamente de una comparación de los antígenos leucocitarios

humanos (HLAs, cuya función principal en el sistema inmunitario consiste en reconocer entre sus propias células y aquellos componentes extraños y dañinos) menos restrictiva que los trasplantes de células madre adultas, lo que permite que este procedimiento sea más rápido y seguro.



Se ha puesto en conocimiento de toda la sociedad, un nuevo caso clínico que ha sido presentado en la XII Conferencia de la Sociedad Internacional del SIDA sobre la ciencia del VIH, llevada a cabo en Australia, del 23 al 26 de julio (IAS 2023). Se trata del caso de un individuo con VIH-1 que tras 20 meses desde

la interrupción del tratamiento antirretroviral (TAR) con análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) y un trasplante de médula ósea (aHSCT) con células de un donante CCR5 no portador de la mutación $\Delta 32/\Delta 32$ en 2018, no se tiene evidencia de rebote en su carga viral o de replicación del virus. No se han registrado la presencia de partículas virales ni de reservorios anatómicos y celulares en este individuo, a pesar de que estas células son más susceptibles a la infección por el VIH, en comparación con las de los otros pacientes ya documentados. Este último caso se ha bautizado como "el paciente de Ginebra" (5).

Esta estrategia terapéutica permite contemplar con esperanza el futuro, tanto de la supresión virológica como de la curación del VIH, así como la exploración de nuevas vías que permitan dejar atrás estos hechos aislados. En especial, el paciente de Ginebra podría suponer un cambio de paradigma respecto a las evidencias de curación a través del trasplante de células madre, puesto que todos los casos de remisión virológica logrados por este método hasta la fecha se llevaron a cabo con la mutación $\Delta 32/\Delta 32$ del correceptor CCR5.

Referencias

- 1 Hütter, G., *et al.* (2009). "Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation" *N. Engl. J. Med.* 360:692-698.
- 2 Gupta, R. K., *et al.* (2019). "HIV-1 remission following CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ haematopoietic stem-cell transplantation" *Nature* 568 (7751):244-248.
- 3 Jensen, BE.O., *et al.* (2023). "In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" *Nat. Med.* 29:583-587.
- 4 Hsu, J., *et al.* (2023). "HIV-1 remission and possible cure in a woman after haplo-cord blood transplant" *Cell* 186:1115-1126.
- 5 Sáez-Cirión, A., *et al.* (2023). "Absence of viral rebound for 20 months without antiretrovirals after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with wild-type CCR5 donor cells to treat a biphenotypic sarcoma" 12th International AIDS Society Conference on HIV Science, Brisbane, Australia, abstract number: OALBA0504.

L

Leucocito

Jesús Fernández Felipe

Laboratorio de Respuesta Inmune Innata, IdiPAZ

Continuando con el inmunoglosario, en este número nos trasladamos a la letra L para hablar de la etimología de los **leucocitos**, es decir, el origen del nombre de todas las células sanguíneas que participan en la respuesta inmunitaria.

Los leucocitos, también llamados glóbulos blancos, reciben este nombre porque cuando se centrifuga una muestra de sangre, aparece un delgado halo de color blanco donde se acumulan todas estas células. Este término apareció por primera vez a mediados del siglo XIX y deriva de las raíces griegas λευκός [leukós] 'blanco', y κύτος [kytos] 'bolsa'. En contraposición, los glóbulos rojos, las células encargadas de transportar el oxígeno, también se denominan eritrocitos, de la raíz griega ἐρυθρός [erythros] 'rojo'.

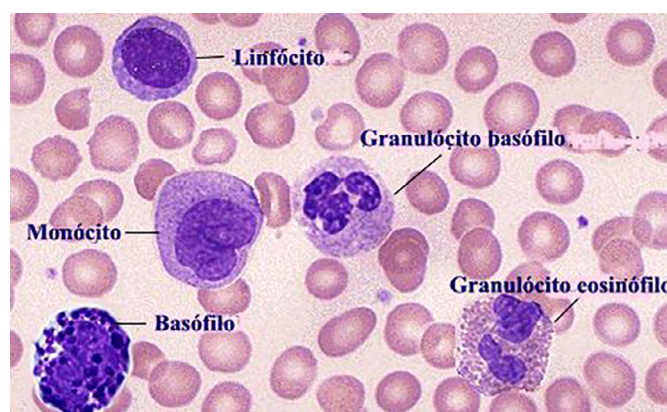
Los leucocitos se pueden dividir en dos grandes grupos: granulocitos y agranulocitos, dependiendo o no de la presencia de 'gránulos' en su interior. Los granulocitos están especializados en la respuesta frente a infecciones, y es que los gránulos están cargados de diferentes enzimas y otras proteínas que ayudan a combatir y erradicar bacterias, hongos y parásitos. De hecho, según el color que adquieran estos gránulos con una tinción especial denominada de Giemsa, así es como se diferencian los 3 tipos de granulocitos: **neutrófilos**, **eosinófilos** y **basófilos**, ya que la raíz griega φίλος [filos] significa 'amigo' o 'inclinación'. Los primeros, los más abundantes, se colorean con tintes 'neutros' o apenas se colorean, mientras que los eosinófilos (ήώς [ēós] 'alba', en referencia al color del amanecer) muestran una coloración rojiza. Por su parte, los basófilos adquieren una coloración azulada por su afinidad a tintes 'básicos'.

Finalmente tenemos los agranulocitos, que son células con un solo núcleo mucho más grande que el de los granulocitos. Este grupo se divide a su vez en **monocitos** y **linfocitos**. Los monocitos son células pertenecientes al sistema fagocítico mononuclear (SFM), es decir, todo un conjunto de células encargadas de engullir patógenos, restos celulares, células infectadas o células muertas. Por ser el primer agranulocito descrito, en 1910 el médico Adolfo Ferrata y el histólogo

alemán Artur Pappenheim le apodan 'célula mononuclear' (μόνος [mono] 'único'). Como se ha comentado previamente, los monocitos son la fracción circulante del SFM. Cuando estas células llegan a algún tejido, bien sea por una infección o por un daño en algún tejido, se diferencian y transforman en otro tipo celular, los **macrófagos**. Estas células se describieron a principios del siglo XX, pero hasta 1924 no fueron bautizadas por Aschoff (μακρός [makros] 'grande' y φαγός [phagos] 'que come').

Un siglo antes, a finales del XIX, se describían por primera vez los linfocitos, pero no precisamente circulantes en la sangre, sino en el líquido linfático. La linfa es un fluido transparente que transcurre por los vasos linfáticos y que recoge el exceso de líquido sale de los capilares al espacio intercelular. A diferencia de la sangre, no transporta oxígeno sino desechos metabólicos. Además, la principal célula que circula por la linfa son los linfocitos, por esa razón se le añadió la raíz latina *lympha* 'agua'.

Así, la etimología, que es la ciencia que estudia el origen de las palabras (griego ἔτυμος [étimos] 'elemento verdadero, auténtico' y λόγος [lógos] 'estudio, palabra'), es una herramienta útil que nos puede ayudar y dar una pista del funcionamiento, descubrimiento o incluso tipo de tinción de una célula.



Rodak, B. (2004). Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas. Buenos Aires: Médica Panamericana.

Los Beneficios Inmunitarios de las Vesículas Extracelulares de la Leche de Vaca

Marjorie Pion

PhD, Principal Investigator
Head of Advanced Immuno-Regulation Group (GIRA)
Fundación para la investigación Sanitaria General Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Aunque a ciertas personas no les sienta bien, la leche de vaca ha sido un componente esencial en la dieta humana durante siglos, proporcionando nutrientes esenciales como proteínas, grasas, azúcares, vitaminas y minerales. Sin embargo, más allá de sus conocidos beneficios nutricionales, la leche de vaca contiene componentes menos conocidos e igualmente importantes, como **las vesículas extracelulares (VEs)**. Estas pequeñas partículas han atraído la atención de la comunidad científica por su potencial para mejorar el sistema inmunitario humano.

¿Qué son las Vesículas Extracelulares?

Las vesículas extracelulares (VEs) son una población heterogénea de pequeñas partículas liberadas por casi todas las células, que pueden transportar una variedad de biomoléculas, incluyendo proteínas, lípidos, ARN y ADN. Las células tienen varias maneras de generar estas vesículas, que en un inicio se pensó que eran la manera que tenían las células de secretar material de desechos. Sin embargo, se ha demostrado que estas VEs pueden actuar como vehículos de comunicación intercelular. **Las VEs permiten transferir información entre células y modular diversas funciones biológicas, entre ellas la inmunológica**, lo que hace de ellas unas partículas de gran interés para el diagnóstico y el desarrollo de futuras herramientas terapéuticas.

Composición y Propiedades de las Vesículas Extracelulares en la Leche de Vaca

Las VEs pueden ser generadas por las células de nuestro propio cuerpo, pero también se pueden adquirir mediante la alimentación, incluida la leche. Las VEs de

la leche de vaca contienen una rica mezcla de proteínas, azúcares, lípidos y ácidos nucleicos. Además, la estructura lipídica de las VEs permite proteger su contenido de la degradación en el tracto gastrointestinal, facilitando la llegada de sus componentes activos a los distintos tejidos del cuerpo humano (1).

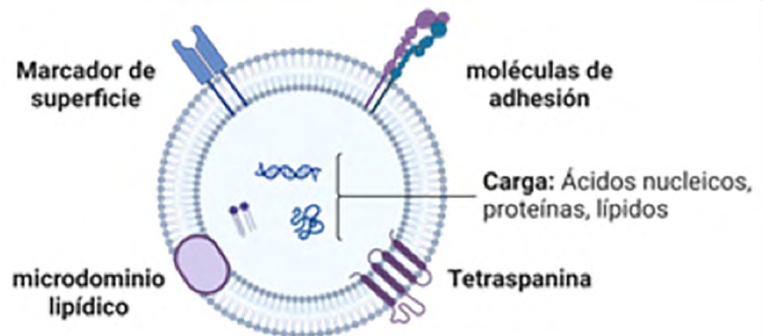
Proteínas y Péptidos

Las VEs de la leche contienen proteínas bioactivas que pueden, entre otras cosas, modular el sistema inmunitario (2). Existen estudios que han demostrado que estas vesículas, por su carga proteica, poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas (3). Sin embargo, estas vesículas cambian de composición según la fuente (vaca, cabra, humana etc.) y el tratamiento que haya recibido la leche (4). Por ejemplo, las VEs derivadas del calostro (el primer tipo de leche que produce una hembra mamífera después del parto) contienen más proteínas relacionadas con la respuesta inmune, péptidos antimicrobianos, factores de respuesta inflamatoria, crecimiento celular y activadores del complemento que las VEs presentes en la leche madura.

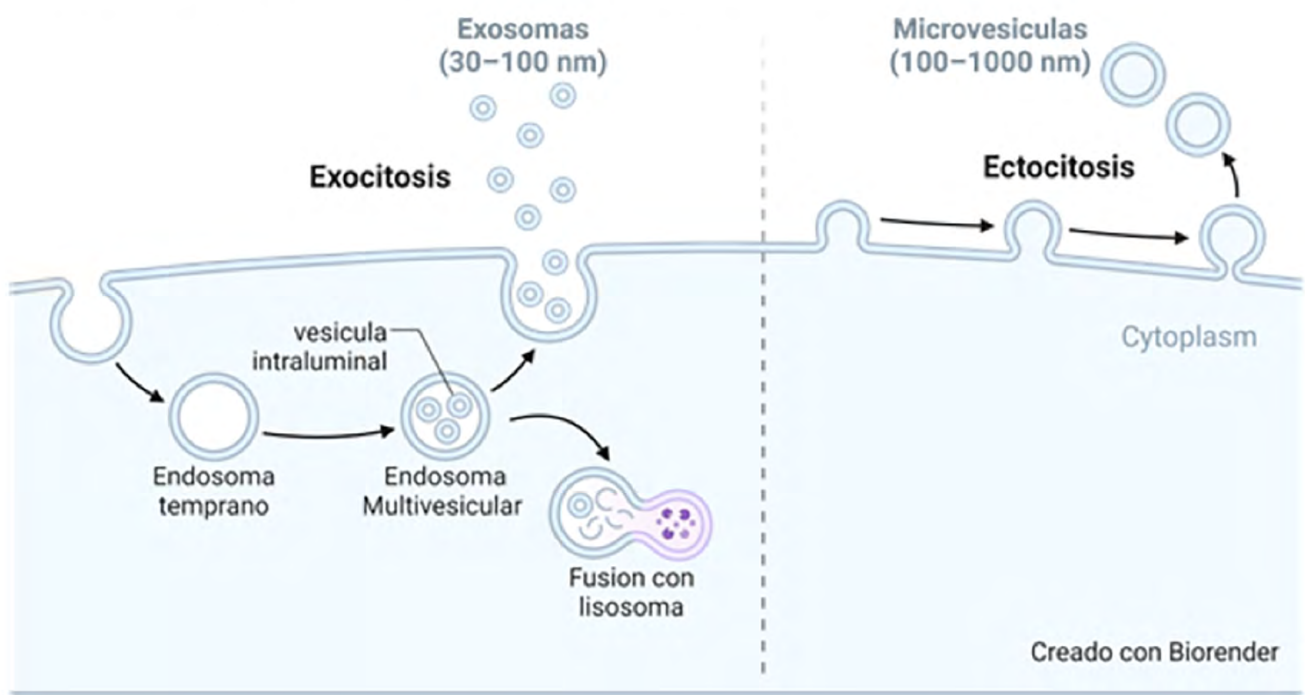
Información genética

Las VEs de la leche también están cargadas de Ácido Ribonucleico (ARN), específicamente microARNs (miARNs) o ARN largo no codificante, que pueden influir en la fisiología de las células en las que entran las VEs. Los miARNs son pequeñas moléculas de ARN que no codifican proteínas, pero que desempeñan un papel crucial en la regulación de la expresión génica en las células. Su función es silenciar la traducción del ARN mensajero en proteínas, lo que afecta directamente a la cantidad de proteínas producidas por una célula. Los

Estructura de una vesícula extracelular



Producción de vesículas extracelulares



miARNs son importantes reguladores post-transcripcionales que intervienen en una variedad de procesos biológicos. En las VEs pueden encontrarse numerosos miARNs relacionados con el sistema inmunitario, como la carga proteica, se pueden observar diferencias en función de la fuente de leche y de los tratamientos recibidos por dicha leche. Se ha visto que las VEs del calostro presentan niveles más altos de expresión de miARNs relacionados con el sistema inmunitario en comparación con las VEs de la leche madura (5, 6). Así, la presencia de los miARNs puede cambiar drásticamente en diferentes etapas de la lactancia, aunque algunos de estos miARNs permanecen a lo largo de la lactancia (7). Por su composición, las VEs de leche de vaca permiten proteger y transmitir miARNs bovinos efectores y, dado que la mayoría de los miARNs encontrados en la leche bovina tienen secuencias similares o incluso idénticas a las de sus homólogos humanos, el

consumo de leche se ha asociado con la modulación de la expresión génica del consumidor.

Lípidos

En las VEs también se han encontrado diferentes clases de lípidos y ácidos grasos que se supone también juegan un papel crucial en la funcionalidad de dichas partículas, contribuyendo a la integridad de las membranas celulares y participando en la señalización celular. Sin embargo, hay pocos estudios sobre los lípidos de las VEs de leche de vaca, debido a la complejidad del análisis de la carga lipídica (8). Esta complejidad se debe a la dificultad de separar de manera confiable las VEs derivadas de la leche de los lípidos libres. Se necesitan más estudios para entender completamente la función de estos lípidos en la funcionalidad de las VEs.

Beneficios Inmunitarios

La biocompatibilidad de las VEs derivadas de la leche de varias fuentes ha sido demostrada exitosamente utilizando modelos animales. No se ha encontrado toxicidad ni respuesta inflamatoria, lo que sugiere que son bien toleradas y no inmunogénicas (9).

Las VEs de la leche de vaca pueden influir en la actividad de las células inmunitarias, como los linfocitos T y las células dendríticas. Esto puede ayudar a modular la respuesta inmunitaria, potenciando la defensa contra infecciones y reduciendo la inflamación crónica (10). Entre otros mecanismos, se ha descrito que las VEs influyen en la generación de células T reguladoras, las cuales tienen la función de limitar la hiperinflamación (3, 11). En otros modelos, se ha demostrado que las VEs derivadas de la leche bovina previenen la aparición de artritis reumatoide, controlando la patología del cartílago y reduciendo la inflamación (12). Se ha especulado que el efecto inmunosupresor de las VEs de leche bovina se debe a la presencia de una citocina antiinflamatoria, el TGF- β , que puede llevar a una disminución en la producción de inmunoglobulina anti-colágeno, acompañada de una reducción del ARNm de células proinflamatorias Th1 y Th17 (13). De manera similar, se ha demostrado que las VEs de leche bovina y su carga de proteínas y miARNs inmunomoduladores inducen efectos antiinflamatorios y mejoran los resultados de la colitis (14).

Aplicaciones Futuras y Perspectivas

Perspectivas en inmunología

El potencial de las VEs de la leche de vaca para mejorar la salud inmunitaria es un área emergente de investigación. Estas vesículas representan una frontera prometedora en la nutrición y la inmunología. Con su capacidad para modular la respuesta inmunitaria, proteger contra infecciones y reducir la inflamación, estas pequeñas partículas tienen el potencial de transformar nuestra comprensión y enfoque hacia la salud inmunitaria. Sin embargo, es crucial tener en cuenta que no solo el método de aislamiento de estas VEs, sino también el tratamiento de la leche, como la pasteurización, y los derivados lácteos como el queso o el yogur, modifican la cantidad y la composición de las VEs (15). Es funda-

mental entender cuál de estos tratamientos nos permitiría obtener las mejores VEs para su uso terapéutico.

Otras potenciales aplicaciones

Aunque la composición de las VEs bovinas puede modificarse, también son intrínsecamente estables, ya que son capaces de resistir condiciones duras y degradantes, incluyendo la ebullición, la homogeneización, la pasteurización e incluso la acidificación (16). Esto les confiere la capacidad de soportar las condiciones del tracto gastrointestinal tras su administración oral y ser absorbidas en la circulación sistémica, siendo así bio-disponibles y capaces de entregar el contenido bioactivo a los tejidos periféricos. Debido a su uso oral, las VEs bovinas son absorbidas por el tracto gastrointestinal, entre otros tejidos, y pueden influir en la microbiota intestinal. Con su contenido en proteínas y péptidos con propiedades antimicrobianas, pueden mejorar la salud intestinal con efectos prebióticos, promoviendo el crecimiento de bacterias beneficiosas en el intestino (17).

En general, la extensa estabilidad de las VEs bovinas, su capacidad para mantener el contenido en un estado bioactivo y su biodisponibilidad oral han implicado su papel en la facilitación de la comunicación interindividual. Por estas razones, las VEs bovinas han sido utilizadas como vehículos de administración de fármacos para sensibilizar células cancerosas agresivas (18-20). También se ha observado su habilidad para la curación de heridas y la regeneración de tejidos. Un punto importante para su uso terapéutico es su capacidad para penetrar barreras fisiológicas como las barreras placentaria, gástrica y hematoencefálica (21, 22).

Como se puede intuir, estas vesículas extracelulares (VEs) abren una gran variedad de posibles usos terapéuticos, y los estudios futuros deberán enfocarse no solo en la mejora de la purificación y concentración de VEs de distintas fuentes de leche, sino también en estudiar el impacto de su tratamiento. Esto nos permitiría determinar cuál es el mejor método para obtener VEs que puedan ser utilizadas como suplementos dietéticos o terapias inmunomoduladoras. A medida que la investigación avance, es probable que descubramos aún más formas en las que las VEs de la leche pueden beneficiar nuestra salud.

1. Benmoussa A, Lee CH, Laffont B, Savard P, Laugier J, Boilard E, et al. Commercial Dairy Cow Milk microRNAs Resist Digestion under Simulated Gastrointestinal Tract Conditions. *J Nutr.* 2016;146(11):2206-15.
2. Mecocci S, Ottaviani A, Razzuoli E, Fiorani P, Pietrucci D, De Ciucis CG, et al. Cow Milk Extracellular Vesicle Effects on an In Vitro Model of Intestinal Inflammation. *Biomedicines.* 2022;10(3).
3. Samuel M, Chisanga D, Liem M, Keerthikumar S, Anand S, Ang CS, et al. Bovine milk-derived exosomes from colostrum are enriched with proteins implicated in immune response and growth. *Sci Rep.* 2017;7(1):5933.
4. Colella AP, Prakash A, Miklavcic JJ. Homogenization and thermal processing reduce the concentration of extracellular vesicles in bovine milk. *Food Sci Nutr.* 2024;12(1):131-40.
5. Gao HN, Guo HY, Zhang H, Xie XL, Wen PC, Ren FZ. Yak-milk-derived exosomes promote proliferation of intestinal epithelial cells in an hypoxic environment. *J Dairy Sci.* 2019;102(2):985-96.
6. Martin C, Patel M, Williams S, Arora H, Brawner K, Sims B. Human breast milk-derived exosomes attenuate cell death in intestinal epithelial cells. *Innate Immun.* 2018;24(5):278-84.
7. Chen X, Gao C, Li H, Huang L, Sun Q, Dong Y, et al. Identification and characterization of microRNAs in raw milk during different periods of lactation, commercial fluid, and powdered milk products. *Cell Res.* 2010;20(10):1128-37.
8. Ong SL, Blenkiron C, Haines S, Acevedo-Fani A, Leite JAS, Zempeni J, et al. Ruminant Milk-Derived Extracellular Vesicles: A Nutritional and Therapeutic Opportunity? *Nutrients.* 2021;13(8).
9. Somiya M, Yoshioka Y, Ochiya T. Biocompatibility of highly purified bovine milk-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1440132.
10. Benmoussa A, Laugier J, Beuparlant CJ, Lambert M, Droit A, Provost P. Complexity of the microRNA transcriptome of cow milk and milk-derived extracellular vesicles isolated via differential ultracentrifugation. *J Dairy Sci.* 2020;103(1):16-29.
11. Lluís A, Depner M, Gaugler B, Saas P, Casaca VI, Raedler D, et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):551-9.
12. Arntz OJ, Pieters BC, Oliveira MC, Broeren MG, Bennink MB, de Vries M, et al. Oral administration of bovine milk derived extracellular vesicles attenuates arthritis in two mouse models. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(9):1701-12.
13. Pieters BC, Arntz OJ, Bennink MB, Broeren MG, van Caam AP, Koenders MI, et al. Commercial cow milk contains physically stable extracellular vesicles expressing immunoregulatory TGF- β . *PLoS One.* 2015;10(3):e0121123.
14. Benmoussa A, Diallo I, Salem M, Michel S, Gilbert C, Sévigny J, et al. Concentrates of two subsets of extracellular vesicles from cow's milk modulate symptoms and inflammation in experimental colitis. *Sci Rep.* 2019;9(1):14661.
15. Abou El Qassim L, Martínez B, Rodríguez A, Dávalos A, López de Las Hazas MC, Menéndez Miranda M, et al. Effects of Cow's Milk Processing on MicroRNA Levels. *Foods.* 2023;12(15).
16. Samuel M, Fonseka P, Sanwlani R, Gangoda L, Chee SH, Keerthikumar S, et al. Oral administration of bovine milk-derived extracellular vesicles induces senescence in the primary tumor but accelerates cancer metastasis. *Nat Commun.* 2021;12(1):3950.
17. Mun D, Oh S, Kim Y. Perspectives on Bovine Milk-Derived Extracellular Vesicles for Therapeutic Applications in Gut Health. *Food Sci Anim Resour.* 2022;42(2):197-209.
18. Pullan J, Dailey K, Bhallamudi S, Feng L, Alhalhooly L, Froberg J, et al. Modified Bovine Milk Exosomes for Doxorubicin Delivery to Triple-Negative Breast Cancer Cells. *ACS Appl Bio Mater.* 2022;5(5):2163-75.
19. Munagala R, Aqil F, Jeyabalan J, Gupta RC. Bovine milk-derived exosomes for drug delivery. *Cancer Lett.* 2016;371(1):48-61.
20. Sanwlani R, Kang T, Gummadi S, Nedeva C, Ang CS, Mathivanan S. Bovine milk-derived extracellular vesicles enhance doxorubicin sensitivity in triple negative breast cancer cells by targeting metabolism and STAT signalling. *Proteomics.* 2023;23(18):e2200482.
21. Banks WA, Sharma P, Bullock KM, Hansen KM, Ludwig N, Whiteside TL. Transport of Extracellular Vesicles across the Blood-Brain Barrier: Brain Pharmacokinetics and Effects of Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12).
22. Zhou F, Ebea P, Mutai E, Wang H, Sukreet S, Navazesh S, et al. Small Extracellular Vesicles in Milk Cross the Blood-Brain Barrier in Murine Cerebral Cortex Endothelial Cells and Promote Dendritic Complexity in the Hippocampus and Brain Function in C57BL/6J Mice. *Front Nutr.* 2022;9:838543.

Comenzamos...

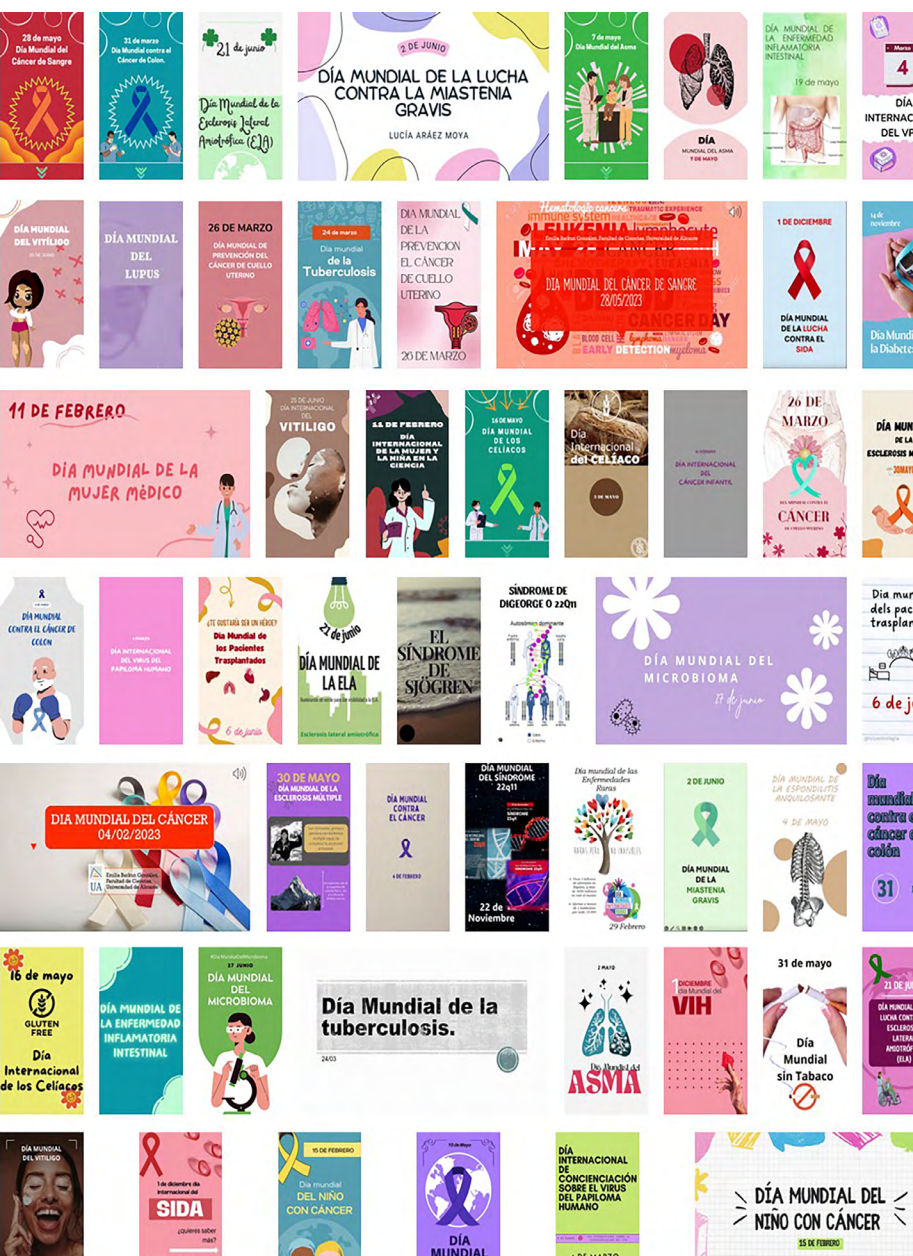
Comenzamos nueva andadura de la revista de la SEI y desde GESEI queremos agradecer a la nueva Junta Directiva la oportunidad de contar con este espacio para dar visibilidad a lo que hacemos el grupo de embajadores como grupo de trabajo. Además también contaremos con otras colaboraciones externas que puedan resultar de interés.

En este primer número del mes de julio vamos a hablar de:

1. Las vesículas extracelulares presentes en la leche. Una de nuestras embajadoras (Marjorie Pion) nos hablará sobre qué se sabe acerca de este tema.
2. La actividad que ha desarrollado uno de nuestros embajadores (Pascual Martínez) con sus alumnos de la universidad y que ahora está circulando por RRSS.
3. Del proyecto de divulgación científica “Hablando de Ciencia” que se desarrolla en los centros docentes de Majadahonda, dirigido por la embajadora Isabel Cortegano.



GESEI
GRUPO EMBAJADORES
Sociedad Española de Inmunología



PechakuchUA

Pascual Martínez Peinado

Departamento de Biotecnología Facultad de Ciencias. Universidad de Alicante

estructura simple y concisa. El formato estándar de PechaKucha es una presentación de 20 diapositivas, donde cada diapositiva se muestra durante 20 segundos. Con este formato, las presentaciones deben ser breves y concisas. Con esta idea creamos en nuestra asignatura de Inmunología General del Grado en Biología de la Universidad de Alicante la actividad *PechakuchUA*, con un formato ligeramente diferente al original para adaptarlo a las redes sociales, en este caso los *reels* de Instagram.

La actividad consiste en generar presentaciones con formato compatible con los *reels* de Instagram, que duran exactamente 90 segundos. En ese tiempo, deben mostrar una presentación sobre un tema concreto (normalmente un día internacional) relacionado con la Inmunología, con dicha duración y con 10 diapositivas exactas. Este formato rígido obliga a los estudiantes a ser concisos, a sintetizar

información y a presentarla audiovisualmente de una manera atractiva. Las presentaciones obtenidas las publican en sus perfiles personales y, con su autorización, también en el perfil de GESEI (Ejemplo **1** y **2**), tras una revisión del contenido.

La participación de estudiantes ha sido aproximadamente del 70%, con lo que ha sido una actividad muy atractiva y enriquecedora, y ha generado gran cantidad de material divulgativo, ahora disponible en la red, además de que ahora dichas personas tienen en su *timeline* más organizaciones que divulgan información rigurosa y científica, lo que nos permite llegar a más a ellos y a sus contactos. Quizá no solo divulgar, sino arengar a divulgar sea también una de nuestras “obligaciones” docentes, generando *win-win situations*, y hacer de nuestros estudiantes nuestros embajadores particulares es una interesante manera.

Lo que seguimos y lo que publicamos en las redes sociales marca lo que aprendemos y lo que enseñamos. Desde perfiles profesionales, añadir material divulgativo permite que información que creemos importante esté disponible para la población, y esto es una maravillosa utilidad de estas redes, pero para que llegue a esa población, primero tienen que seguirte. **Divulgar la divulgación** puede ser una buena opción para enseñar a estudiantes que perfiles no pueden faltar en su *timeline*. Con esta premisa, creamos una actividad divulgativa para implicar a los estudiantes en esta tarea y, para ello, aprovechamos el potencial de Pechakucha.

PechaKucha es la voz japonesa de *chit-chat* (charla informal en inglés), pero Pechakucha también es una aplicación para realizar presentaciones con formato y

Os contamos el Proyecto de Divulgación “Hablando de Ciencia”

Maribel Cortegano

Gertrude Bele Ellion, farmacóloga y bioquímica estadounidense, que recibió el Premio Nobel de Medicina en 1988, por sus descubrimientos sobre medicamentos para el tratamiento contra la leucemia infantil o la malaria, decía que es fundamental transmitir el conocimiento y el interés por la ciencia desde edades tempranas. La niñez es curiosa por naturaleza.

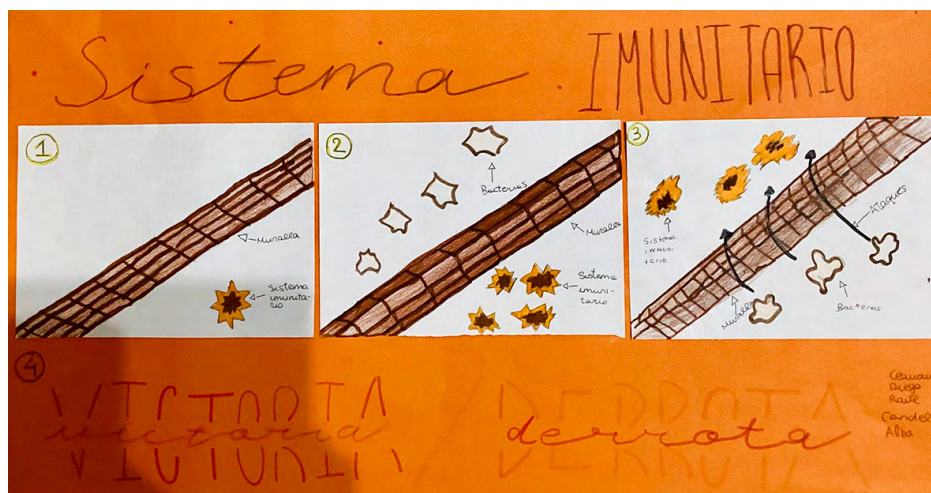
Con este espíritu nació hace unos años el proyecto “Hablando de Ciencia”, que tiene lugar en la localidad de Majadahonda, dirigido y realizado por investigadoras del área de Inmunología del Centro Nacional de Microbiología (ISCIII).

El desarrollo de la actividad consiste en explicar al alumnado cómo son y cómo funcionan nuestras defensas, adaptado a su lenguaje y llamando la atención sobre la importancia de los hábitos de vida saludables desde edades tempranas. Además se trata de un proyecto participativo, ya que los alumnos/as crean murales sobre los conceptos explicados, donde plasman lo que han aprendido con su propia creatividad. Por otro lado, las investigadoras también han estado en los centros de secundaria IES Carlos Bousoño y IES Margarita Salas para explicar a los alumnos de educación secundaria y bachillerato en qué consiste la respuesta inmunitaria, cómo funcionan las vacunas o qué mecanismo está detrás de las reacciones alérgicas.



En esta ocasión os dejamos una muestra de los murales de las alumnas y alumnos de los colegios de primaria “Rosálía de Castro”, “Santa Catalina”, “Benito Pérez Galdós”, “Francisco de Quevedo” y “San Jaime”. A partir de septiembre comenzamos nuevo curso y volveremos a iniciar este proyecto de divulgación que tiene tan buena acogida por los centros escolares y que está apoyado por el ISCIII, por la Concejalía de Educación de Majadahonda y por la Sociedad Española de Inmunología.

**¡Gracias a todos los participantes
y a disfrutar del verano!**



Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología