

Inmunología



Todo empieza con las dendríticas

Las defensas y la hipótesis
del mono tóxico

Lanadelumab

Ya sabemos cuántas células
inmunitarias tenemos

Publicación oficial



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



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.

Coordinación General: Rafael Sirera

Coordinación Secciones: Óscar de la Calle (Tribuna)
Rafael Sirera (Panorama)
Noa Martín (Investigación)
Sara Calleja (Clínica)
Pascual Martínez (Docencia)
Alfredo Corell (Divulgación)

Comité editorial: David Sancho
Jorge Laborda
María Montoya
Pedro Aparicio Alonso
Óscar Cabrera Marante
José Javier Fernández Rodríguez
Álvaro Gómez Morón
Carlos Carrasco Padilla

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

Marcos López Hoyos

Rafael Sirera

Oscar de la Calle-Martín

Premios inmunólogos españoles 2023

Carta Presentación GECIT 2024

Logros del Grupo Joven SEI en 2023 y perspectivas para 2024

Jorge Laborda: **Una explicación para los casos de ausencia de síntomas en la COVID-19**

Jorge Laborda: **Las defensas y la hipótesis del mono tóxico**

Margarita del Val, Marcos Timón, Elisa Crisci, Eva Martínez Cáceres: **María Montoya**

Rafael Sirera: **Revisión del año 2023 de Immunology Club**

Raquel García Ferreras: **Linfocitos B instruidos por bacterias potencian la capacidad citotóxica de linfocitos T CD8 naïve**

Rodrigo Lázaro Gorines, Patricia Pérez Ramírez, Ignacio Heras Murillo, Irene Adán Barrientos: **El uso de un anticuerpo biespecífico neutralizante frente a SARS-CoV-2 y dirigido hacia DNGR-1 potencia la respuesta de las células T citotóxicas, mediante su acción a través de células dendríticas c1**

Andrea Ferranti Ramos y M. Fabiola Villegas Siles: **Lanadelumab**

Caracterización del tipo de respuesta inmune y procesos trombóticos en COVID-19

Rafael Sirera: **Antígeno (y por extensión inmunógeno)**

Grupo de embajadores

Ignacio J. Molina Pineda de las Infantas: **Ya sabemos cuántas células inmunitarias tenemos**

Rosana Simón Vázquez: **¿Por qué el cáncer de páncreas es todavía uno de los de peor pronóstico?**

Rafael Sirera: **"La batalla del sistema inmunitario: Una forma accesible de entender la inmunología" de Rafael Toledo Navarro**

●	PORTADA
●	2 Créditos
●	Índice
●	4 Nota de los editores
●	5 Carta del Presidente
●	6 Carta de Despedida
●	7 Carta del Secretario
●	8 TRIBUNA
●	8
●	14
●	15
●	17 PANORAMA
●	17 Inmunología desinflamada
●	22
●	25 Inmunólogas
●	28
●	35 INVESTIGACIÓN
●	35 Visión del autor
●	38
●	44 CLÍNICA
●	44 Monoclonales
●	47 DOCENCIA
●	47 Tesis doctorales
●	50 Inmunoglosario
●	52 DIVULGACIÓN
●	52
●	53
●	55
●	57 Libros

Fe de erratas

Los autores del resumen "Descubrimiento de receptores tipo Toll" publicado en el Volumen 42 número 1, páginas 14 y 15 de la revista "Inmunología", son Sergi Cantenys Molina y Laura Marmolejo Alcaide.

Sumario de los editores

Saludos a toda la comunidad SEI. Os presentamos el segundo número del año 2023. A pesar de vuestra participación en la revista, el equipo editorial tiene muchas dificultades para poder sacar cuatro números por año, por lo que se ha optado por el formato de dos anuales. También os queremos comunicar que Sara Calleja deja la coordinación de la Sección Clínica. Durante su labor se ha encontrado con numerosos obstáculos y su esfuerzo para poder ofrecer contenidos de calidad en su sección han sido impagables y por todo ello le expresamos nuestro reconocimiento y agradecimiento.

En la Tribuna de este número tenemos, junto a las tradicionales Cartas del Presidente y del Secretario de la SEI, dos secciones con vocación de permanencia. La primera está dedicada a los premios que los Inmunólogos e Inmunólogas españoles han merecido por su extraordinaria labor, que aunque muchas veces queda sin ser reconocido, no lo es, ni mucho menos, en los relevantes casos que os contamos aquí. Nos congratulamos por ellos y con ellas y esperamos que los próximos años vengan repletos de premios tan merecidos como en 2023. Otra sección que ha venido para quedarse es la de Noticias de los Grupos de la SEI. Es una excelente noticia que los socios de la SEI sean tan activos y que además de participar en las diferentes actividades, presenciales o telemáticas, de nuestra Sociedad, hayan decidido organizarse en Grupos de trabajo, como es el caso de GECIT, o Grupos transversales, como GJSEI. Ambos grupos nos hacen partícipes de sus interesantes iniciativas y nos invitan a unirnos a ellas. Feliz 2024 para todos.

En Panorama Jorge Laborda nos presenta dos interesantes artículos en su minisección de “inmunología desinflamada”. En el primero Jorge nos explica como la genética del HLA, y en concreto la variante HLA-AS puede ser la responsable de un control excelente de la sintomatología de la infección por SARS-CoV-2. En el otro nos explica la hipótesis del mono tóxico y la vinculación entre los mecanismos detoxificadores del alcohol y la defensa contra patógenos. En esta sección tenemos también la semblanza de otra inmunóloga, María Montoya, escrita por 4 compañeras suyas en distintas etapas de su vida. María fue el motor que inició esta mini-sección en la revista y merecido era que alguien nos la presentara a todos debidamente y nos contara historias tanto en su época predoctoral en CBM Severo Ochoa, como en la postdoctoral principalmente en UK y sus diversos puestos como investigadora senior y como vocal en la Junta de la SEI. La sección se acaba con un artículo de referencia al “Immunology

Club” de la SEI, repasando todas las contribuciones de este año.

En este número, desde la Sección de Investigación de Inmunología (SEI) visitamos a dos grupos que están trabajando en sistemas muy novedosos; el grupo del Dr. Esteban Veiga en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC, Madrid) y el grupo del Dr. Álvarez-Vallina en el IIS Doce de Octubre (I+12, Madrid). Desde el CNB nos explican cómo estudian las interacciones de células de la inmunidad adaptativa con bacterias y células de la inmunidad innata, lo que les permite reconocer y eliminar células cancerosas. Por otra parte, desde el I+12 nos introducen distintas formas de hacer ingeniería molecular a partir de moléculas con actividad biológica y de reconocimiento molecular de alta afinidad, como son los anticuerpos, para conseguir moléculas biespecíficas capaces de unir un alto número de moléculas, de modo que se obtengan herramientas válidas para la lucha contra enfermedades infecciosas y el cáncer. Desde ambos grupos, con trabajos muy interdisciplinarios, el mensaje es unánime: la colaboración nos hace más competitivos.

En el apartado Docencia de este número presentamos dos artículos. En primer lugar, en la sección Tesis Doctorales en Inmunología, el Doctor Francisco Javier Gil Etayo nos explica en una breve entrevista los aspectos más importantes de su Tesis Caracterización del tipo de respuesta inmune y procesos trombóticos en COVID-19. En segundo lugar, tras el estreno de la sección en el número anterior del “Inmunoglosario” con el anticuerpo, presentamos en este número el antígeno.

En este número en la sección de Divulgación presentamos las actividades organizadas por el Grupo de Embajadores de la SEI en el último trimestre del año 2023, y además dos artículos divulgativos de dos asociados. Estos se publicaron previamente en la revista interuniversitaria The Conversation, pero por su interés hemos considerado incluirlos: por parte de Ignacio Molina (desde la Universidad de Granada) el análisis del número exacto de células de nuestro sistema inmunitario y por parte de Rosana Simón (desde la Universidad de Vigo) de los motivos por los que el cáncer de páncreas sigue siendo de mal pronóstico. Y finalizamos con la reseña de un libro de divulgación de inmunología escrito por Rafael Toledo y titulado “La batalla del sistema inmunitario: Una forma accesible de entender la inmunología”. El libro está lleno de ejemplos que acercan y simplifican la complejidad de la respuesta inmunitaria al público en general y que hará las delicias tanto del lector no versado en nuestra disciplina como del inmunólogo.

Marcos López Hoyos

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Universidad Cantabria

En este nuevo número de la revista quiero trasladaros una situación que damos por establecida pero que no lo está ni mucho menos. Se trata de la formación sanitaria especializada en Inmunología (MIR; FIR; QIR; BIR...). La regulación de los programas de formación recae en el Ministerio de Sanidad quien se apoya como órgano asesor en las correspondientes comisiones de las especialidades. Estas comisiones emiten informes de asesoramiento acerca de las solicitudes de acreditación de nuevas unidades docentes de Inmunología y/o el aumento de plazas formativas. Pues bien, el programa de formación de nuestra especialidad es de 2006 (BOE» núm. 252, de 21 de octubre de 2006, páginas 36894 a 36903). Y en base a ese programa se determinan las condiciones de acreditación de las unidades docentes en Inmunología. Si en algo seguro que estamos todos de acuerdo es en el avance espectacular que ha experimentado la Inmunología en las últimas 2 décadas y la traslación que ese desarrollo ha tenido en la práctica clínica de la especialidad. Por lo tanto, se puede calificar de “incunable” al programa de formación. La responsabilidad de actualizar los programas formativos de las especialidades recae en el Ministerio y las comisiones de cada especialidad sólo tienen un papel consultivo. Además, estas comisiones dependen de que el Ministerio tenga a bien considerar los documentos que puedan redactarse.

Esta reflexión la traigo a colación de un movimiento que hay entre todas las sociedades agrupadas en torno a FACME, federación a la que pertenecemos, y que

-aunque lleva ya varios años en las reuniones- se puso de manifiesto el pasado 12 de septiembre. En la situación de Inmunología están la gran parte de las especialidades del país (más de 20 tienen su programa tan obsoleto como el nuestro). Cuando las existentes no están actualizadas, se introduce la discusión de creación de nuevas especialidades, o la obligación procedente de la Unión Europea de recertificación profesional de los especialistas ejerciendo su trabajo y la necesidad de establecer criterios y comisiones de evaluación (comentado en un número previo de la revista por Carmen Martín y Manuel Hernández). La necesidad de actualizar los programas y los criterios de acreditación es perentoria.

Finalmente, la Comisión de la Especialidad de Inmunología no está en funcionamiento porque los componentes se están renovando en la actualidad, según nos ha comunicado el Ministerio tras solicitarnos la renovación de los miembros propuestos por la SEI. Nuestros dos representantes a partir de que se constituya la comisión son Oscar de la Calle y Ana Navas. Además, recientemente se han elegido los representantes de los residentes. El resto de puestos seleccionados por otros organismos (ministerios, colegios profesionales, comunidades autónomas) quedan pendientes. Es esencial que esta nueva comisión actualice el programa de formación acorde a la actividad asistencial de la Inmunología que se desarrolla en los hospitales. Y es necesario que todos los inmunólogos y grupos de trabajo de la SEI nos impliquemos.

El resto, dependerá de nuestras autoridades.

Marcos López Hoyos

Presidente SEI

Despedida del Coordinador General

Rafael Sirera

Universitat Politècnica de València

Saludos a toda la Comunidad SEI. Aprovecho estas líneas para comunicaros que tras la publicación del último número del año 2023 cese en todas las funciones que desempeño en la revista. Desde julio del año 2017 hemos publicado un total de 24 números y 4 suplementos cuyos contenidos esperamos hayan sido de vuestro interés y os hayan ayudado a mantener fresco y al día lo que suceden en inmunología. A lo largo de estos años hemos reconfigurado las secciones clásicas de la revista, iniciado mini-secciones nuevas, creado suplementos para incluir e indexar los contenidos de los congresos de la SEI y hemos diseñado una nueva imagen de revista, a nuestro juicio más actual y atractiva. Tras estos años de enorme satisfacción coordinando la revista, creo que ha llegado el momento de mi relevo. El único que cambia en el comité editorial soy yo y estoy seguro que la coordinación futura de la revista seguirá proporcionándonos contenidos de calidad e interés para todos.

Desde estas líneas quiero expresar mi agradecimiento a la Junta Directiva por la plena confianza que han depositado en mí durante estos años. También estoy enormemente agradecido a la abnegada dedicación de los compañeros y compañeras de la SEI que han coordinado conmigo las secciones de la revista, en la parte clínica María Luisa Vargas, Daniel Pleguezuelo y Sara Calleja; en investigación Pedro Roda, Noa Martín Cófreces y David Sancho; en docencia Pascual Martínez; en tribuna Óscar de la Calle; en divulgación Jesús Gil y Alfredo Corell. Por lo que respecta a la sección de panorama, ha sido muy gratificante contar con la ayuda de Jorge Laborda y María Montoya creando contenidos, número tras número, y la asistencia editorial de Laura Grau. Así mismo, quiero reconocer el magnífico trabajo editorial y de maquetación realizado estos años por la Editorial Hélice, Pacífico y Beatriz Pérez. Trabajar con todos vosotros ha sido un placer.

Pero toda esta labor de coordinación y maquetación no tendría ni lugar, ni sentido, sin vuestra valiosa participación. Esta revista fue creada para los socios de la SEI pero con el objetivo de transcendencia a la sociedad, y se ha nutrido siempre de vuestras interesantes y generosas contribuciones. Muchas gracias a todos y todas por vuestra implicación, vuestras enriquecedoras aportaciones, por aprender y, personalmente, por haberme permitido estar al frente de la revista.

**Ha sido un grandísimo honor y placer haber podido
servir a la gran Comunidad SEI.**

Oscar de la Calle-Martín

Hospital de Sant Pau

El 2023 ha llegado a su fin y, como anticipamos en la última Tribuna de 2022, la Sociedad Española de Inmunología ha completado un gran año. El Congreso ha vuelto a la normalidad más completa y batiendo récords de participación. Bilbao volvió a ser un punto de encuentro, como ya lo fue hace 35 años. Algunos de los que estuvieron en aquella ya no están con nosotros, pero la SEI está llena de savia nueva, tanta que nuestros juniors se han organizado en un Grupo, GJSEI (ver su carta de presentación, así como el artículo que publicaron en *European Journal of Immunology*). La renovación es inevitable y deseable, y más en una Sociedad que se acerca a su medio siglo de vida. Las primeras reuniones, ya preparatorias del nacimiento de la Sociedad, datan de 1974, en el entorno de la Fundación Jiménez Díaz y el Dr. Ortiz Masllorens. Dados los tiempos que eran, la primera reunión de la SEI y su constitución como Sociedad Científica tiene que esperar a finales de 1975. Por lo tanto, la celebración del L Aniversario de la SEI tendrá lugar en 2025 y en el Congreso Nacional correspondiente, que será en Santander.

El número de Congresos es sensiblemente inferior, ya que hace unos años se decidió no realizar congresos nacionales de Inmunología, en coordinación con las principales sociedades europeas de Inmunología. Por lo tanto, este año nuestro "Congreso Nacional" será en Dublín a principios del mes de septiembre. ¿Ello supone que nuestro único momento para reencontrarnos será si viajamos a Irlanda? Muy al contrario, esa es sólo una de las ocasiones que encontraremos a lo largo de 2024. A mediados de mayo será la reunión SEI-GECLID, que se realiza precisamente cada 3 años, coincidiendo con el Congreso ECI. Durante la reunión de GECLID tendrán lugar las reuniones de los diferentes grupos de la SEI y la Asamblea de socios de la SEI. Durante esta Asamblea tomará posesión la Presidenta electa en Bilbao, la Dra. Silvia Sánchez Ramón, y con ella la renovada Junta Directiva, con 4 nuevos vocales y un nuevo, o nueva, Tesorera. Nuestro mejor reconocimiento al fantástico y efectivo trabajo que ha realizado esta parte de la JD bajo la dirección de Marcos López-Hoyos, que ha cumplido de sobras con su cometido en las peores circunstancias que cabía imaginar. Trabajo que ha reforzado

nuestra imagen delante de la sociedad española en su conjunto.

GJSEI está organizando una reunión para los miembros más jóvenes de nuestra Sociedad (juniors o naives, como prefiráis llamarles), y la SEI se compromete a prestarles apoyo para que la reunión sea un éxito y se repita en el futuro.

A finales de 2024 (19 y 20 de diciembre) tendrá lugar la IV Reunión Internacional auspiciada por la SEI y que toma el nombre de A-WISH. Este año el Simposio se centrará en las infecciones emergentes (A-WISH-4) y será organizado por el Dr. Jordi Cano Ochando y, en esta ocasión, por una de nuestras socias más destacadas, y premiadas, la Profesora Ana Fernández-Sesma (leed la sección de Premiados, que este 2023 ha venido cargado).

Pero esto no es todo, y en especial para los interesados en las Inmunodeficiencias Primarias. El renovado GISEI, en conexión con un renacido REDIP (Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias) nos ha preparado una apasionante reunión científica que oficiará como presentación oficial de las renovadas iniciativas. Este evento se llevará a cabo el próximo día 16 de mayo en Valladolid, en el primer día de la reunión GECLID-SEI. Unos meses más tarde, a partir del 16 de octubre, se celebrará la reunión bianual de la ESID (<https://esidmeeting.org/>), que a efectos prácticos es el Congreso Internacional de Inmunodeficiencias Primarias. Por si no resultara suficiente y entre los dos eventos anunciados, y de nuevo en nuestro país tendrá lugar la ESID 2024 Summer School, esta vez en Castelldefels (Barcelona).

La SEI también participa en la organización del 17 Simposio Internacional de Células Dendríticas, también en las cercanías de Barcelona (Sitges, <https://dc2024barcelona.com/>).

Como veis, y aunque no hay un Congreso Nacional este año, no van a faltar oportunidades para encontrarnos. Solo me queda desearos un provechoso 2024. Hasta Valladolid, Dublín y ... donde nos lleve la Inmunología.

El jefe del Servicio de Inmunología e investigador del Hospital Universitario de La Princesa, el catedrático Francisco Sánchez Madrid, ha recibido el Premio Robert Koch 2023 en Berlín de la mano del premio Nobel de Medicina, el profesor Jules Hoffmann

El Dr. Francisco Sánchez-Madrid, director del grupo de Comunicación Intercelular en la Respuesta Inflamatoria del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Jefe del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario de La Princesa, director del Instituto de Investigación Sanitaria Princesa y Catedrático de Inmunología de la Universidad Autónoma de Madrid, ha sido galardonado con el Premio Robert Koch 2023 junto al investigador Timothy Springer por sus importantes investigaciones conjuntas en Inmunología. Ambos fueron los pioneros en descubrir la relevancia de las moléculas de la adhesión celular en la función de las células inmunitarias.

La Fundación Robert Koch es una fundación sin ánimo de lucro para la promoción del progreso médico, fundada en 1907 y con sede en Berlín. La ceremonia de entrega de premios, **dotados con 120.000 euros**, se ha celebrado en Berlín.

"Con los ganadores de los premios de este año, estamos honrando a dos pioneros de la Inmunología de fama mundial", dice el Profesor Wolfgang Plischke, presidente de la Fundación Robert Koch.

Francisco Sánchez-Madrid recibió su doctorado de la Universidad Autónoma de Madrid en 1980 y trabajó durante varios años en el Departamento de Patología de la Escuela de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts (EEUU). Fue entonces cuando, junto el profesor Timothy Springer, identificaron las integrinas que controlan la adhesión, y la activación de los leucocitos y, por lo tanto, realizaron una contribución decisiva al desarrollo de terapias para enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn.

Desde 1990 es Catedrático de Inmunología en la Universidad Autónoma de Madrid, además de Jefe de Servicio Inmunología del Hospital Universitario de La Princesa y Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Sus investigaciones poste-



riores han contribuido decisivamente a comprender la función de las sinapsis inmunológicas, es decir, las estructuras mediante las que las células inmunitarias se comunican entre sí o con otras células. Estos trabajos son determinantes para desentrañar el sistema inmunitario y su función en la respuesta inmune en salud y enfermedad.

Por su parte, el profesor Timothy Springer es un inmunólogo estadounidense y profesor de la Universidad de Harvard, Boston, Massachusetts, EE. UU.

Como presidente del Consejo Asesor Científico de la Fundación Robert Koch, el Prof. Andreas Radbruch destaca que *"Springer y Sánchez-Madrid han realizado un trabajo pionero en la investigación de las proteínas que las células inmunitarias usan para acoplarse con otras células. Estas proteínas son de una importancia central para la función de las células inmunitarias. Solo de esta manera pueden las células inmunitarias protegernos durante las infecciones, por ejemplo, matando las células infectadas por virus. Las enfermedades causadas por reacciones inmunitarias mal dirigidas, por ejemplo, las enfermedades autoinmunes, pueden tratarse bloqueando estas moléculas de adhesión. Los ganadores del premio han desarrollado algunos de los primeros anticuerpos monoclonales, que ahora se utilizan como fármacos"*.



La Profesora Ana Fernández-Sesma, Directora del Departamento de Microbiología de la Escuela Icahn de Medicina en el Hospital Monte Sinaí en Nueva York ha sido elegida como ganadora del tercer Premio “ACES – Margarita Salas” en la categoría de Ciencias Biomédicas

El veredicto se ha alcanzado tras reunión del jurado, compuesto por el Prof. Dan Larhammar (catedrático de biología celular de la Universidad de Uppsala en Suecia y expresidente de la Real Academia Sueca de Ciencias), la Prof. Marisol Soengas (directora del grupo de melanoma del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid) y el Dr. Vicent Pelechano (investigador principal en el Instituto Karolinska de Estocolmo).

El jurado ha reconocido en su motivación la **excelencia investigadora** y el **impacto** de la contribución científica de la Prof. Fernández-Sesma en la interfaz entre inmunología y virología, donde estudia la modulación del sistema inmunológico por una amplia gama de virus que impactan nuestra salud, como el dengue, la influenza, el virus de la inmunodeficiencia humana, el Zika y el SARS-CoV-2. La Prof. Fernández-Sesma es una gran defensora de las vacunas, lo cual ha merecido su reciente inclusión en la lista Forbes de las 100 mujeres más influyentes de España en 2023. El jurado ha destacado asimismo “sus contribuciones de mentorazgo para el desarrollo de vocaciones científicas de futuros estudiantes en las áreas de ciencias y tecnología”.

La candidatura de la Prof. Ana Fernández-Sesma ha sido propuesta por la Asociación de Científicos Españoles en Estados Unidos (ECUSA), entre las diferentes candidaturas de un “excelente nivel” presentadas desde distintos puntos del globo por las asociaciones de la Red de Asociaciones de Científicos Españoles en el Exterior (RAICEX). La Prof. Fernández-Sesma se une a

la ilustre lista de galardonados, que incluye a la Prof. Mercedes Maroto-Valer en 2021 y el Prof. Francisco Mojica en 2022.

Según la Dra. Fernández-Sesma *“Es un gran honor para mí el haber sido galardonada con el Premio ACES – Margarita Salas en Ciencias Biomédicas 2023 y más tratándose de un premio con el nombre de nuestra gran científica y referente, la Dra Margarita Salas. Me llena de orgullo como española realizando mi labor de investigación en el extranjero y con fuertes raíces y contacto con España y la ciencia española”*.

Los “Premios ACES – Margarita Salas” nacieron en 2021 promovidos por la Asociación de Científicos Españoles en Suecia (ACES), con el objetivo de reconocer la labor científica realizada por **investigadores de nacionalidad española con reconocido impacto a nivel internacional**. Los galardones toman como referente la figura de Margarita Salas, investigadora del CSIC en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (Madrid) y que es considerada como una de las científicas españolas de mayor relevancia. La singularidad de los “Premios ACES – Margarita Salas” reside en que están organizados por investigadores españoles en el exterior, con el fin de reconocer la excelencia y universalidad de científicos españoles y su contribución a la sociedad. Los “Premios ACES – Margarita Salas” cuentan con el patrocinio de la Fundación Margarita Salas, de la Fundación Ramón Areces y de la Embajada de España en Suecia. La ceremonia de entrega de los “Premios ACES – Margarita Salas” se celebrará a principios de 2024 en Estocolmo (Suecia).



El rey Felipe VI entrega el Galardón "Camino Real" a Ana Fernández-Sesma. El premio reconoce su labor científica en la Escuela Icahn de Medicina del Monte Sinaí en Nueva York



El Galardón Camino Real fue creado por el Instituto Franklin de la Universidad de Alcalá en 2012 coincidiendo con su 25 aniversario a modo de reconocimiento de la histórica presencia española en Estados Unidos desde la llegada de Ponce de León a la Florida en 1513. Este año, la galardonada es Ana Fernández-Sesma, doctora en Biomedicina y catedrática de Microbiología y enfermedades infecciosas en la Escuela Icahn de Medicina del Monte Sinaí en Nueva York, donde también lleva a cabo labores de formación y tutorización de estudiantes de posgrado como directora de estudios doctorales de Microbiología.

Ana Fernández-Sesma, estableció su propio grupo de investigación y laboratorio donde estudia cómo los virus manipulan el sistema inmune humano para infectarlo y propagarse, principalmente, la inmunidad innata frente a virus como el dengue y la gripe, entre otros. Asimismo, durante los últimos dos años, ha estado activamente involucrada en investigación y divulgación

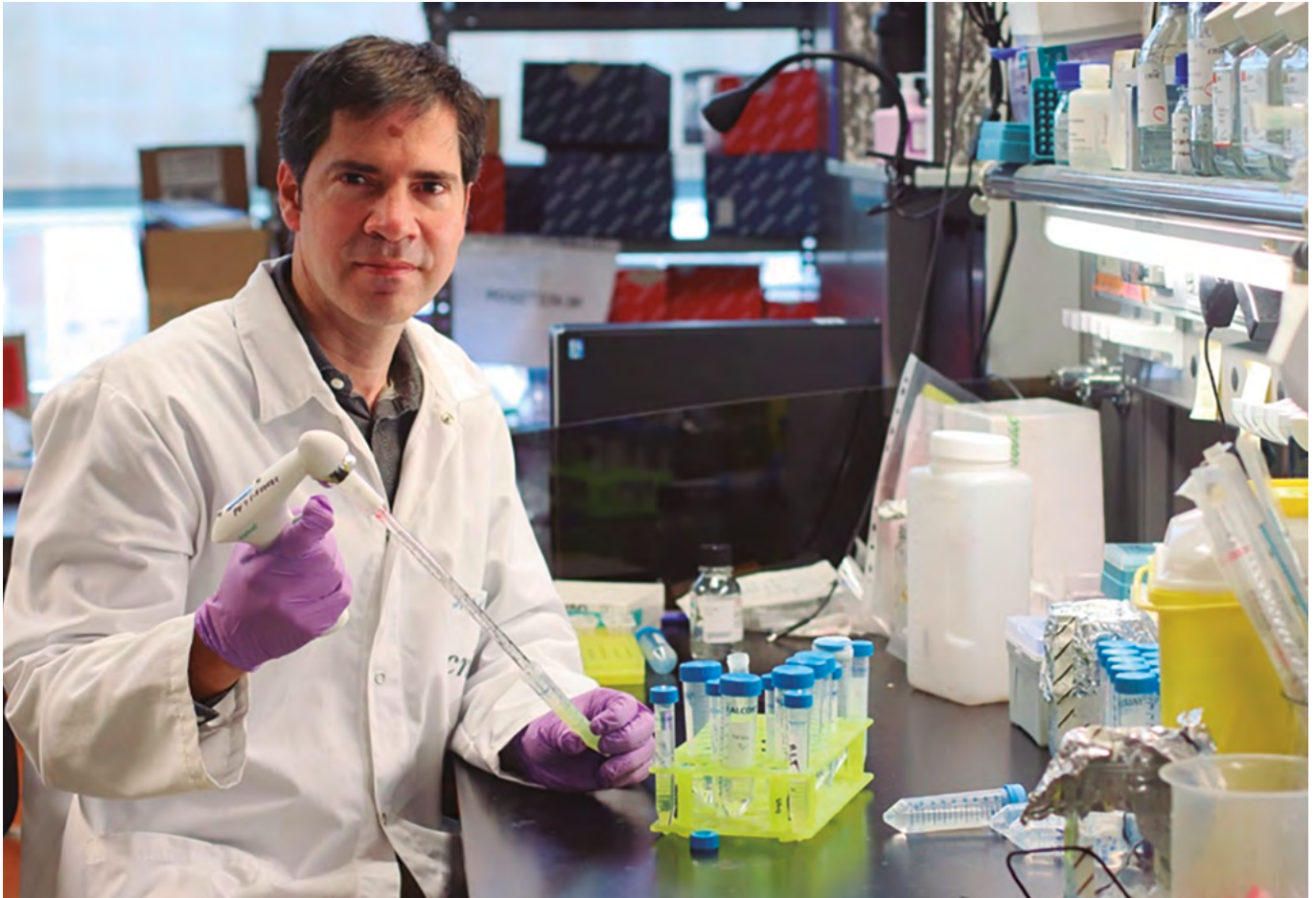
científica sobre el COVID-19 y la importancia de la vacunación.

El Rey Felipe VI, encargado de entregar el Galardón "Camino Real" un año más, ha recalcado la importancia de la labor realizada por la galardonada Ana Fernández-Sesma, subrayando sus valores y compromisos éticos que contribuyen a transmitir una imagen muy positiva de España en Estados Unidos, y en el resto del mundo. Reconoce Don Felipe, "la labor profesional y científica ejemplar de una española", y recalca que es "la primera mujer premiada".

El monarca ha querido hacer hincapié además, en la *"determinación" y "brillantez intelectual" de la científica, e incidir en el gran talento que existe dentro de esta comunidad en España, expresando que con este reconocimiento a Ana Fernández-Sesma, se pone nuevamente el foco sobre "el enorme talento de la comunidad científica española, en particular, de quienes desempeñan su trabajo en las diferentes instituciones norteamericanas"*.



El inmunólogo David Sancho, ganador del XXVIII Premio Carmen y Severo Ochoa de Investigación en Biología Molecular



El Dr. David Sancho Madrid, investigador del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), ha sido galardonado con el XXVIII Premio Carmen y Severo Ochoa de Investigación en Biología Molecular que otorga la Fundación Carmen y Severo Ochoa, y que reconoce la labor investigadora de científicos del campo de la Biología Molecular que desarrollen su trabajo en España.

El Dr. Sancho dirige el laboratorio de Inmunobiología del CNIC, cuyo trabajo se centra en investigar los mecanismos moleculares que regulan la función de las células dendríticas y los macrófagos como centinelas inmunitarios clave que inician y modulan la inmunidad, la inflamación y la tolerancia. A partir de los conocimientos adquiridos, se pueden identificar nuevas estrategias para controlar la función de estas células y así facilitar su uso en inmunoterapia para muchas enfermedades con un componente inmunológico, incluidas las enfer-

medades infecciosas, las enfermedades autoinmunes e inflamatorias, las enfermedades cardiovasculares o el cáncer.

El laboratorio del Dr. Sancho ha obtenido prestigiosas ayudas a la investigación de los principales programas de financiación europeos, como la ERC Consolidator Grant o la ERC Starting Grant —dotadas con hasta 2 y 1,5 millones de euros, respectivamente—. El investigador del CNIC, que ha realizado estancias postdoctorales en el London Research Institute (Cancer Research UK), es además doctor en Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid y **Premio Nacional en Biología**.

“Es un gran honor recibir este galardón en representación de mi grupo de investigación. Este premio es para todo el laboratorio, ya que la ciencia, y hoy más que nunca, es un trabajo en equipo. Por ello, trabajamos con otros grupos científicos del CNIC y con grupos nacionales e internacionales en la aplicación de nuestras investigaciones



en modelos de enfermedad. **Sólo trabajando de modo cooperativo se avanza**", afirma el Dr. Sancho, quien define como "una motivación" y "un sueño" poder usar la inmunoterapia para abordar con éxito las enfermedades que tienen un componente inmunitario.

El jurado del XXVIII Premio Carmen y Severo Ochoa de Investigación en Biología Molecular ha estado compuesto por la presidenta de la Fundación Carmen y Severo Ochoa, Regina Revilla Pedreira; el vicepresidente, César Nombela Arrieta; el secretario general, César de

Haro Castella; los vocales Luis Blanco Dávila, Carlos López Otín, Isabel Fariñas Gómez, Elena Bendala Tufanisco; y el representante de Vegal Group, Antonio Velasco Ibáñez. Para su asignación, el jurado ha tenido en cuenta el valor científico del trabajo del Dr. Sancho en el contexto de los avances actuales, así como el conjunto de su labor investigadora.

Asimismo, el proyecto ImnovAth, dirigido por el Dr. David Sancho, acaba de ser seleccionado por el ERC dentro de sus Proof of Concept grants (2024).

La Alianza para la Investigación del Lupus (Lupus Research Alliance) otorgó su Premio Lupus Insight 2023 a la Dra. Carola García de Vinuesa, MD PhD del Instituto Francis Crick

Vinuesa y su equipo analizaron el genoma, de una niña de siete años con lupus e identificaron una mutación en el gen que codifica el receptor tipo Toll 7 (TLR7). TLR7 activa el sistema inmunitario al detectar el ARN viral. La mutación identificada por el Dr. Vinuesa hace que TLR7 no solo

responda al ARN viral, sino al propio ARN del cuerpo, lo que impulsa enfermedades autoinmunes como el LES. Muchos pacientes con lupus muestran un aumento de la actividad de TLR7; sin embargo, no se habían identificado mutaciones causantes de enfermedad en el gen TLR7.



"Aunque las mutaciones en TLR7 pueden ser raras, muchos pacientes con lupus muestran signos de hiperactividad de la señalización de TLR7. Este hallazgo innovador proporciona información crítica sobre los mecanismos de la enfermedad del lupus y ha allanado el camino para el desarrollo de nuevos tratamientos contra el lupus dirigidos a TLR7 disfuncional", dijo Teodora Staeva, PhD, vicepresidenta y directora científica de la Alianza para la Investigación del Lupus.

El premio, que incluye una subvención de 100.000 dólares, se presentó formalmente durante la sesión del Premio Lupus Insight en la 23ª reunión de la Federación de Sociedades de Inmunología Clínica (FOCIS) 2023 en Boston. El Dr. Gary Koretzky, MD, PhD, profesor de Weill Cornell Medicine y presidente de la Junta Asesora Científica de LRA, entregó el premio a la Dra. Vinuesa.

"Se desconoce la causa del lupus; sin embargo, se sabe que la genética y los factores ambientales contribuyen al inicio y progresión de la enfermedad. El inicio del LES en la infancia es raro y, a menudo, grave, lo que sugiere un posible componente genético subyacente", dijo la Dra. Vinuesa. "Me siento honrada de recibir este prestigioso premio de la Alianza para la Investigación del Lupus en reconocimiento a nuestro descubrimiento de una causa genética del lupus. Esta subvención se utilizará para avanzar aún más en nuestra investigación, de modo que podamos ayudar a informar del desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos tanto para niños como para adultos".

La Dra. Vinuesa es miembro Wolfson de la Royal Society y Director Asistente de Investigación en el Instituto Francis Crick en Londres, Inglaterra. Antes de unirse al Instituto Francis Crick, la Dra. García de Vinuesa estableció y dirigió el Centro de Excelencia en Investigación en Inmunología Personalizada del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica (NHMRC). El NHMRC es la principal autoridad estatutaria del Gobierno australiano responsable de la investigación médica. Miembro de la Royal Society of London (FRS) y de la Academia

Australiana de Ciencias (FAA), ha recibido muchos premios distinguidos, incluido el Premio del Ministro de Ciencia a la Científica del Año, la Medalla Gottschalk de la Academia Australiana de Ciencias y la ganadora inaugural de la Medalla CSL Young Florey.

Una nueva mutación genética revela un factor crítico del lupus

La Dra. Vinuesa y su equipo de investigación secuenciaron el genoma de una niña de siete años con lupus grave para identificar nuevas variantes causantes de enfermedades. La secuenciación del genoma completo reveló una mutación en el gen que codifica una proteína llamada receptor tipo toll 7 (TLR7). Para determinar si la mutación TLR7 identificada causa lupus, el equipo de la Dra. Vinuesa utilizó una herramienta de edición de genes, CRISPR/Cas9, para introducir la variante específica en ratones. Los ratones con la mutación TLR7 mostraron síntomas característicos de autoinmunidad, similares a los observados en la niña, incluida la presencia de anticuerpos autorreactivos (autoanticuerpos) y daño orgánico en etapa terminal. La mutación identificada es una mutación de ganancia de función, lo que significa que aumenta la actividad de TLR7. Los investigadores encontraron que la mutación causó una mayor afinidad de TLR7 por su diana, la guanosina, lo que resultó en una actividad elevada de TLR7 y sus vías de señalización asociadas. La mutación también causó una mayor sensibilidad de TLR7 al ARN monocatenario que normalmente no lo activaría, lo que hace que sea más probable que identifique incorrectamente el propio tejido de un paciente como un patógeno extraño, como un virus o una bacteria. Debido a *que TLR7 se encuentra en el cromosoma X y no está silenciado como otros genes del cromosoma X, las mujeres tienen una dosis génica más alta de TLR7, y es probable que esto explique o contribuya al aumento de la prevalencia de lupus en las mujeres.*

Esta investigación fue publicada el año pasado en la revista ***Nature***.



Carta Presentación

GECIT 2024

El Grupo de Citometría (GECIT) nace, en 2022, con el objetivo de fomentar la utilización de la citometría de flujo en sus distintas aplicaciones y niveles, favoreciendo la capacitación continuada, otorgando asesoría técnica y científica y colaborando en la armonización de protocolos. Nuestra Comisión Gestora está coordinada por el Dr. Jordi Cano Ochando (miembro de la Junta Directiva de la SEI), y lo completan los doctores Mónica Martínez Gallo, Dr. Natalia Guerra Pérez, Dra. Josefa Melero Ruiz, Dr. Daniel Lozano Ojalvo y Dr. Carlos J Aranda Clemente. Desde el grupo GECIT pretendemos generar un plan de trabajo que permita la cohesión de la comunidad científica y asistencial usuaria de citometría de flujo a través de la formación, interacción y generación de actividades relacionadas con la inmunología, aunque también de disciplinas cercanas. Para ello, dicha comisión está formado por vocales del ámbito clínico-asistencial y otros que proceden del ámbito de la investigación básica y traslacional.

La presentación del grupo fue en el congreso de 2022 en León en el que tuvimos una gran participación de los socios (ver foto), y en la actualidad somos más de 90 los miembros adheridos al grupo, a los que se les informa de distintas actividades mediante boletines por e-mail o por un grupo de WhatsApp. Este último pretende ser, además, un lugar de encuentro para poder asesorar de manera rápida y colaborativa en distintos aspectos de la citometría de flujo, protocolos y técnicas que le puedan surgir a los miembros en cualquier momento. A su vez, comenzamos un proyecto multicéntrico para la estabilización, conservación, envío y posterior tinción de muestras de sangre para ser analizadas por citometría espectral. Los datos preliminares de esta iniciativa se presentaron en el congreso de Bilbao en 2023 y esperamos mostrar nuevos resultados en el encuentro de grupos del próximo año.

En el aspecto divulgativo hemos organizado diferentes seminarios relacionados con la citometría y la inmunología y promocionamos seminarios de cualquier ámbito de la citometría a través de los distintos canales de información a nuestros miembros. En los últimos meses hemos inaugurado el iFlow Club en el que invitaremos a autores cuyas publicaciones contengan técnicas o resultados relacionados con la inmunología y la citometría a que presenten su trabajo. GECIT está trabajando para volver a ofrecer en el primer trimestre de 2024 la segunda edición del curso de "Citometría de flujo para la clínica y el laboratorio" que será seguido y ampliado por un curso que ahondará en profundidad en técnicas complejas de citometría, y que esperamos presentar en el próximo otoño. Ambos cursos se ofertarán de modo anual y GECIT colaborará en la organización, difusión y actualización de contenidos. Desde GECIT agradecemos a todos los socios y socias que nos han mostrado su apoyo y esperamos que nuestras actividades ayuden al mejor uso de la citometría, herramienta fundamental en el estudio de la inmunología.



Para contactar con nuestro Grupo y unirse a él podéis recurrir a la página WEB de la SEI o utilizar nuestro correo corporativo:

GECIT@INMUNOLOGIA.ORG



Logros del Grupo Joven SEI en 2023 y perspectivas para 2024

Durante el pasado año, el Grupo Joven de la Sociedad Española de Inmunología ha experimentado avances notables y ha tratado de establecer conexiones valiosas entre los miembros jóvenes de la SEI a través de diversas actividades y talleres. En este artículo queremos mostraros un resumen de nuestras experiencias y nuestras metas para el próximo año.

Una de nuestras actividades más destacadas tuvo lugar en el marco del 44º Congreso Nacional de la SEI en Bilbao. Allí llevamos a cabo el concurso "Cuenta tu

movida en 5 min". Esta iniciativa tenía el objetivo de que los miembros jóvenes de la SEI pudieran hablar de su trabajo (doctorado en un grupo de investigación o residencia en hospital) de una forma más distendida, para dar una idea de la variedad de temas y tecnología con la que cuenta nuestro grupo. Tras el concurso se otorgaron cuatro premios, dos en el ámbito clínico y dos en el ámbito de la investigación básica. Estos premios fueron patrocinados por Miltenyi Biotec, quien fue un gran soporte para que esta actividad se llevara a cabo.



Otra actividad que despertó gran interés entre nuestros miembros fue el taller online “Inmunólogos en la Empresa”. Este taller buscaba responder a las inquietudes de nuestros socios sobre la transición de la academia al sector privado. Para ello organizamos una mesa redonda con expertos inmunólogos que trabajan en industria y guiamos una charla en la cual los espectadores pudieron formular las preguntas que consideraron pertinentes. La participación en este taller fue alta, lo cual avala el interés de los más jóvenes en este camino profesional.

También hemos de destacar nuestra presencia en el *European Journal of Immunology*, donde publicamos un artículo que nos permitió compartir nuestros objetivos, actividades y planes futuros con el resto de la comunidad científica. Este artículo lleva por título “*The first year of young group of the Spanish Immunology Society: Progress, challenges, and next steps*”. Esta colaboración fue posible gracias a nuestra presencia como sociedad afiliada a la yEFIS (EFIS YOUNG IMMUNOLOGISTS TASK FORCE) en el “*yEFIS 1st Symposium: Shaping the Future of Immunology in Europe*” que tuvo lugar el pasado año en Berlín.

Nos gustaría también destacar nuestra presencia en el ámbito digital. Nuestro grupo cuenta con varias

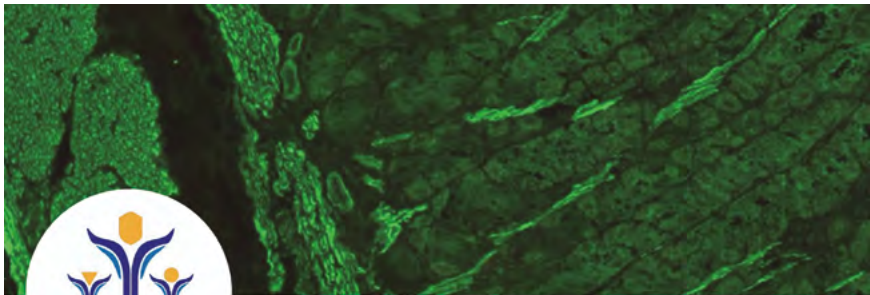
redes sociales, como son Twitter (ahora X), Instagram y LinkedIn. Hemos intentado mantener estos canales activos, compartiendo actividades, eventos e información que creíamos importante con nuestros seguidores que han seguido creciendo durante este año.

Para finalizar, pudimos clausurar el 2023 participando en el Simposio A-WISH-3 de Alicante, moderando la sesión de posters y dinamizando la sesión con una participación numerosa y activa así como con la distribución de pegatinas.

Tras un año de crecimiento y cimentación del GJSEI, miramos ambiciosos al 2024 en el cual esperamos poder realizar actividades presenciales respaldadas por la SEI, así como organizar talleres online para conmemorar el Día de la Inmunología, intensificar la divulgación en redes sociales y dinamizar nuestro el grupo promoviendo eventos propios y de otras sociedades de inmunología.

Aprovechamos este momento para invitar a todos los jóvenes inmunólogos, tanto aquellos que aún no son parte de nuestro grupo como a los miembros actuales, a unirse y participar activamente en nuestras iniciativas. Juntos, podemos fortalecer nuestra comunidad, compartir conocimientos y contribuir al avance de la inmunología.






Grupo Joven de la SEI (GJSEI)
 @GrupoJovenSEI

Cuenta Oficial del Grupo Joven de la [@SEIinmunologia](#).
 Si eres estudiante, facultativo o investigador joven interesado en la inmunología
 ¡Este es tu grupo!



Una explicación para los casos de ausencia de síntomas en la COVID-19

Jorge Laborda

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Castilla-la Mancha

Uno de los más interesantes misterios de la pasada pandemia de COVID-19 es por qué algunas personas, muchas, no muestran síntomas de enfermedad al ser contagiadas por el coronavirus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad. En lo que sigue, te intentaré explicar con detalle una reciente razón de este fenómeno hallada por un numeroso grupo de investigadores. Su hallazgo nos conduce, al mismo tiempo, a interesantes conclusiones sobre las vacunas y sobre nuestra propia evolución como especie.

Como seguramente sabes, una de las características más sorprendentes de la pasada pandemia de COVID-19 es el elevado número de personas infectadas que, no obstante, no mostraban síntomas y pasaban la enfermedad prácticamente sin enterarse de nada. ¡Menuda suerte! Averiguar las razones de esta peculiaridad no era prioritario. Frente a la gravedad de la situación, resultaba mucho más imperioso estudiar por qué razones algunas personas caían gravemente enfermas. Se comprobó que muchas de ellas sufrían de patologías previas. Otras, aun sin esas patologías, quizá no tuvieran sus defensas en buen estado, o contaban con determinadas variantes de genes que los hacían más susceptibles a la infección. La carga viral en el momento de la infección también jugaba un papel importante. Obviamente, no era lo mismo luchar contra mil partículas víricas que contra un millón que entraran al mismo tiempo por tus pulmones, independientemente de la patología previa que se pudiera o no sufrir.

Sea como sea, el misterio de porqué al menos un 20% de las personas infectadas, que habían dado un resultado positivo en las pruebas diagnósticas de COVID-19, eran asintomáticas no fue inmediatamente

estudiado. No obstante, no había muchas posibilidades para explicar esta situación. Las personas asintomáticas, bien eran menos susceptibles a ser infectadas por el virus SARS-CoV-2, debido probablemente a alguna variante genética que disminuía su susceptibilidad, bien eran mucho más expeditivas a la hora de eliminar la infección y no daban tiempo para que esta se desarrollara, lo que, probablemente, era igualmente debido a alguna variante génica del sistema inmunitario que lo hacía particularmente eficaz en la lucha contra este virus.

Los genes HLA

Los inmunólogos sabían ya, desde hacía muchos años, que los genes del sistema inmunitario que muestran mayor variabilidad entre las personas son los genes pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés *Major Histocompatibility Complex*), también llamados genes *HLA* en el caso humano (del inglés, *Human Leukocyte Antigen*). Estos genes producen unas proteínas absolutamente indispensables para el funcionamiento de las defensas. Por ello, un grupo numerosísimo de científicos, la mayoría, no obstante, personal investigador de la Universidad de California, deciden estudiar si no será alguna variante de los genes *HLA* la responsable de la ausencia de síntomas de tantos infectados por SARS-CoV-2. En un estudio, publicado en la revista *Nature*, y realizado con 29.947 donantes de médula ósea, encuentran que esto es exactamente lo que sucede. Lo revelado por el estudio encierra una agradable sorpresa, y para comprenderla, —y también para comprender por qué los investigadores emplean a tantos donantes de médula

ósea, pero no a personas no donantes—, es necesario que primero nos adentremos someramente en la importancia de la función de los genes *HLA*.

Los genes *HLA*, de los que existen dos clases, denominadas *HLA-1* y *HLA-2*, producen las proteínas encargadas de presentar antígenos extraños a los linfocitos T, los más importantes de las defensas, y de activarlos para que desarrollen sus funciones protectoras. Es una función fundamental. Como sabes, también existen dos clases principales de linfocitos T, los llamados T CD4 y los llamados T CD8. Los linfocitos T CD4 son activados por antígenos presentados por las moléculas *HLA-2*, mientras que los linfocitos T CD8 son activados por antígenos presentados por las moléculas *HLA-1*.

Estos antígenos no son microorganismos enteros, lo que resultaría inmunológicamente grotesco, sino péptidos, es decir, solo trocitos de proteínas extraídos de los inicialmente escasos enemigos que han sido capturados, muertos, y parcialmente digeridos por unas células especializadas del sistema inmunitario denominadas, muy adecuadamente, células presentadoras de antígenos. Estas son las primeras que identifican y capturan a unos pocos microorganismos, y las que, a continuación, los presentan ya muertos y digeridos, en un estado completamente inofensivo, a los linfocitos T mediante las proteínas *HLA*. Sin embargo, aunque capturan y digieren microorganismos infecciosos, las células presentadoras de antígenos no pueden luchar por sí solas contra la totalidad de los microorganismos que causan la infección. Para ello, se requiere la acción de los linfocitos T, y también de los B, la otra clase principal de linfocitos.

Ambas clases de linfocitos T mencionadas antes realizan funciones defensivas diferentes, pero complementarias. Para el caso que nos ocupa, nos limitaremos a decir que los linfocitos T CD4 son importantes para ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos neutralizantes contra el virus, es decir, anticuerpos que se unen a las partículas de virus e impiden que estas infecten a las células, neutralizándolas. Los linfocitos T CD8, en cambio, son los encargados de detectar y matar a las células que, a pesar de la presencia de los anticuerpos (si ya los hay, lo que no sucede en la primera infección), han sido infectadas por un virus. Idealmente, esta muerte de las células debe ser producida antes de que el virus pueda reproducirse en su interior.

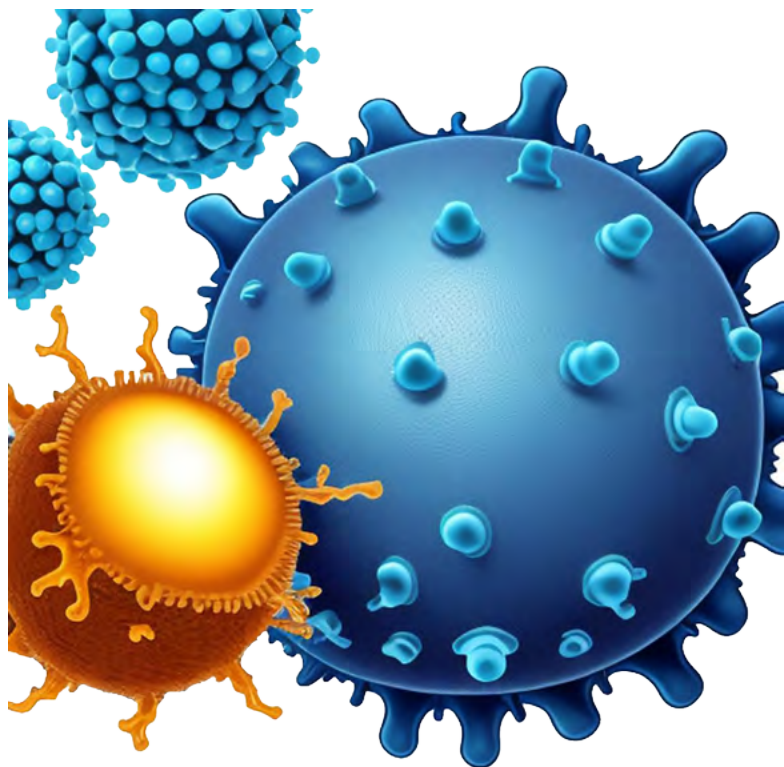
Ambos tipos de linfocitos T, CD4 y CD8, son estimulados por la infección natural y por las vacunas anti-COVID-19, y algunos de ellos permanecen como células T memoria, es decir, como células capaces de reaccionar más rápidamente al detectar una segunda o

tercera infección, igual que nosotros somos capaces de resolver más rápidamente el mismo sudoku la segunda o la tercera vez que lo intentamos, porque de algo nos acordamos.

¿Cuántos péptidos?

Una vez se descubrió que las moléculas de *HLA* se enlazan químicamente a péptidos de proteínas de los microorganismos para presentarlos a los linfocitos T, uno puede preguntarse cómo lo hacen, cuántos de esos péptidos pueden presentar y cuántos linfocitos T diferentes se pueden activar. Adelanto que nuestro organismo cuenta con miles de millones de linfocitos T, pero cada uno de ellos solo se activará frente a una combinación de un péptido particular unido a una molécula concreta de *HLA*.

Lo anterior significa que, si una persona carece de moléculas de *HLA* capaces de unirse a péptidos derivados de un microorganismo dado, —lo cual puede suceder— será completamente susceptible a ser infectada por ese microorganismo. Al parecer, este ha sido un problema que la evolución ha tenido que resolver, o de otra forma nos habríamos extinguido por culpa del ataque de uno u otro microbio contra el que ningún individuo de la especie humana podría haberse defendido adecuadamente. Sin duda, la lucha contra los parásitos y los microorganismos patógenos ha sido una importante fuerza que ha moldeado nuestra evolución, y la de muchas otras especies.



La evolución ha solucionado el problema al que me refiero multiplicando la cantidad de genes *HLA* que cada persona posee. Así, cada uno de nosotros no posee un solo gen *HLA*, sino varios de ellos. En particular, tres de la clase *HLA-1* y al menos otros tres de la clase *HLA-2*. Además, como contamos con cromosomas de nuestro padre y de nuestra madre, heredamos tres variantes *HLA-1* y al menos tres *HLA-2* con cada uno de estos cromosomas. Esto significa que, en realidad, cada uno de nosotros cuenta con seis variantes génicas de *HLA-1* y al menos otras seis variantes génicas de *HLA-2*.

***La diversidad de los genes HLA,
cada uno con sus propias
capacidades para presentar
determinadas familias de péptidos,
hace que cada uno de nosotros no
sea susceptible de igual manera a las
infecciones por un microorganismo
concreto, pero asegura que siempre
haya personas en la población
capaces de defenderse bien frente a
una infección concreta.***

Cada una de estas variantes de las proteínas producidas por los genes *HLA* puede unir a una familia de péptidos para presentarlos a los linfocitos T. Estos péptidos son, como sabemos, cadenas cortas de aminoácidos. Normalmente, las proteínas *HLA-1* unen péptidos de alrededor de ocho aminoácidos, y las *HLA-2* péptidos un poco más largos. Estos péptidos son derivados de las proteínas de los microorganismos capturados y también de nuestras propias proteínas. Luego hablaremos de ello, pero enfoquémonos ahora en los péptidos derivados de las proteínas de los microorganismos.

Cada uno de los péptidos procedente de la digestión parcial de un microbio debe encajar y fijarse en una especie de “cuenco” especial localizado en la superficie de cada molécula *HLA*. Por supuesto, cada péptido posee aminoácidos diferentes con sus propiedades químicas concretas. Por ejemplo, podemos tener aminoácidos con carga negativa, con carga positiva, aminoácidos hidrófobos, etcétera. Cada molécula de *HLA* de las seis que tenemos puede enlazar quími-

camente en su “cuenco” particular a una familia de péptidos con características químicas similares, por ejemplo, péptidos que tengan un aminoácido con una carga positiva en la posición dos y otro aminoácido con una carga negativa en la posición seis. Estas características químicas le permitirán unirse a una molécula *HLA* que posee igualmente un “cuenco” con propiedades químicas concretas, complementarias a las de los péptidos que pueden enlazar en él. Otros péptidos, quizá en esta ocasión con una carga positiva en la posición cuatro y otra en la posición siete, se unirán a otra molécula *HLA* diferente, una que posea un “cuenco” con propiedades químicas complementarias a las de esa familia de péptidos.

La multiplicación de los genes *HLA* a lo largo de la evolución permite que podamos presentar hoy, a los miles de millones de linfocitos T que tenemos, una mucho mayor variedad de péptidos derivados de los microorganismos que si solo tuviéramos un solo gen *HLA*. Las seis variantes diferentes de los genes *HLA* de cada clase diferentes aumentan la probabilidad de que podamos defendernos contra todo bicho viviente y disminuyen la probabilidad de que algunos microorganismos puedan atacarnos por imposibilidad de presentar péptidos derivados de ellos a los linfocitos T, lo que podría suceder de tener solo una sola copia de un gen *HLA*.

Los humanos somos variantes de los genes HLA

Pero la evolución no solo se ha limitado a multiplicar los genes en cada persona, sino que también ha multiplicado la variedad de los genes *HLA* en la población humana. De hecho, los genes *HLA* son los más diversos de la Naturaleza. Cada uno de los tres genes de cada cromosoma que heredamos cuenta con cientos o miles de variantes diferentes en la población humana, variantes que se han ido generando a medida que la evolución progresaba. Las variantes difieren, sobre todo, en los “cuencos”, es decir, en los aminoácidos encargados de capturar a los péptidos derivados de los microorganismos (aunque también de nuestras propias proteínas, lo que determina nuestra propia identidad molecular). Esto quiere decir que es muy difícil encontrar a dos personas con los mismos genes *HLA*, cuando, sin embargo, es mucho más probable encontrar a dos personas con la misma variante del gen de la albúmina o de los genes de la hemoglobina, por ejemplo, que son mucho menos variables entre las personas.

La diversidad de los genes *HLA*, cada uno con sus propias capacidades para presentar determinadas familias de péptidos, hace que cada uno de nosotros



no sea susceptible de igual manera a las infecciones por un microorganismo concreto, pero asegura que siempre haya personas en la población capaces de defenderse bien frente a una infección concreta. De este modo, la especie sobrevivirá a ella. Esto se debe a que las variantes de algunos genes *HLA* pueden ser más eficaces que otras para presentar péptidos de microorganismos concretos. En el caso del coronavirus SARS-CoV-2, en la población humana puede haber personas con variantes de los genes *HLA* que presenten péptidos derivados del virus con mayor eficacia, y activen por ello mejor y más rápidamente a los linfocitos T. Esto podría conducir a una producción más rápida de anticuerpos neutralizantes y a una activación también más rápida de los linfocitos T CD8 encargados de matar a las células infectadas. En este caso, esas personas podrían luchar muy eficazmente contra la infección desde los primeros momentos y superar la COVID-19 prácticamente sin síntoma alguno.

Para estudiar si esta posibilidad era la que explicaba por qué algunas personas no tienen síntomas, los científicos autores del estudio sabían que era necesario conseguir la secuencia de letras de los genes *HLA* de miles y miles de personas y comprobar si algunas de las variantes estaban asociadas con la ausencia de síntomas de la COVID-19. Era un trabajo dantesco, pero afortunadamente, la mayoría estaba ya hecho.

Sí. Hecho. Resulta que los genes *HLA*, puesto que determinan nuestra identidad molecular, como he comentado, son también los responsables del rechazo a los trasplantes de órganos. En particular, resulta crítico determinar la compatibilidad *HLA* entre donante

y receptor para el caso de un trasplante muy importante: el trasplante de médula ósea. Por esta razón, con los años, se ha establecido una base de datos de donantes de médula ósea en todo el mundo, la cual contiene la secuencia de letras del ADN de los genes *HLA* de cada donante. De esta forma, puede determinarse con rapidez qué donante de los incluidos en esta base de datos tiene una identidad molecular la más similar posible, y resultaría por ello el más compatible posible, para un paciente particular necesitado de un trasplante de médula ósea.

Así pues, la secuencia de los genes *HLA* de los casi 30.000 donantes incluidos en esa base de datos, y que voluntariamente participaron en este estudio, era conocida. A estas personas, todavía no vacunadas, los investigadores les pidieron que registraran si se contagiaban de COVID-19, es decir, si daban un resultado positivo en una prueba diagnóstica, PCR o test de antígenos, y que lo comunicaran por teléfono móvil a los investigadores. Para facilitar la tarea, los científicos desarrollaron una aplicación móvil que proporcionaron a los voluntarios.

Con los datos de sintomatología COVID-19 que los investigadores recibieron de estos voluntarios, se pudo establecer una relación con la secuencia de sus genes *HLA*. De los casi 30.000 participantes, solo cerca de 1.500 se contagiaron durante el tiempo del estudio. De estos, algunos mostraron síntomas y otros, no. Los científicos encontraron que aquellos que no mostraban síntomas (aproximadamente el 20%) poseían una variante concreta de uno de los genes *HLA-1* que era mucho menos frecuente en los que sí mostraban síntomas de enfermedad.

Vacunados por un catarro

Eran buenas noticias, pero había aún que encontrar qué es lo que esa variante, que llamaremos HLA-AS, por asintomática, podía estar haciendo para evitar los síntomas. Para averiguarlo, los investigadores hicieron un ingenioso experimento. Analizaron la forma en que los linfocitos T, extraídos ANTES de que se iniciara la pandemia de donantes de sangre que tenían la variante HLA-AS, reaccionaban con los péptidos del coronavirus SARS-CoV-2 presentados por esa variante.

Esto parece difícil de entender. Lógicamente, antes de la pandemia, no debería haber ningún linfocito T en ninguna persona que hubiera sido ya activado, y se hubiera convertido en un linfocito T memoria por los péptidos del virus SARS-CoV-2 presentados por la variante HLA-AS. Si estos péptidos eran solo propios del coronavirus SARS-CoV-2, puesto que ese virus no existía antes de que se iniciara la pandemia, no habría



Imagen de storyset en Freepik.



linfocitos T memoria capaces de reaccionar rápidamente frente a los antígenos derivados de él.

Sin embargo, sorprendentemente, no fue esto lo que los investigadores encontraron. Las personas con la variante HLA-AS, antes de la pandemia, ya tenían linfocitos T memoria que reaccionaban rápidamente contra los péptidos del coronavirus SARS-CoV-2 presentados por la variante HLA-AS. Esto quería decir que esos linfocitos T habían detectado un péptido del virus SARS-CoV-2 antes de que ese virus existiera. No podía ser. ¿O sí?

Pues sí, podía ser. Resulta que el coronavirus SARS-CoV-2 no es el único coronavirus que nos infecta. Existen otros coronavirus que causan el catarro común, que están relacionados con aquel, y que poseen en sus proteínas péptidos similares o incluso idénticos. Estos péptidos son muy eficazmente presentados a los linfocitos T por la molécula HLA-AS.

Para las personas con la variante HLA-AS, el coronavirus causante del catarro funciona como una vacuna contra el coronavirus SARS-CoV-2.

En consecuencia, las personas con esta variante HLA que han pasado un catarro común causado por un coronavirus relacionado con el SARS-CoV-2 poseen linfocitos T memoria, activados por el virus del catarro, que van a reaccionar con las moléculas HLA-AS cuando estas les presenten péptidos derivados, esta vez, del infame y pandémico coronavirus. En otras palabras, para las personas con la variante HLA-AS, el coronavirus causante del catarro funciona como una vacuna contra el coronavirus SARS-CoV-2. Las personas sin esa variante HLA-AS no pueden, por el contrario, ser “vacunadas” de forma natural contra el SARS-CoV-2 por los coronavirus que causan el catarro común. Están, por tanto, totalmente desprotegidas frente a este nuevo virus.

La vacunación natural realizada por el coronavirus del catarro parece ser la responsable de que las personas con la variante HLA-AS no desarrollen la enfermedad al ser infectadas por el coronavirus de la COVID-19. Aunque pueden resultar contagiadas, eliminan la

infección con gran rapidez y sin mostrar síntomas apreciables gracias a sus linfocitos T memoria contra el catarro.

Estos resultados nos ilustran, en mi opinión, varios aspectos importantes. Uno de ellos es que podemos ver ahora cómo los virus y otros microorganismos han actuado sobre nuestro genoma durante cientos de millones de años para conformar las variantes de los genes *HLA* que poseemos. Claramente, por culpa del coronavirus causante de la pandemia, aquellas personas con la variante HLA-AS tienen ahora una cierta ventaja de supervivencia y de reproducción frente a las que no la poseen. Esto ejercerá, aunque solo sea mínimo, un efecto sobre la distribución de la frecuencia de los genes *HLA* en la población humana, que se traducirá en un también pequeño efecto sobre nuestra evolución como especie. En realidad, nuestra evolución ha sido conformada por una miríada de pequeños efectos como el que acabamos de describir.

Otra lección importante que podemos derivar de estos estudios es que las vacunas contra la COVID-19 funcionan, ya que existen incluso vacunas naturales gracias a otros virus relacionados. Sin embargo, las vacunas, derivadas de solo una o unas pocas proteínas del coronavirus no funcionarán igual de bien en todas las personas. Funcionarán mejor en aquellas personas con variantes de los genes *HLA* capaces de presentar bien a los péptidos derivados de las proteínas de la vacuna, pero funcionarán menos bien en las personas con variantes en los genes *HLA* que no presenten bien esos péptidos a los linfocitos T. Esto, entre otras cosas, explica por qué la eficacia de una vacuna no es nunca el 100%, ni mucho menos, y siempre quedan personas que no son protegidas contra la enfermedad a pesar de haber sido vacunadas. Tal vez sus variantes de los genes *HLA* no son idóneas para presentar a los linfocitos T los péptidos derivados de las proteínas utilizadas en la vacuna y esta no es capaz de activarlos ni de convertirlos en linfocitos T memoria de forma eficaz.

Para terminar, estudios como este deben ser útiles para espolear la realización de investigaciones más avanzadas para diseñar vacunas cada vez más personalizadas que resulten eficaces en la misma o similar proporción para cada uno de nosotros. En esto, a pesar de la dificultad, también radica la lucha por la igualdad entre todos, y más cuando, en este caso, la igualdad puede implicar la diferencia entre la vida y la muerte.

Referencia

<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06331-x>



Las defensas y la hipótesis del mono tóxico

Jorge Laborda

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Castilla-la Mancha

Un aspecto de la evolución humana aún no completamente elucidado es por qué a los humanos nos gusta tanto ingerir etanol, o alcohol etílico. Una de las hipótesis más razonables es que nos gusta el alcohol porque este se produce por fermentación de los azúcares en las frutas maduras, de las que nuestros ancestros extraían buena parte de las calorías y nutrientes que necesitaban. Esta es la llamada “hipótesis del mono borracho”. La presencia de alcohol, que podía ser oído por su volatilidad, era garantía de que las frutas habían madurado y contenían un alto contenido en azúcares. El alcohol en sí mismo es también una fuente de energía, ya que proporciona siete calorías por gramo, en comparación con los azúcares, que proporcionan cuatro calorías por gramo.

La utilidad energética del alcohol es posible porque el alcohol es metabolizado; es, de hecho, oxidado a ácido acético, el mismo ácido que encontramos en el vinagre. El ácido acético formado a partir del alcohol puede ser incorporado a las grasas y almacenado así en forma de triglicéridos, que luego se emplean para obtener energía.

La manera en que el alcohol es transformado en ácido acético requiere de dos etapas de oxidación. La oxidación de una molécula suele acompañarse por la incorporación de nuevos átomos de oxígeno, o por la eliminación de átomos de hidrógeno. En la primera etapa de la oxidación del etanol esto es lo que sucede, se eliminan dos átomos de hidrógeno, lo que lo convierte en una nueva molécula, llamada acetaldehído. Esta transformación química es catalizada, como todo en la vida, por enzimas, en este caso por las enzimas llamadas alcohol deshidrogenasas, muy bien llamadas

de este modo puesto que deshidrogenan el alcohol, es decir, le roban dos átomos de hidrógeno, como hemos dicho.

El acetaldehído sufre otro proceso de oxidación, en este caso con la incorporación de un átomo de oxígeno, para transformarse en ácido acético. Es este el que ya puede ser almacenado en las grasas. La reacción de oxidación del acetaldehído en ácido acético es catalizada por el enzima aldehído deshidrogenasa.

Resulta que la imposibilidad química de convertir en una sola reacción de oxidación al alcohol en ácido acético es la responsable de los efectos perniciosos de la ingesta de etanol. La razón es que lo que daña al organismo es el acetaldehído, no el alcohol en sí mismo, ni tampoco el ácido acético. El acetaldehído es una molécula tóxica, reactiva, que puede unirse y modificar químicamente a una gran variedad de moléculas biológicas, y afectar de manera importante a su función. El acetaldehído puede incluso interferir con la síntesis o reparación del ADN, lo que puede causar cáncer. Esto es lo que explica por qué la ingesta de alcohol puede generarnos diversos tipos de tumores. El acetaldehído puede también afectar a la transmisión nerviosa y es el responsable de los efectos adictivos del alcohol en personas susceptibles. Como podemos ver, una adecuada velocidad de eliminación del acetaldehído y su rápida conversión en ácido acético es fundamental para minimizar los daños causados por la ingesta de alcohol.



Imagen de brgfx en Freepik.

Evolución antialcohólica

El recordatorio anterior viene a colación porque si el consumo de alcohol al ingerir fruta madura era generalizado en nuestros ancestros, esto generó una presión de selección sobre las variantes de los genes de la aldehído deshidrogenasa que produjeran enzimas más eficaces. En otras palabras, los individuos con mejores de estos enzimas serían favorecidos, al tener mayores probabilidades de supervivencia gracias a detoxificar el alcohol con rapidez y evitar sus efectos perniciosos, que pueden ser graves si uno vive saltando sobre las ramas de altos árboles y acaba borracho, siquiera un poco.

Lo anterior también sugiere que los individuos con mutaciones en el gen de la aldehído deshidrogenasa que la dejaran inactiva deberían hoy ser muy raros en la población humana. Estas mutaciones tendrían que haber sido eliminadas durante la evolución. Sin embargo, no es esto lo que sucede. Resulta que una mutación que inactiva el enzima es muy frecuente y se encuentra en más de quinientos millones de personas de descendencia asiática. ¿Por qué?

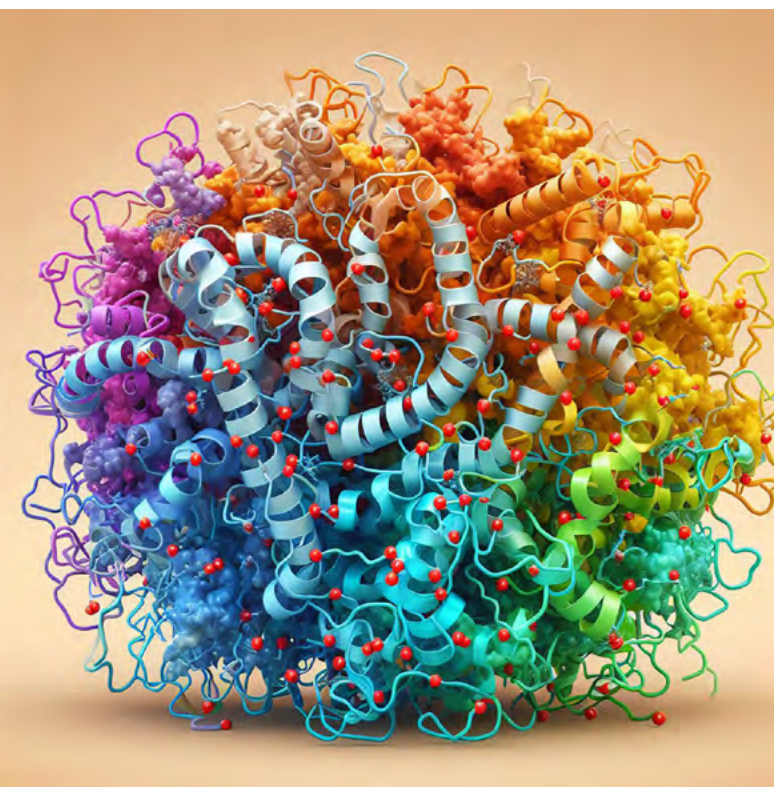
Además, la función de la aldehído deshidrogenasa también sugiere que solo las especies animales expuestas a la ingesta de alcohol, es decir, los animales frugívoros, tendrían genes para producir las enzimas aldehído deshidrogenasas. Las demás especies animales, al no ingerir alcohol, no tendrían necesidad de esos genes y estos no se encontrarían en su genoma.

De nuevo, esto no es tampoco cierto. Un rápido vistazo a bases de datos de secuencia de ADN nos revela que animales tan poco frugívoros como el cocodrilo de agua salada australiano, las ballenas azules o los peces cebras también contienen genes para la aldehído deshidrogenasa. Esto indica que, aunque en nuestra especie y en las especies de monos frugívoros, los genes de las aldehído deshidrogenasas participan en la detoxificación del acetaldehído, estos genes deben estar ejerciendo otras funciones de importancia en otras especies aunque, las pobres, sean abstemias forzosas. ¿Qué función podría ser esta?

Ya he comentado en algunas ocasiones al hablar del sistema inmunitario que nuestro querido organismo, que tanto amamos por su belleza y dulzura es, en realidad, un territorio altamente tóxico para los microorganismos. Desde el momento en que uno de ellos penetra en su interior, es atacado sin piedad –menos mal– por una variedad de mecanismos y sustancias encaminados a destruirlo. Estas sustancias deben ser manejadas con cuidado, o su peligrosidad podría hacernos un daño excesivo a nosotros mismos.

Se ha descubierto que una clase de sustancias tóxicas producidas para combatir las infecciones bacterianas son los aldehídos. No precisamente el acetaldehído, sino otros aldehídos producidos por oxidación de alcoholes orgánicos. Las principales células productoras de estas sustancias son los macrófagos, células fundamentales de las defensas innatas, las cuales, entre sus diversas funciones, desempeñan también un importantísimo papel en la lucha química contra los microorganismos. Los macrófagos que han detectado y se han comido algunas bacterias desencadenan una reacción llamada explosión respiratoria, en la que generan potentes sustancias oxidantes que atacan a las moléculas bacterianas y las destruyen. En esta reacción de oxidación se generan aldehídos tóxicos para las bacterias, pero que resultan también tóxicos para nosotros mismos. Las enzimas aldehído deshidrogenasas presentes en las diferentes especies, ingieran o no alcohol, son las encargadas de que los aldehídos no se acumulen en exceso y se detoxifiquen por oxidación.

Siendo esto así, aparece entonces otra presión de selección en sentido opuesto. Contar con genes de aldehído deshidrogenasas demasiado eficaces podría ser perjudicial, al detoxificar a los aldehídos naturales demasiado rápidamente e impedir que estas sustancias ejerzan su acción antibacteriana. En poblaciones ancestrales en las que por la dieta que podían ingerir en su entorno las frutas y el alcohol eran escasos, las variantes de aldehído deshidrogenasa menos eficaces, o



genes que funcionen menos intensamente y produzcan una menor cantidad de estas enzimas, serían beneficiosos, siempre, insisto, que no se ingiera alcohol.

Un numeroso grupo internacional de científicos, liderado por la Dra. Sarah Stanley, de la Universidad de California, ha explorado si la anterior posibilidad podría ser cierta, lo que explicaría por qué las variantes menos eficaces de la aldehído deshidrogenasa, o mutaciones que la inactivan, no habrían sido eliminadas por la evolución.

En primer lugar, los autores del estudio analizan si mutaciones en el gen de la aldehído deshidrogenasa 2, el más importante para detoxificar los aldehydos, están asociadas o no con las infecciones de tuberculosis. Como sabemos, la tuberculosis está causada por un bacilo que necesita ser combatido particularmente por la acción de los macrófagos. El estudio genético de miles de casos de tuberculosis en comparación con personas sanas indicó que una variante de la aldehído deshidrogenasa 2 menos eficaz protegía de esta enfermedad.

Los investigadores también analizan la cantidad de aldehído deshidrogenasa producida por los macrófagos durante el curso de una infección. En apoyo de la idea de que este enzima interfiere con la actividad tóxica de estas células, los investigadores comprueban que los macrófagos disminuyen la producción de aldehído deshidrogenasa cuando han detectado a las bacterias y desencadenan la lucha contra ellas. De esta manera, los macrófagos potencian su capacidad tóxica antibacteriana manteniendo altas concentraciones de aldehydos.

Pero, ¿es verdad que los aldehydos producidos por los macrófagos pueden matar a la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, causante de esta enfermedad? Los investigadores aíslan o sintetizan los aldehydos producidos por los macrófagos y exponen a las bacterias a ellos. En efecto, estas sustancias les resultan mortales. Por tanto, de nuevo, parece ser importante no eliminar demasiado deprisa a los aldehydos producidos por los macrófagos o, de otro modo, no tendrán tiempo de ejercer su efecto bactericida. Esto favorecería a los individuos con variantes menos eficaces de la aldehído deshidrogenasa 2, que estarían mejor protegidos, al menos contra ciertas infecciones.

Por último, para intentar conseguir una prueba más sólida aún en favor de su hipótesis, los autores generan ratones genéticamente modificados que carecen del gen de la aldehído deshidrogenasa 2. Con estos ratones, estudian si son más o menos susceptibles de lo normal a la infección por el bacilo causante de la tuberculosis. Lo que encuentran es que los ratones carentes del gen de la aldehído deshidrogenasa 2 están protegidos contra la infección por este bacilo, y también protegidos de la infección por otras especies bacterianas susceptibles a la acción de los aldehydos producidos por los macrófagos.

En resumen, este estudio ofrece una interesante explicación al hecho de que las variantes menos eficaces o inactivas de la aldehído deshidrogenasa pervivan todavía hoy en la especie humana y no hayan sido eliminadas de la población. También sugiere que la ingesta de alcohol, en cantidad siempre moderada, resulta que es verdad que desinfecta, aunque no por sus efectos directos, sino indirectamente al generarse acetaldehído tras ingerir alcohol pudo resultar beneficioso para controlar las infecciones en nuestros ancestros frugívoros, y añade otra razón, además de la dietética, a por qué nos gusta el alcohol a los humanos. Es la que yo llamo “hipótesis del mono tóxico”. Sin embargo, no vayamos a pensar que podemos curarnos de las infecciones bebiendo más alcohol. Esa patética excusa para beber no te ayudará, y te hará más mal que bien.

No obstante, como no puede ser de otro modo en esta ocasión, me despido con un brindis por la salud y la felicidad. Buena ciencia. Hasta pronto, Adiós.



Referencias

<https://doi.org/10.1101/2023.08.24.554661>

Este artículo está también disponible en el podcast del autor Quilo de Ciencia:

<https://cienciaes.com/quilociencia/2023/10/01/mono-borracho/>



María Montoya

Margarita del Val

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa

Elisa Crisci

North Carolina State University

Marcos Timón

AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Eva Martínez Cáceres

Hospital Germans Trias i Pujol

Margarita del Val (Directora de tesis doctoral)

María fue la primera estudiante de doctorado que tuve cuando volví de Alemania y me instalé en el ISCIII. María entró como becaria -con una beca intramural del

ISCIII-, y con ella mi grupo despegó. Íbamos mano-a-mano montando el grupo de investigación. Tuvimos que partir de cero, diseñando, poniendo a punto las técnicas, eligiendo y ubicando el mobiliario (fotografía 1).



Fotografía 1.



Fotografía 2.

María era una estudiante que disfrutaba mucho. Le gustaba mucho su trabajo y aprendía rápido. Además, se llevaba muy bien con los otros grupos. María siempre fue una persona independiente, activa, muy buena en relacionarse con los demás. Trabajaba muy bien. Estaba muy dedicada. ¡Vivía lejos, a 50 Km, en un pueblo de la Comunidad de Madrid llamado Campo Real en el que, por cierto, hay muchísimas aceitunas y muchas veces traía kilos de aceitunas al lab! Luego entraron otras dos personas.

Durante la tesis el trabajo se centró en el procesamiento y presentación antigénica de linfocitos CD8+T citotóxicos en infecciones virales (virus DNA). Después de la tesis, se quedó un poco en el grupo (unos meses), porque quiso seguir formándose, más en el mundo de inmunidad innata. Se fue a un grupo de investigación del Reino Unido centrado en investigaciones de inmunidad innata dentro de las infecciones virales, esta vez con virus RNA. Este grupo fue un gran contacto que hicimos gracias a ella, aunque no se materializaron las colaboraciones.

Durante su tesis, en aquel momento en el departamento, había otros grupos trabajando con el virus de la gripe. Y ella, respiró, se bañó, captó también de ese conocimiento, que luego le ha servido en otras fases de su carrera con el virus de la gripe, con el que trabaja desde hace unos años.

Actualmente, María es uno de los pilares de la plataforma de salud global, donde coordina el grupo de inmunidad e inflamación, uno de los nueve grupos de la Plataforma. Este grupo incluye, a su vez a 25 grupos de investigación.

María es una gran coordinadora. Es la coordinadora más activa y diversa. Genera, transmite y ejecuta ideas, pone a la gente de acuerdo. Lanza convocatorias y ha establecido muchas relaciones y colaboraciones, por ejemplo, con Sudamérica. Destaca su visión de las colaboraciones científicas.

Además, quiero destacar que tiene mucha visión de la pandemia y de los retos de salud global.



Marcos Timon (Etapa postdoctoral)

En el año 97, María llegó al Reino Unido, a trabajar en el Edward Jenner Institute for Vaccine Research, un centro recién creado y construido desde cero dirigido por Peter Beverley. María se unió al grupo de Inmunología Viral, liderado por Persephone (Seph) Borrow (fotografía 2), donde trabajó, principalmente, estudiando el papel de las células dendríticas en respuesta a infecciones virales. El “Jenner” estaba situado en Compton,

***María es una gran coordinadora.
Es la coordinadora más activa y diversa.
Genera, transmite y ejecuta ideas,
pone a la gente de acuerdo. Lanza
convocatorias y ha establecido muchas
relaciones y colaboraciones,
por ejemplo, con Sudamérica.
Destaca su visión de las
colaboraciones científicas.***

un pequeño y aburrido pueblo cerca de Oxford cuyo ritmo pausado impregnaba también al Instituto. El carácter expansivo de María se hizo notar muy pronto en el ambiente algo letárgico del centro. Aterrizar en un sitio que está empezando tiene algunas ventajas (equipos de última generación a estrenar, buena financiación, etc.) y también muchos inconvenientes. El principal problema del centro en aquellos momentos era que todos los grupos, incluido el de Seph, estaban aún en fase de reclutamiento de personal y por tanto necesitarían un tiempo para empezar a funcionar a pleno rendimiento. Por suerte, la gran capacidad de trabajo de María y su espíritu motivador contribuyeron en gran medida al despegue y posterior consolidación de su grupo.

“Last, but not least”, María se unió a la Spanish Armada que esta vez sí, conseguimos ganar la batalla y hacer que las celebraciones organizadas por los ingleses parecieran realmente fiestas.

Elisa Crisci (PhD Student supervised by María Montoya in her research group at CReSA, Barcelona)

Dr Montoya has been one of the most important mentors in my professional career: not just because she was the chair of my doctorate program, but also because she has been supporting me in so many ways up to date. During my PhD program she has always encouraged my professional development, giving me opportunities of training with different experts in other labs, of talks in conferences, and she powered the progression of my soft skills in different work environments. Dr Montoya cares about the “scientific life” of her team and all professionals around her, often helping people to find their journey and professional paths. She is a champion of women empowerment, and she has always fought disparities, prejudices, and mistreatments of everyone around her, including myself. She led with kindness, respect, thoughtfulness, passion, and that touch of ambition that had always pushed us to accomplish our endeavors. As a scientist she has always been a step forward the others about ideas, innovation, and breaking-through approaches. She has always been dedicated in transferring knowledge, skills, and experience to everyone that is in need of professional support, and she always takes care of the emotional status of her team prioritizing communication and resolution of problems and conflicts to have a harmonic and empowering environment: She has always created a big family and we often did several social activities outside the lab. I strongly believe that I have been very fortunate to have such an example of leadership, mentoring and supervision in my career and I have always tried to replicate that experience with my own lab team.

Eva Martínez Cáceres (Etapa JD SEI)

Es un placer poder coordinar la semblanza de María Montoya, una gran investigadora y mejor mujer, como se puede leer de los comentarios de Marga, Marcos y Elisa. Aunque habíamos coincidido alguna vez en Barcelona, fue la participación de ambas como parte de la Junta Directiva de la SEI la que nos ayudó a conocernos más. Por suerte, seguimos contando con ella en puestos destacados de nuestra Sociedad, donde actualmente lidera el nuevo Grupo Género y Diversidad de la SEI (GyDSEI). Gracias María!



Revisión del año 2023 de Immunology Club

Rafael Sirera

Universitat Politècnica de València

Gracias a la iniciativa de la actual Junta Directiva y especialmente del impulso de Jordi Cano Ochando, la SEI realiza una interesante labor de actualización científica mensual a través de sus Immunology Club. En este artículo suplementario de la revista tenéis una relación de los ocho Clubs que se celebraron en el año 2023.

La idea del Immunology Club surge como transformación moderna y online de los Journal Clubs. La primera referencia de un journal club en el campo de la medicina se atribuye al médico canadiense Sir William Osler, durante su estancia en la Universidad McGill de Montreal en 1875. Cada miembro de un grupo de colegas se suscribía a una revista médica y así tenían acceso a sus contenidos para poder compartirlos y revisar los artículos de su interés de forma colaborativa y crítica. Otro destacado médico, Tinsley Harrison, el famoso creador de los Principios de Medicina Interna de Harrison, organizó un journal club en su casa que se celebraba dos veces al mes, donde un miembro del grupo presentaba un trabajo de investigación y los demás lo criticaban. Después de más de 140 años desde la primera evidencia de su existencia, sigue siendo uno de los medios principales para que los profesionales de la medicina y la ciencia se mantengan al día en la literatura más reciente, fomenten su sentido crítico y preparen exposiciones orales a colegas. Además, esta

forma de educación científica se ha generalizado en la formación de posgrado y especialista y ha evolucionado en propósito, formato, organización y métodos de enseñanza. En términos generales, se presenta el artículo elegido de manera sistemática, discutiendo el diseño, los objetivos, los métodos y las conclusiones del estudio.

En definitiva es una forma más de formación continuada, un claro objetivo de la SEI con sus socios a corto plazo. En este sentido, con la llegada de Internet, los foros y las redes sociales, algunos clubes científicos han pasado del formato tradicional a una discusión en línea, abriendo el paso a la denominada Educación Médica Gratuita en Línea (FOAM). En nuestro caso, con una periodicidad mensual se invitan a destacados investigadores que, o bien nos presentan un trabajo original recientemente publicado, o nos hacen una exposición del estado del arte de su campo de trabajo.

En conclusión, los journal clubs son una gran tradición en la formación científica y médica y continúan siendo un valioso recurso educativo para juniors y seniors. Mejoran la evaluación crítica de la literatura por parte de los residentes, doctorando y de todos los estudiantes en formación. En su diseño es muy importante plantearse bien la metas a conseguir y dar una participación activa a los estudiantes.

OBJETIVOS y VENTAJAS más comunes de los JOURNAL CLUB

- Mejorar las habilidades de evaluación crítica
- Manténgase al tanto de la literatura actual
- Traducir la investigación a la práctica clínica
- Trabajar en un proyecto común de alumnos y profesores
- Promover el contacto social
- Proporcionar educación médica continua
- Mejorar el conocimiento de la bioestadística y el diseño de investigaciones
- Independencia en la interpretación científica

DESAFÍOS de los JOURNAL CLUB on line en su camino hacia el éxito

- Diseño atractivo que invite a la asistencia
- Posibilidad de que el personal en formación elija el artículo
- Asistencia no obligatoria
- Baja asistencia de participantes
- Corta longevidad del club
- Incierta satisfacción con la experiencia educativa
- Incierto impacto educativo
- Desarrollo de medidas para medir el impacto
- Desarrollo de medidas para evaluar el aprovechamiento





Immunology Club



VIRUS ONCOLÍTICOS: CREANDO EL FUTURO DE VACUNAS PERSONALIZADAS CONTRA EL CÁNCER

Ponente invitada: **Sara Cuadrado-Castaño**

Enero 2023, XIX sesión del Immunology Club

La Dra. Cuadrado-Castaño es Licenciada en Biología (2005) and Licenciada en Bioquímica (2012) por la Universidad de Salamanca. En 2007, fue aceptada en el programa de Oncología y Biología Molecular del Cáncer en el CIC-IBMC (Salamanca) donde tuvo como mentor al Dr. Eugenio Santos, conocido por el descubrimiento y caracterización del primer oncogen humano. Sara realizó sus estudios de doctorado en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la USAL en el laboratorio del Catedrático de Bioquímica Dr. Enrique Villar Ledesma. Su trabajo en el Desarrollo del Virus Oncolítico rNDV-B1/Fas recibió el reconocimiento del Ministerio de Educación y Ciencia otorgándole el premio Arquímedes para Jóvenes Investigadores en la división de Biomedicina. En septiembre del 2012 comenzó a trabajar como postdoc en el diseño y desarrollo de terapias con virus oncolíticos en el Monte Sinaí de Nueva York. Actualmente reside en Nueva York donde desarrolla sus investigaciones como Profesor Asistente de Doctor en el campo de Desarrollo de Virus Oncolíticos y terapias

contra el Cáncer en el laboratorio de Dr. Adolfo García-Sastre.

El desarrollo de viroterapias contra el cáncer está ganando atención, con múltiples ensayos clínicos en humanos a nivel mundial. Oncorine® (2005; China) IMLYGIC™ (2015 T-Vec: USA) y DELYTAC (2019; Japan) son, hasta la fecha, las tres plataformas víricas aprobadas en humanos para el tratamiento de cáncer de esófago, melanoma y glioblastoma, respectivamente. El uso de virus oncológicos ofrece la posibilidad de eliminar específicamente células tumorales y facilitando, a la vez, la formación de memoria inmunológica antitumoral *in situ*. La capacidad de generar virus terapéuticos *a la carta*, a través de la inserción de modificaciones genéticas, abre la oportunidad al diseño de terapias antitumorales avanzadas, con virus capaces de expresar inmunomoduladores en el tumor. En este immunology club, discutiremos el potencial terapéutico y espectro de aplicación de paramyxovirus aviares o APMVs con potencial oncológico.

Referencias

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35937459/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36418317/>





ESTRATEGIAS QUE UTILIZAN LOS PATÓGENOS PARA EVITAR O ANTAGONIZAR ESTA RESPUESTA DEL HUÉSPED

Ponente invitado: **Mirco Schmolke**

Febrero 2023, XX sesión del Immunology Club

El Dr. Mirco Schmolke estudió biología con especialización en zoología y microbiología en la Universidad de Münster (Alemania). Realizó su tesis doctoral en el Instituto Robert Koch de Berlín sobre anticuerpos neutralizantes contra la gp41 del VIH. En el Centro de Biología Molecular de la Inflamación de la Universidad de Münster realizó un primer postdoctorado sobre las respuestas inflamatorias del huésped frente al virus de la gripe A H5N1. Para un segundo postdoctorado se trasladó al laboratorio de Adolfo García-Sastre en Nueva York para estudiar diversos aspectos de la patología molecular del virus de la gripe A con especial atención a los virus zoonóticos H5 y H7. Desde 2014 está en la Universidad de Ginebra, Suiza, dirigiendo un grupo de investigación interesado en la interacción virus-huésped a nivel molecular, celular y de organismo. Desde 2020 es profesor asociado en el departamento de Microbiología y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ginebra.

El doctor Schmolke nos hablará de sus trabajos sobre el virus de la gripe aviar con especial interés en: Anti-inflammatory action of influenza A virus PB1-F2 in H5N1 infected myeloid cells. En particular, el Dr. Schmolke nos hablará sobre una pequeña proteína accesoria (PB1-F2) de los virus de la gripe A H5N1 y H3N2 (IAV) que inhibe la muerte celular de los macrófagos humanos infectados. La infección de macrófagos con un mutante deficiente en PB1-F2 de un IAV dio lugar a mayores niveles de activación de la caspasa-1, escisión de la gasdermina D y liberación de LDH e IL-1 β . Mecánicamente, PB1-F2 limita la transición de NLRP3 de su confirmación auto-reprimida y cerrada a su estado activo. En consecuencia, disminuye la interacción de una quinasa de licencia NEK7 recientemente identificada con NLRP3, que es necesaria para iniciar el ensamblaje del inflammasoma. En resumen, el Dr. Schmolke nos hablará de las estrategias que utilizan los patógenos para evitar o antagonizar esta respuesta del huésped.



IMMUNOLOGIC, MOLECULAR, AND CLINICAL PROFILE OF PATIENTS WITH INBORN AND ACQUIRED ERRORS OF IMMUNITY

Ponente invitada: **Kathleen Sullivan**

Marzo 2023, XXI sesión del Immunology Club

La Dra. Sullivan se formó en la UCSF y el Johns Hopkins y trabaja en el Hospital Infantil de Filadelfia desde 1993. Es jefa de la División de Inmunología Alérgica y supervisa una de las mayores clínicas norteamericanas de errores innatos de la inmunidad. Fue presidenta de la Sociedad de Inmunología Clínica y ha formado parte de la Junta Directiva y del Comité de Inmunología Básica

y Clínica de la "American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)". En la actualidad, la Dra. Sullivan preside USIDNET, el registro norteamericano de pacientes con inmunodeficiencias primarias, y fue presidenta del comité de errores innatos de inmunidad de la IUIS. Sus investigaciones se centran en la comprensión de la inflamación y el mecanismo de regulación de la expre-



sión génica en las enfermedades inflamatorias. En particular, sus estudios se centran en pacientes con síndrome de DiGeorge/síndrome de delección del cromosoma 22q11.2, variables relacionadas con los resultados de pacientes con inmunodeficiencias primarias y el desarrollo de métodos de diagnóstico mediante tecnologías avanzadas.

Kathleen Sullivan, coincidiendo con el establecimiento GISEI ([Grupo de Inmunodeficiencias de la SEI](#))

nos hablará de sus trabajos sobre inmunodeficiencias. Sus aproximaciones pretenden ampliar los conocimientos clínicos actuales y subrayan la necesidad de estudios inmunológicos y enfoques multidisciplinarios para pacientes con errores innatos de la inmunidad. Dadas las limitaciones de la base de ciertas pruebas, estas recomendaciones multidisciplinarias representan declaraciones de consenso de buenas prácticas para este campo en evolución.



OXIDATIVE PHOSPHORYLATION SELECTIVELY ORCHESTRATES TISSUE MACROPHAGE HOMEOSTASIS

Ponente invitada: **Stefanie K. Wculek**

Abril 2023, XXII sesión del Immunology Club

La Dra. Wculek nació en Austria y estudió Biología Molecular en la Universidad de Viena, con estancias de investigación en Austria, Canadá y España. Realizó su tesis de máster sobre los mecanismos de la inflamación cutánea en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Posteriormente, Stefanie se trasladó a Londres para trabajar sobre el papel de los neutrófilos en el cáncer en el London Research Institute de Cancer Research UK y obtuvo su doctorado en la University College London en 2016. Durante su trabajo postdoctoral en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) de Madrid, Stefanie se especializó en la biología y el metabolismo de las células inmunitarias innatas en la homeostasis y en enfermedades crónicas. Desarrolló una eficaz inmunoterapia preclínica contra el cáncer basada en un subconjunto de células dendríticas. Además, Stefanie descubrió que las diferencias metabólicas de los macrófagos tisulares dependen de su órgano de residencia, lo que conduce a vulnerabilidades terapéuticamente explotables de esas células. En general, su trabajo estableció la sorprendente diversidad de funciones y dependencias de las poblaciones de células dendríticas y macrófagos in vivo en enfermedades

inflamatorias no infecciosas. En febrero de 2023, Stefanie se unió al IRB Barcelona como jefa de grupo para dirigir el laboratorio de Biología Inmune Innata.

Los macrófagos anti-inflamatorios están asociados a la fosforilación oxidativa (OXPHOS), mientras que los macrófagos pro-inflamatorios dependen de la glucólisis. Sin embargo, se desconocen las necesidades metabólicas de los macrófagos en los tejidos (TMF). En su trabajo, la Dra. Wculek identificó la OXPHOS como el proceso que discrimina entre los TMF de diferentes órganos en homeostasis tanto en humanos como en ratones. La alteración de la OXPHOS en los TMF mediante la delección de Tfam afectó de forma diferencial a las poblaciones de TMF. La supresión de la Tfam dio lugar a una reducción de los macrófagos alveolares debido a un aumento del contenido de colesterol y del estrés celular, causando la detención del ciclo celular in vivo. En la obesidad, la depleción de Tfam eliminó selectivamente los macrófagos pro-inflamatorios del tejido adiposo blanco, previniendo así la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática. Por lo tanto, la OXPHOS, distingue a las poblaciones de TMF lo que podría proporcionar una herramienta terapéutica selectiva.

Referencias

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36738738/>





THE EN-TE_x RESOURCE OF MULTI-TISSUE PERSONAL EPIGENOMES & VARIANT-IMPACT MODELS

Ponente invitada: **Beatrice Borsari**

Junio 2023, XXIII sesión del Immunology Club

La Dra. Beatrice Borsari se doctoró en Biomedicina en el Centro de Regulación Genómica bajo la supervisión del Prof. Roderic Guigó. Beatrice ha participado en varios proyectos de consorcios internacionales como ENCODE, FANTOM y EN-TE_x. En la actualidad es postdoctoral en el laboratorio del profesor Mark Gerstein en la Universidad de Yale, donde también participa en consorcios a gran escala como IGVF y GTEx. Sus intereses se centran en el análisis de datos de genómica funcional, cromatina y epigenética, así como estudios de cartografía GWAS/Q.

La Dra. Borsari nos hablará de su trabajo sobre cómo las variantes genéticas afectan a los fenotipos moleculares recientemente publicado en la revista "Cell":

- El trabajo presenta la plataforma EN-Tex, que

incluye 1.635 conjuntos de datos de genómica funcional asignados a 4 genomas personales (~30 tejidos × ~15 ensayos).

- El estudio ha generado el catálogo más completo de actividad alelo-específica, decorando elementos reguladores como los ENCODE cCREs.
- Los autores del trabajo han desarrollado un modelo de bosque aleatorio para transferir eQTLs conocidos a tejidos difíciles de perfilar (por ejemplo, piel → corazón).
- Finalmente, el trabajo científico ha desarrollado un modelo transformador para predecir la actividad genómica alelo-específica basada en el contexto local de la secuencia de ADN.

Referencias

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37001506/>



TRANSITIONAL DENDRITIC CELLS ARE DISTINCT FROM CONVENTIONAL DC2 PRECURSORS AND MEDIATE PROINFLAMMATORY ANTIVIRAL RESPONSES

Ponente invitada: **Juliana Idoaga**

Septiembre 2023, XXIV sesión del Immunology Club

La Dra. Juliana Idoaga es profesora del Departamento de Microbiología e Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, donde estudia la biología básica de las células dendríticas y sus aplicaciones terapéuticas. La Dra. Idoaga es licenciada en Biología e Inmunología por la Universidad de Buenos Aires (Argentina). Posteriormente completó su

doctorado en Inmunología y Ciencias Biomédicas en la Universidad Nacional Autónoma de México. Realizó su formación postdoctoral en el laboratorio de Fisiología Celular e Inmunología de la Universidad Rockefeller bajo la tutoría del Premio Nobel Dr. Ralph Steinman. En 2014 se incorporó a la Universidad Stanford. Los intereses de investigación del Dr. Idoaga se han extendido



a la localización de tejidos de subconjuntos de células dendríticas, su función y el desarrollo de vacunas y terapias dirigidas a células dendríticas.

La Dra. Idogaya nos hablará de su trabajo sobre un nuevo tipo de célula dendrítica implicada en infecciones víricas recientemente publicado en la revista "Nature Immunology". La Dra. Idogaya nos explicará como los enfoques de alta dimensionalidad han revelado la heterogeneidad entre las células dendríticas (DC), incluida una población de DC transicionales (tDC) en ratones y humanos. Sin embargo, el origen y la relación de las tDC con otros subconjuntos de DC no están claros. La Dra. Idogaya recientemente ha demostrado que las tDC son distintas de otras DC y de los precursores de DC convencionales (pre-cDC). En el trabajo que nos presentara,

su laboratorio ha demostrado que las tDC se originan a partir de progenitores de médula ósea compartidos con las DC plasmacitoides (pDC). En la periferia, las tDCs contribuyen al pool de DCs ESAM+ tipo 2 (DC2), y que estas DC2 tienen características de desarrollo relacionadas con las pDCs. A diferencia de las pre-cDC, las tDC tienen menos recambio, capturan antígeno, responden a estímulos y activan células T naive específicas de antígeno, todas ellas características de las DCs diferenciadas. A diferencia de las pDC, la detección viral por parte de las tDC provoca la secreción de IL-1 β y una patología inmunitaria mortal en un modelo murino de coronavirus. Los hallazgos de la Dra. Idogaya sugieren que las tDC son un subconjunto distinto relacionado con las pDC y DC2 con una función proinflamatoria única durante las infecciones víricas.

Referencias

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414907/>



GENETICS IN ANTIBODY DEFICIENCY: WHAT HAVE WE LEARNED

Ponente invitada: **Charlotte Cunningham-Rundles**

Octubre 2023, XXV sesión del Immunology Club

La doctora Cunningham-Rundles es catedrática de Medicina, Pediatría e Inmunología en el Mount Sinai Medical Center, así como Codirectora del Programa de formación de becarios en Alergia e Inmunología. Internista de formación, se doctoró en Inmunología especializándose en el área de las inmunodeficiencias primarias.

Su trabajo ha abarcado tanto la atención clínica a estos pacientes como el desarrollo de líneas de investigación básica centradas principalmente en los defectos del linfocito B responsables de inmunodeficiencias

humorales. Es una de las fundadoras de USIDNET, el consorcio de investigación de la Immune Deficiency Foundation apoyado por el National Institute of Health (NIH). Charlotte fundó la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Monte Sinaí, un servicio de referencia para bebés, niños y adultos con inmunodeficiencias primarias, donde los pacientes son remitidos desde cualquier estado de los Estados Unidos y de otros países. En su presentación, la Dra. Cunningham-Rundles realizará una actualización del panorama genético actual de la inmunodeficiencia común variable.

Referencias

Sanchez DA. Front Immunol. 2023 PMID: 37711607

Lee ASE. Clin Immunol. 2023 PMID: 37690615.

Garcia-Carmona Y. Clin Immunol. 2023. PMID: 37422057





ORTHOGONAL CYTOKINE ENGINEERING ENABLES NOVEL SYNTHETIC EFFECTOR STATES ESCAPING CANONICAL EXHAUSTION IN TUMOR-REJECTING CD8+ T CELLS

Ponente invitada: **Jesus Corria-Osorio**

Noviembre 2023, XXVI sesión del Immunology Club

El Dr. Corria-Osorio estudio Medicina en la Facultad de Medicina de Santiago de Cuba (2001-2007) y luego realizo dos años de formación en medicina general e interna (2007-2009) en la Facultad de Medicina de Granma. Posteriormente, continuó su formación médica, orientada hacia la inmunología clínica en el Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina de La Habana para a (2009-2013). Paralelamente, Jesús se formó como investigador médico asociado en el Departamento de Biología de Sistemas del Centro de Inmunología Molecular (CIM) de La Habana, bajo la supervisión del Dr. Kalet León (2007-2013).

Jesús se incorporó a la Universidad de Lausana en 2015, donde realizó sus estudios de doctorado en cáncer e inmunología en el campo de la ingeniería de células T, bajo la supervisión del Pr George Coukos. En la

actualidad, Jesús es investigador Principal en el Grupo de Ingeniería de Sistemas de Células T "Hi_TIDE". Su equipo se centra en el uso de enfoques de biología de sistemas para estudiar los estados moleculares de las células T asociados con la desregulación o el ataque inmunitario tras la terapia celular.

En su estudio, se diseñaron células T CD8+ con dos citocinas ortogonales para su transferencia adoptiva a ratones con tumores sólidos. Estas células adquirieron un nuevo estado efector evitando el agotamiento TOX+ y mostraban funciones efectoras antitumorales mejoradas. TOX es un regulador transcripcional y epigenético que controla el agotamiento de las células T (<https://www.nature.com/articles/s41577-019-0193-9>), por lo que la reprogramación de células T CD8+ mediante TOX tiene un gran interés en terapias anti-tumorales.

Referencias

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37081150/>



Linfocitos B instruidos por bacterias potencian la capacidad citotóxica de linfocitos T CD8 naïve

Raquel García Ferreras

Centro Nacional de Biotecnología

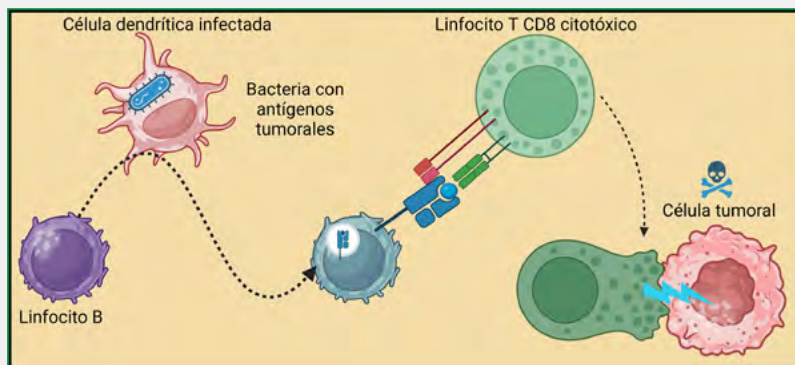


RESUMEN

Los linfocitos B desempeñan un papel bien conocido en la respuesta inmunitaria adaptativa, tanto a nivel humoral mediante la producción de anticuerpos y citoquinas como durante la activación de los linfocitos T CD4. Sin embargo, su capacidad para capturar, procesar y activar linfocitos T CD8 naïve mediante presentación cruzada (“cross-presentation”) es un campo en que los mecanismos moleculares que regulan dicha capacidad no están definidos. De forma previa, se sabía que las células B son capaces de incrementar las respuestas citotóxicas de linfocitos T CD8 durante la infección. En

contactos con células dendríticas infectadas, siendo la transfagocitosis pues la vía preferida. Estos linfocitos B así instruidos procesan los componentes bacterianos mediante autofagia y presentan los antígenos producidos a linfocitos T CD8, que van a mejorar su capacidad citotóxica y por tanto su actividad para eliminar células diana. Para entender los mecanismos moleculares que regulan estos procesos los autores han utilizado diferentes modelos de ratón y cepas bacterianas derivadas de *L monocytogenes*, determinando mediante citometría de flujo y microscopía confocal la capacidad de presentación

antigénica de los linfocitos B y la proliferación de los linfocitos T CD8. La transfagocitosis de dichas bacterias conlleva el uso de autofagia y esto ocurre mediante el aumento en la expresión de moléculas co-estimuladoras y del MHC-I y es dependiente de la autofagia no clásica. Las células CD8 citotóxicas entrenadas por



este trabajo recientemente publicado en EMBO Reports con Raquel García-Ferreras como primera autora, del laboratorio del Dr. Esteban Veiga en el Centro Nacional de biotecnología (CNB, Madrid), se demuestra cómo los linfocitos B capturan bacterias vía endocitosis a través de

los linfocitos B son así más efectivas en el reconocimiento de células tumorales que expresan antígenos específicos. Este trabajo postula el empleo de bacterias como una novedosa y prometedora herramienta para la inmunoterapia frente al cáncer.

Cita

García-Ferreras R, Osuna-Pérez J, Ramírez-Santiago G, Méndez-Pérez A, Acosta-Moreno AM, Del Campo L, Gómez-Sánchez MJ, Iborra M, Herrero-Fernández B, González-Granado JM, Sánchez-Madrid F, Carrasco YR, Boya P, Martínez-Martín N, Veiga E. Bacteria-instructed B cells cross-prime naïve CD8+ T cells triggering effective cytotoxic responses. EMBO Rep. 2023 Jul 5;24(7):e56131. doi: 10.15252/embr.202256131. Epub 2023 May 15. PMID: 37184882; PMCID: PMC10328081.

¿De dónde surgió la primera idea del trabajo?

Los trabajos anteriores del grupo indicaban que el contacto previo con bacterias podía servir para instruir a células inmunes para que enseñaran a otras para actuar contra tumores. Yo quise hacer cosas distintas, y me puse a estudiar sobre el tema. Encontré referencias de dos grupos de investigación independientes que hablaban del uso de autofagia no canónica o no clásica para presentación antigénica.

¿Cuál fue el resultado de tu búsqueda?

Al estudiar en nuestro sistema la autofagia, demostramos que la activación del proceso es imprescindible para que los linfocitos B realicen presentación cruzada (crosspresentation) a los linfocitos T CD8.

Se necesita contacto entre la DC infectada y el linfocito B, pero el BCR es dispensable para la captura de bacterias desde una célula dendrítica infectada. Usamos modelos de interacción BCR-dependientes basados en decorar las DC con HEL (Lisozima) y linfocitos B de ratones transgénicos MD4 cuyo BCR reconoce HEL. Aunque a tiempos cortos la activación del BCR induce una mayor captura de bacterias, a tiempos más largos no observamos diferencias entre la activación o no del BCR.

¿Cuál crees que es el mayor reto al que debe enfrentarse la continuación de este trabajo?

Lo siguiente que necesitamos es entender mejor cuáles son los mecanismos moleculares que regulan la instrucción de las bacterias a los linfocitos B, para de esta forma

Se necesita contacto entre la DC infectada y el linfocito B, pero el BCR es dispensable para la captura de bacterias desde una célula dendrítica infectada. Usamos modelos de interacción BCR-dependientes basados en decorar las DC con HEL (Lisozima) y linfocitos B de ratones transgénicos MD4 cuyo BCR reconoce HEL

¿Y después...?

Encontramos que la eliminación de bacterias dependía de MHC de clase I; usamos un ratón deficiente en Atg16L, mutantes para listerolisina, y observamos que eran defectivos para la autofagia, y para la presentación antigénica. El ratón deficiente en AGT16L inducible por tamoxifeno fue providencial. Nos ayudó mucho aquí el grupo de la Dra. Nuria Martín, del CBMSO (Madrid).

El uso de inhibidores de dinamina 2, como dynasore fue fundamental para determinar que el proceso de captura bacteriana mimetiza el proceso de endocitosis.

¿Cuál es el concepto mecanístico que pondrías de manifiesto aquí?

conseguir replicar esas señales y aprovecharlo como terapia frente al cáncer, sin necesidad de emplear bacterias.

¿El futuro?

Conseguir que tengamos un elemento no patógeno que pueda hacer de vehículo para presentar a un CD8 citotóxico que favorezca la eliminación de tumores, sin duda. Para ello, queremos seguir colaborando con grupos expertos en bioinformática, que nos faciliten la búsqueda de potenciales antígenos tumorales mediante IA. Para ello, contamos con colaboradores expertos, como el grupo del Dr. Carlos Oscar Solorzano, en el CNB y de la Dra. Arrate Muñoz Barrutia de la Universidad Carlos III de Madrid.

Recorrido y logística de una Investigadora por el doctorado

Cuéntanos tu experiencia completa durante la tesis doctoral

Estoy orgullosa de mi trabajo, porque contamos los experimentos realizados y los datos obtenidos tal como han ido realizándose y obteniéndose, sin asustarnos por comunicar los pormenores. Incluso, hablando de resultados negativos, porque también dirigen hacia el conocimiento de los mecanismos funcionales que rigen los procesos que hemos analizado.

He tenido mucho apoyo de mi director de tesis para esto, el Dr. Esteban Veiga, que es muy entusiasta siempre y nos deja mucha libertad. Aunque es verdad que, a veces, he sentido que necesitaba más supervisión. Sin embargo, esto me ha hecho madurar y esforzarme por entender qué pasaba y buscar soluciones por mí misma.

Sin controles, no hay resultados. La tesis doctoral es una formación muy relevante para nosotros, los nuevos graduados. Es un ensayo y error, en muchas ocasiones, y a veces no “sale” lo que esperas. Pero cuando obtienes un resultado fiable, es de lo más bonito que te puede pasar.

Estudiar, leer, generar hipótesis y poder demostrarlas (o no) es el motor que ha movido mi tesis doctoral, y constituyen los eventos que he visto sucederse a lo largo de este periodo. La Raquel licenciada y la Raquel doctorada tienen como diferencia el haber aprendido a funcionar con el método científico de forma práctica. Esto no lo tenía al acabar la carrera o el máster.

Los problemas....

Problemas siempre hay. En mi caso, como en el de muchos compañeros, fue la pandemia el fundamental. Es verdad que un momento de crisis puede ser también una oportunidad, y en mi caso sirvió para poder centrarme mucho en leer y pensar sobre cómo acercarme experimentalmente al problema que quería resolver.

¿Qué se nos queda en el tintero?

Hay tantas preguntas...creo que es importante el haber demostrado que los linfocitos B tienen un papel más allá de las respuestas humorales, pero queda mucho por saber. ¿Hay más moléculas implicadas? ¿Otros orgánulos celulares? Creo que queda mucho por estudiar.

¿Qué quieres hacer en un futuro próximo?

Creo que es importante humanizar la investigación, porque a veces es muy complicada. Es muy bonita y a la vez muy competitiva. La productividad es obligatoria, y esto hace que se enfrente la calidad al tiempo de que dispones. Quisiera hacer que la competencia se combine más con la colaboración.

Para ello, quiero transmitir estos conceptos a otros niveles de enseñanza, previos a la universidad; por ahora estoy dedicando tiempo a la enseñanza de Formación Profesional, en auxiliares de enfermería y para laboratorio. Quiero crear vocaciones. También en Bachillerato. Es muy importante, y lo es desde los primeros pasos.

Highlights del doctorado

En el último año salen los experimentos a la primera.

El camino es muy gratificante.

Tu tesis y tu proyecto son parte de ti.

¡¡No te quedes sin vacaciones!!

Desconectar también es importante.

Siempre hay una segunda parte.

Consejos para directores

Enseñar la resiliencia debe ser algo innato en los directores de tesis.

Dar mucha libertad a los estudiantes.

Guiar a los estudiantes aunque tengan mucha libertad.

El uso de un anticuerpo biespecífico neutralizante frente a SARS-CoV-2 y dirigido hacia DNGR-1 potencia la respuesta de las células T citotóxicas, mediante su acción a través de células dendríticas c1, protegiendo eficazmente frente a la infección



Patricia Pérez



Rodrigo Lázaro

Rodrigo Lázaro Gorines¹, Patricia Pérez Ramírez²,
Ignacio Heras Murillo³, Irene Adán Barrientos³

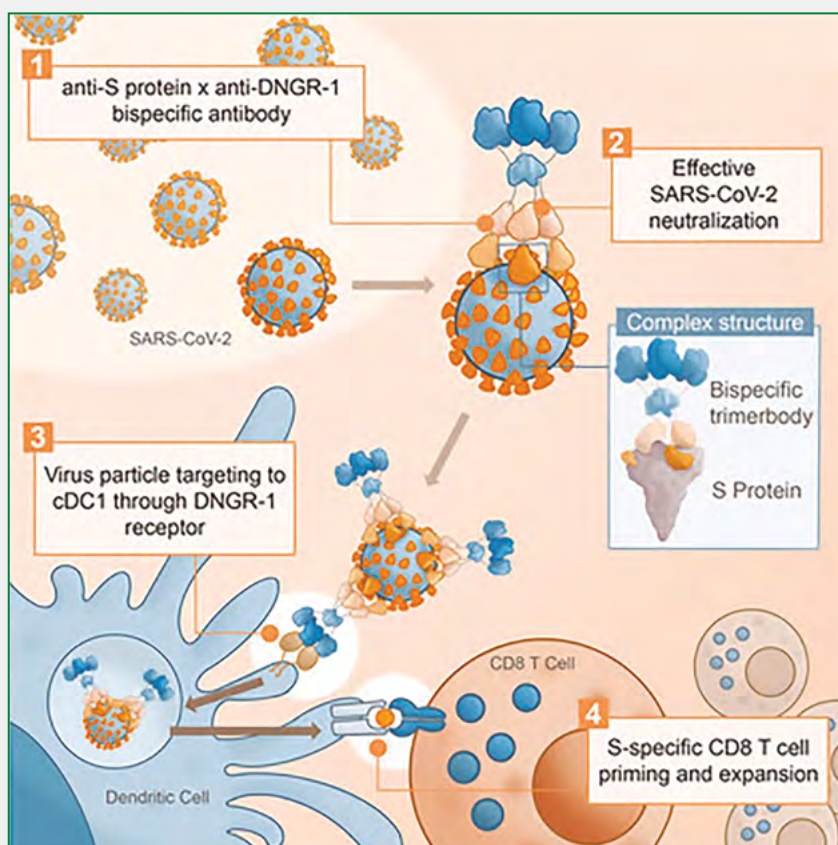
¹Unidad de Investigación Clínica en Inmunoterapia del Cáncer del Hospital 12 de Octubre-Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, ²Centro Nacional de Biotecnología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, ³Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid

RESUMEN

En este trabajo, recientemente publicado en la prestigiosa revista *Advanced Science* (Adv Sci; Weinheim, Baden-Württemberg, Germany), se ha diseñado y estudiado a nivel preclínico un anticuerpo biespecífico neutralizante (nAbs) frente al virus SARS-CoV-2 y diri-

gido específicamente a un receptor de células dendríticas convencionales de tipo 1 (cDC1s) para estimular específicamente la respuesta de linfocitos T citotóxicos.

El trabajo surge de la colaboración de un consorcio muy amplio de grupos de investiga-



ción expertos en distintas áreas de la inmunología, biología celular, virología, biología estructural, química de proteínas y partículas, que han logrado generar un anticuerpo trimérico biespecífico, TN^TDNGR-1. TN^T se corresponde con las siglas en inglés para anticuerpo neutralizante en tándem trimérico, mientras que DNGR-1 es la molécula inmuno-reguladora “*dendritic cell natural killer group receptor-1*”, también conocida como CLEC9A. TN^TDNGR-1 presenta una gran avidéz frente a la región RBD (“*receptor binding domain*”) del virus SARS-CoV-2 y también frente al receptor DNGR-1, una lectina tipo C expresada por cDC1s. Se trata, además de una colaboración público-privada, con la participación de una compañía de biotecnología española, otorgando valor añadido al trabajo de investigación, por su potencial traslación a la clínica a corto o medio plazo.

Mediante el uso de técnicas de crio-microscopía electrónica se ha comprobado que la estructura TN^T, *backbone* de TN^TDNGR-1, permite la unión simultánea a sus seis epítomos en la proteína S (del inglés *spike*) del SARS-CoV-2, dos por cada RBD, dotándola de una interacción neutralizante de alta afinidad frente al virus. Además, el reconocimiento simultáneo de la molécula DNGR-1 permite dirigir los viriones neutralizados (“capturados”) a las cDC1s, amplificando su capacidad de presentación cruzada de antígenos virales

a linfocitos T CD8 citotóxicos, promoviendo su selección y expansión clonal.

Los autores han comprobado que la administración terapéutica de TN^TDNGR-1, protege a ratones humanizados K18-hACE2 de una infección letal por SARS-CoV-2, y que esta protección no se produce si se usa el anticuerpo mono-específico neutralizante TN^T. El anticuerpo biespecífico TN^TDNGR-1 estimula las respuestas polifuncionales de linfocitos T CD8 citotóxicos frente a la proteína S, y potencia la inmunidad humoral específica frente al virus. Estos resultados, pueden tener gran relevancia en el área de las terapias antivirales, y demuestran que las interacciones entre células inmunitarias y los anticuerpos neutralizantes juegan un papel primordial en la actividad y eficacia de estos últimos para promover el control de la infección. Además, son una prueba de concepto muy importante para apoyar el potencial terapéutico de nuevas estrategias basadas en anticuerpos libres de región Fc. Finalmente, la estrategia utilizada en este trabajo podría utilizarse potencialmente para proporcionar protección inmediata y a largo plazo frente al SARS-CoV-2, así como en el contexto de otras infecciones virales agudas y crónicas, mediante el diseño y construcción de moléculas estructuralmente similares que presenten especificidad frente a otros patógenos.

Cita

Lázaro-Gorines R, Pérez P, Heras-Murillo I, Adán-Barrientos I, Albericio G, Astorgano D, Flores S, Luczkowiak J, Labiod N, Harwood SL, Segura-Tudela A, Rubio-Pérez L, Nugraha Y, Shang X, Li Y, Alfonso C, Adipietro KA, Abeyawardhane DL, Navarro R, Compte M, Yu W, MacKerell AD Jr, Sanz L, Weber DJ, Blanco FJ, Esteban M, Pozharski E, Godoy-Ruiz R, Muñoz IG, Delgado R, Sancho D, García-Arriaza J, Álvarez-Vallina L. Dendritic Cell-Mediated Cross-Priming by a Bispecific Neutralizing Antibody Boosts Cytotoxic T Cell Responses and Protects Mice against SARS-CoV-2. *Adv Sci (Weinh)*. 2023 Dec;10(34):e2304818. doi: 10.1002/adv.202304818. PMID: 37863812.

¿De dónde surgió la primera idea del trabajo?

Rodrigo La idea primigenia de este trabajo surge del objetivo de generar un anticuerpo “superneutralizante”, tanto en potencia como en capacidad frente a diferentes variantes de SARS-CoV-2, basándonos en el formato de anticuerpo “trimerbody”, previamente desarrollado y validado por nuestro grupo para aplicaciones antitumorales. Posteriormente, en el marco de una colaboración con el grupo del Dr. David Sancho (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares), se propuso dotar la estructura trimérica parental, TN^T, de una segunda funcionalidad, para explorar el potencial de inducción de la respuesta celular citotóxica mediante el redireccionamiento específico de los viriones neutralizados a cDC1s a través del receptor DNNGR-1.

Es muy relevante el uso de esta tecnología, puesto que el trimerbody permite una mayor versatilidad y afinidad que los anticuerpos biespecíficos. Además, comparado con los anticuerpos neutralizantes detectados en pacientes convalecientes de COVID-19, su capacidad de neutralización nos sorprendió.

¿Cuál fue el resultado de esta búsqueda?

Rodrigo En primer lugar, pese a las limitaciones en la neutralización de los linajes cronológicamente posteriores a la aparición de la variante Ómicron, hemos demostrado que el diseño biparatópico y trimérico de nuestro anticuerpo presenta una elevadísima capacidad de neutralización frente a SARS-CoV-2. Además, esta neutralización, a la altura de los resultados más potentes descritos en la literatura, se corresponde con un amplio rango de actividad frente a diferentes variantes.

Patricia Desde el punto de vista de la virología, fue relevante darse cuenta que el virus evolucionaba de modo que la mayor presión se daba en la región RBD, proba-

blemente porque es donde se concentran epítomos muy expuestos y a la vez muy antigénicos. Por otro lado, fue muy interesante demostrar que nuestra construcción biespecífica era capaz de conferir protección frente a la infección por SARS-CoV-2 *in vivo* en un modelo de ratón susceptible, y que la realización de dichos ensayos permitió la validación de los resultados previos *in vitro*. Además, son importantes estos resultados porque, aunque la evolución de los virus puede dirigirse hacia una mayor adaptación al huésped, con menores síntomas, también puede traducirse en una mayor virulencia de nuevas cepas.

¿Y después...?

Rodrigo El segundo hallazgo de nuestra búsqueda, y tal vez una aportación de gran relevancia, es la demostración de la necesidad de una interacción mediada entre los anticuerpos neutralizantes y componentes celulares específicos del sistema inmunitario para la eficacia de los mismos. Esta actividad, promovida para los anticuerpos convencionales por las regiones Fc, pueda ser dirigida de forma específica a través de DNNGR-1 a las cDC1s, para promover respuestas inmunitarias muy efectivas y protectoras frente a la infección.

¿Cuál es el concepto mecanístico que pondrías de manifiesto aquí?

Rodrigo Como decía, la demostración de que nuestra estrategia dual basada en anticuerpos, que combina la neutralización viral con el redireccionamiento específico a través de DNNGR-1, es capaz de promover una respuesta inmunitaria eficaz y protectora *in vivo*. Esto representa una prueba de concepto altamente novedosa del potencial de este tipo de agentes para dotar de una inmunidad inmediata y de larga duración frente a patologías víricas.

A **Patricia** le hemos preguntado por la inmunidad celular: ¿es relevante ser capaces de activar a las células T citotóxicas?

Sí, la combinación de efectos tanto a nivel de inmunidad humoral como celular es muy relevante. Combinar ambos efectos podría permitir una mayor magnitud, polifuncionalidad, amplitud y durabilidad de las respuestas inmunitarias, gracias a la movilización de cDC1s, con capacidad de realizar una presentación cruzada de antígenos. Se ha visto que los anticuerpos basados o generados frente a la cepa original del SARS-CoV-2 no neutralizan igual de bien las nuevas variantes del virus, limitando la capa-

Las células T estimuladas con antígenos derivados de la cepa original, sí son capaces de responder a antígenos derivados de las nuevas variantes, incluso de Ómicron y subsiguientes, induciendo la producción de citoquinas antivirales.

cidad de protección frente a la infección por estas nuevas variantes. Sin embargo, las células T estimuladas con antígenos derivados de la cepa original, sí son capaces de responder a antígenos derivados de las nuevas variantes, incluso de Ómicron y subsiguientes, induciendo la producción de citoquinas antivirales, como Interferón gamma y TNF-alfa, permite hipotetizar que la inmunidad generada frente a la cepa original podría proteger frente a los síntomas graves de cepas incluso más virulentas. Por lo tanto, la capacidad del anticuerpo biespecífico TN⁺DN⁺GR-1 de activar la respuesta celular es de alta relevancia.

¿Cuál crees que es el mayor reto al que debe enfrentarse la continuación de este trabajo?

Rodrigo Como mencionaba anteriormente, la aparición de linajes con las regiones epitópicas de nuestros dominios de unión a RBD fuertemente modificados (como Ómicron y subsiguientes) supone una limitación práctica a nuestra actual molécula. Cualquier potencial para su traslación a la clínica pasa irrevocablemente por la actualización de dichos dominios de unión a RBD por unos que presenten una potente capacidad de neutralización de las variantes actuales de SARS-CoV-2. Por otra parte, el diseño modular de nuestro anticuerpo permite un rápido formateo de aquellas regiones susceptibles de ser modificadas para este u otro fin.

¿El futuro?

Rodrigo En un plazo más largo, el desarrollo de este trabajo discurre por dos líneas simultáneas. En un primer lugar, extender la prueba de concepto a otras patologías respiratorias víricas, tales como el virus respiratorio sincitial, o a enfermedades con una patología más diferencial como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero susceptibles de ser tratadas mediante esta estrategia híbrida neutralizante-inmediata y potenciadora a largo plazo de respuestas inmunitarias. Por otra parte, de cara a facilitar su potencial aplicación clínica, estamos trabajando en estrategias para la vehiculización de RNA mensajeros, codificantes para nuestros anticuerpos, mediante nanopartículas lipídicas con el objetivo de lograr una producción *in situ* en las localizaciones primarias de la infección: vías respiratorias superiores e inferiores.

Recorrido y logística de Investigadores colaborando por la pandemia

Contadnos vuestra experiencia durante el desarrollo de este trabajo

Cuéntanos tu experiencia durante el desarrollo de este trabajo, **Rodrigo**

Desde mi incorporación a la Unidad de Investigación Clínica en Inmunoterapia del Cáncer (H120-CNIO) dirigida por el Dr. Luis Álvarez-Vallina (Hospital Doce de Octubre), en febrero de 2021, aunque complementado con otras líneas de investigación más centradas en la inmunoterapia del cáncer, como temática del grupo; el trabajo en este proyecto ha supuesto la mayor dedicación temporal para mí. Al tratarse de un grupo que no estaba específicamente centrado en la investigación de enfermedades virales o infecciosas anteriormente, ni en el campo de los anticuerpos neutralizantes, el competir durante este periodo en un campo tan exigente como la investigación en SARS-CoV-2 y COVID-19, ha supuesto un reto aún mayor para nosotros.

Es cierto que hemos solventado esta situación de manera efectiva mediante la búsqueda y establecimiento de colaboraciones muy activas con grupos de diferentes centros y especialidades. Entre estas, destaco la colaboración con Juan García Arriaza, Mariano Esteban y su grupo (CNB-CSIC), que nos ha posibilitado trabajar con el virus SARS-CoV-2 en modelos de infección murinos, el grupo antes mencionado de David Sancho (CNIC), fundamental para toda la validación de la interacción con DNCR-1 y células dendríticas, y la colaboración con Inés Muñoz (CNIO) y Raquel Godoy (Universidad de Maryland), que han contribuido de manera crucial para la resolución de la estructura del complejo proteína S:TN^TDNCR-1 mediante criomicroscopía electrónica. Si bien la coordinación de las diferentes perspectivas, contenidos y resultados objetivos ha supuesto también un reto extra para nuestro trabajo durante este tiempo, la transversalidad y profundidad del trabajo desarrollado han permitido finalmente elaborar un trabajo muy completo y de alta relevancia que de otra manera no hubiese sido posible, permitiendo publicarlo en una revista de elevada relevancia académica.

Patricia también tiene vivencias

Patricia trabaja en el CNB-CSIC, y vive la pandemia desde el punto de vista de una viróloga de formación, en un centro en el que el trabajo no cesó, a diferencia de otros centros de investigación de España, puesto que estaban centrados en el desarrollo de potenciales vacunas frente al SARS-CoV-2, como los grupos de los Dres. Juan García Arriaza y Mariano Esteban o el grupo del Dr. Luis Enjuanes.

Yo me reincorporo como investigadora post-doctoral al laboratorio de Poxvirus y Vacunas del CNB-CSIC en plena pandemia, allá por Julio de 2020, ante la urgente necesidad en España, y en todo el mundo, de desarrollar una vacuna eficaz y duradera frente a la COVID-19. En mi grupo, liderado por el Dr. Juan García Arriaza y el Prof. Mariano Esteban nos pusimos a trabajar a contrarreloj, pudiendo desarrollar y patentar el primer candidato vacunal frente a la COVID-19 en España. Los resultados que obtuvimos mostraron que nuestros candidatos a vacuna son muy inmunogénicos y eficaces en diferentes modelos animales (ratón, hámster y macacos). Durante este tiempo, a su vez, incorporamos numerosos avances técnicos en el estudio de la inmunogenicidad y la eficacia preclínicas frente al SARS-CoV-2, lo que nos puso en el punto de mira de muchos grupos de diversas áreas para establecer colaboraciones de gran relevancia científica, como la presentada aquí.

¿Qué pensáis de los esfuerzos colaborativos?

Todos La colaboración es indispensable para el desarrollo de este tipo de trabajo, muy interdisciplinar y de alto grado de desarrollo tecnológico, que combina la capacidad y el *know-how* de distintos grupos. Hay que destacar que la pandemia hizo que la velocidad a la que se produjo el intercambio de información, entre grupos de investigación de países de todo el globo, la publicación académica y el uso de pre-prints, así como

Recorrido y logística de Investigadores colaborando por la pandemia

Contadnos vuestra experiencia durante el desarrollo de este trabajo

el desarrollo preclínico y clínico de vacunas fuera la más rápida conocida hasta la fecha. Esto demuestra que la colaboración nos hace más competitivos.

Por otra parte, la capacidad de comunicación en red y a través de internet estaba muy desarrollada, y esto ha hecho que pudiera darse este tipo de trabajo participativo.

¿El confinamiento evitó la colaboración?

Patricia El interés por colaborar es personal; no depende de la situación. Si quieres participar en un proyecto, se puede realizar a nivel intelectual o a nivel técnico. Para los primeros planteamientos, el hecho de estar confinados no evita que puedas interaccionar y poner en valor ideas. De hecho, de ahí surge la colaboración posterior y la posibilidad de desarrollarlo en el laboratorio.

Rodrigo Si alguien sabe hacer lo que tú necesitas y hacerlo bien, vamos a colaborar. Las nuevas generaciones son colaborativas. Les gusta el trabajo en equipo, porque la posibilidad de poner una piedra en el edificio supera la urgencia de que el edificio sea todo tuyo. Psicológicamente, poder colaborar ayuda a avanzar antes.

Patricia Es cierto que en ciencia la productividad exigida tiene sus sombras, pero la necesidad de colaborar con grupos que tienen otras habilidades y conocimientos técnicos hace que los egos sirvan para avanzar, e interaccionar estimula la conversación y discusión científica. Así, todos crecemos.

¿Se han conseguido grandes avances?

Pues nosotros hemos avanzado desde las primeras etapas, en que no había siquiera proteínas recombinantes del virus o secuencias, hasta la producción de estas proteínas, que se usaron en test para detección de anticuerpos IgGs frente al virus y de dos nanobo-

dies anti-RBD que han sido licenciados con empresas.

¿Qué queréis hacer en un futuro próximo?

Rodrigo Yo estoy trabajando en el grupo desde que me incorporé en un proyecto que era sorprendente y muy estimulante para mí y que, además, tuvo fuerza en el desarrollo de una herramienta frente al virus. En un futuro próximo mi idea es seguir desarrollando este concepto, su aplicación y vehiculización *in vivo*; así como otros similares, basados en la inmunomodulación y potenciación de la respuesta inmunitaria tanto en enfermedades de origen vírico como patologías tumorales. La combinación de terapias celulares con agentes biológicos multi-específicos, tales como anticuerpos biespecíficos reclutadores de linfocitos T, células *natural killer* (NKs) o inmunomoduladores mediante la interacción con otros componentes del microentorno tumoral inmunitario o somático, como células dendríticas, TAM (macrófagos asociados a tumores, por sus siglas en inglés) o TAF (fibroblastos asociados a tumores), me parece ahora mismo un campo fascinante y con un gran potencial.

Patricia Yo voy a seguir trabajando en el grupo de Poxvirus y Vacunas del CNB-CSIC, porque todo el recorrido realizado durante este trabajo queremos ponerlo en valor en nuevos proyectos y colaboraciones internacionales que tenemos, con el fin de seguir optimizando y desarrollar también nuevos candidatos vacunales frente a enfermedades virales (re)emergentes o prevalentes, en los cuales vamos a usar lo aprendido y las técnicas nuevas desarrolladas para avanzar en el campo de las vacunas. La pandemia ha tenido su parte mala, pero nos ha permitido establecer colaboraciones importantes que van a facilitar el desarrollo de nuevos elementos protectores para la población.

Comentario de la editorial: Debemos reconocer el valor de la investigación realizada por Rodrigo y Patricia y sus colaboradores en el CNIC, Nacho e Irene, así como su capacidad de reconocerse mutuamente el mérito y de la importancia de su espíritu colaborativo.

Lanadelumab

Andrea Ferranti Ramos y M. Fabiola Villegas Siles

Unidad de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

Nombre genérico	Lanadelumab
Nombre comercial	Takhzyro®
Laboratorio	Takeda Pharmaceuticals
Clase de anticuerpo	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa
Diana	Calicreína plasmática
Vía de administración	Inyección subcutánea
Indicaciones	Prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH)
Fecha de la primera autorización	Noviembre 2018 (EMA) Agosto 2018 (FDA)

Fundamentos para el desarrollo de Lanadelumab

El Angioedema Hereditario (AEH) por deficiencia cuantitativa (AEH Tipo 1) o cualitativa (AEH Tipo 2) de C1-inhibidor (C1-INH) es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante que se caracteriza por ataques recurrentes de edema subcutáneo y de mucosas, que pueden comprometer gravemente la vida cuando afecta a la vía respiratoria o al tracto gastrointestinal^[1]. Se produce por mutaciones en el gen SERPING1, que codifica para la proteína C1-INH.

La calicreína plasmática se encarga de escindir el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) para generar bradicinina, un potente vasodilatador que aumenta la permeabilidad vascular^[2]. El C1-INH se encarga de controlar la actividad de la calicreína, regulando la producción de bradicinina en la vía calicreína-cinina. Por lo tanto, un defecto del C1-INH conlleva a un aumento descontrolado de bradicinina, resultando en extravasación vascular y edema de tejidos característicos de las crisis de AEH^[1].

Dentro del arsenal terapéutico para abortar las crisis agudas, habitualmente se recurre a concentrados de C1-INH recombinante, antagonistas del receptor de la bradicinina (Icatibant)^[2], o inhibidores de corta acción de la calicreína plasmática (Ecallantide)^[1], mientras que para el manejo profiláctico a largo plazo se tienen menos herramientas.

Lanadelumab es el primer anticuerpo monoclonal completamente humanizado que inhibe la actividad de calicreína plasmática^[3] (**Figura 1**). Está indicado para la prevención a largo plazo de las crisis recurrentes de AEH. Oficialmente fue aprobado por las agencias reguladoras de medicamentos en el año 2018, adquiriendo desde entonces mayor uso en la práctica clínica diaria debido a su alta eficacia y buena tolerancia^[4].

Propiedades farmacológicas

Lanadelumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G de clase 1, de cadena ligera kappa (IgG1/κ) que se produce en el sobrenadante de cultivos con células ováricas de hamsters chinos. Se observó que este anticuerpo ejercía una inhibición muy potente de la actividad proteolítica de la calicreína plasmática^[1].

La inhibición es altamente selectiva; en los ensayos clínicos iniciales se testó a concentraciones de 1μM y no ejerció ningún efecto sobre otras 20 serin-proteasas, incluyendo el factor XIa que es homóloga a la calicreína.

Lanadelumab se administra mediante inyección subcutánea cada dos semanas. Tiene una vida media de 14-15 días, lo que significa que tarda alrededor de 70 días en alcanzar una concentración estable en el organismo^[3].

Indicaciones establecidas

Según ficha técnica, el Takhzyro® está indicado para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario en pacientes mayores de 12 años. No está indicado para el manejo de las crisis agudas^[4]. Hasta la fecha no se ha reportado ninguna otra indicación para este fármaco. No se ha estudiado en pacientes con actividad de C1 inhibidor normal.

Según el ensayo clínico HELP OLE, el estudio más grande realizado hasta la fecha, la duración promedio

del tratamiento con Lanadelumab fue de 30 meses en el 81.6% de los pacientes. Durante más del 98% del período de tratamiento, los pacientes no experimentaron ataques agudos de angioedema y lograron permanecer más de 14 meses sin crisis. Lanadelumab demostró una reducción del 87.4% en la frecuencia de crisis agudas. La disminución promedio en la tasa de crisis de AEH fue significativamente mayor en los grupos de tratamiento con Takhzyro® en comparación con el grupo placebo.

El tiempo hasta el primer ataque fue de 76 días de media para aquellos pacientes que recibieron Lanadelumab a dosis de 300mg cada 2 semanas, mientras que para aquellos tratados cada 4 semanas fue de 53 días. Por lo tanto, la dosis recomendada es de 300mg cada 14 días por vía subcutánea (SC) como dosis de inicio. Se puede administrar cada 4 semanas en pacientes bien controlados que no tengan crisis agudas en los últimos 6 meses^[5].

Presentación, contraindicaciones y efectos adversos

Takhzyro® 300 mg contiene un vial de 300mg de Lanadelumab en solución de 2 ml. Cada vial es para un solo uso. Debe administrarse exclusivamente por vía SC.

La única contraindicación establecida hasta el momento es la hipersensibilidad al principio activo o a

Mecanismo de acción de Lanadelumab

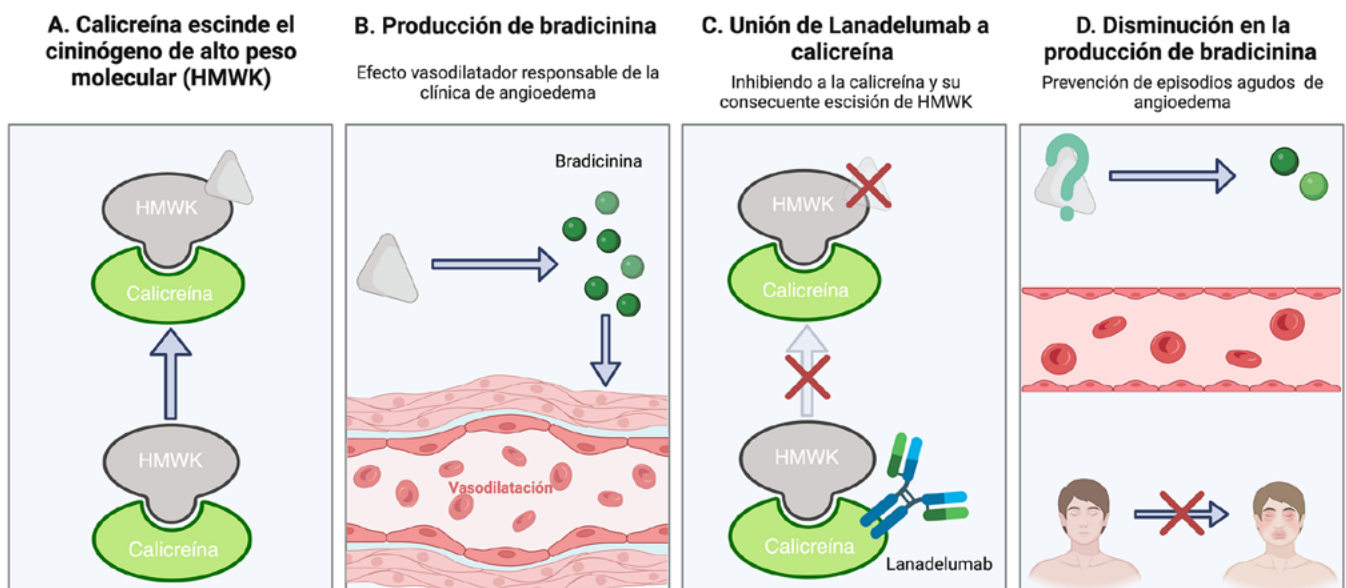


Figura 1. Mecanismo de acción de Lanadelumab.

sus excipientes. Dentro de estos se incluyen: *cloruro de sodio, polisorbato 80, fosfato disódico*^[4].

Durante el ensayo HELP OLE se reportaron efectos adversos en el 97.2% de los pacientes, siendo las más frecuentes las reacciones en el sitio de inyección (52.4%). La mayoría eran de intensidad leve y/o se resolvían en menos de 24 horas. También se ha demostrado un aumento de susceptibilidad a infecciones virales de vías respiratorias superiores (42.0%). La cefalea también es frecuente (24.5%). En el 1.2% de los casos se han notificado reacciones de hipersensibilidad como prurito y parestesias^[5].

Hasta la fecha, no se ha notificado ningún efecto adverso de gravedad ni reacciones anafilácticas. Tampoco se ha descrito ningún caso de mortalidad. En general, se trata de un fármaco bien tolerado y con un incremento significativo en la calidad de vida de estos pacientes^[6].

Inmunogenicidad

En los 210 pacientes estudiados en el ensayo HELP OLE, se detectaron anticuerpos anti-fármaco en el 9.9% (21 pacientes), siendo neutralizantes solo en el 2.8% de los casos. A pesar de esto, los anticuerpos neutralizantes no tuvieron impacto en la eficacia ni seguridad del Lanadelumab.

Otras consideraciones especiales

La inhibición de la calicreína por Lanadelumab puede prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT). Durante el ensayo HELP se reportaron niveles mayores de aPTT en pacientes que recibieron el tratamiento versus los que recibieron placebo. Sin embargo, en ninguno de estos pacientes se reportaron fenómenos hemorrágicos ni tromboembólicos. La mayoría de los pacientes alcanzaron el rango normal tras la interrupción del fármaco. No se observaron diferencias en el INR ni en el tiempo de protrombina (PT)^[7].

No existen datos suficientes sobre el uso de Lanadelumab en embarazadas ni en período de lactancia. Tampoco se conoce si hay algún efecto sobre la fertilidad^[6].

Conclusiones

Lanadelumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad de la calicreína plasmática. Ha demostrado ser altamente eficaz y bien tolerado en la prevención a largo plazo de las crisis recurrentes de AEH. Proporciona una reducción significativa en la frecuencia y gravedad de las crisis y mejora la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Busse PJ, Farkas H, Banerji A, et al. Lanadelumab for the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: A Review of Preclinical and Phase I Studies. *BioDrugs*. 2019;33(1):33-43. doi:10.1007/s40259-018-0325-y
- 2 Syed YY. Lanadelumab: A Review in Hereditary Angioedema. *Drugs*. 2019;79(16):1777-1784. doi:10.1007/s40265-019-01206-w
- 3 2022 ISSUE 2 APRIL New drug Lanadelumab for hereditary angioedema. 2022;45(2):2022.
- 4 FT TAVNEOS. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. *Agencia Eur Medicam*. Published online 2020:1-33. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf
- 5 Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2022;77(3):979-990. doi:10.1111/all.15011
- 6 Petkova E, Yordanova V, Staevska M, Valerieva A. Safety Aspects and Rational Use of Lanadelumab Injections in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE): Clinical Insights. *Drug Healthc Patient Saf*. 2022;14(December):195-210. doi:10.2147/DHPS.S345443
- 7 Bova M, Valerieva A, Wu MA, Senter R, Perego F. Lanadelumab injection treatment for the prevention of hereditary angioedema (HAE): Design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3635-3646. doi:10.2147/DDDT.S192475

Caracterización del tipo de respuesta inmune y procesos trombóticos en COVID-19

En esta sección, presentamos entrevistas exclusivas con doctorandos/as cuyas tesis están redefiniendo los límites del conocimiento en Inmunología. Descubre las motivaciones, los hallazgos y las implicaciones de sus investigaciones mientras te sumerges en las historias detrás de estas tesis que están dando forma al futuro de la inmunología.

En este número nos acompaña el **Doctor Francisco Javier Gil Etayo**, con su Tesis, realizada en la Universidad Complutense de Madrid y el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid en 2022.

Hola Francisco Javier, ¿Podrías presentarte brevemente y compartir tu formación académica?

Soy Graduado en Bioquímica por la Universidad de Navarra. Al finalizar el grado me preparé el examen de acceso a la residencia como Biólogo Interno Residente (BIR) en Pamplona. Tras pasar satisfactoriamente la prueba de acceso decidí realizar la residencia para obtener la especialidad de Inmunología Clínica en el Hospital Universitario 12 de Octubre dirigido por la Dra. Estela Paz Artal. Durante la propia residencia comencé a realizar trabajos de investigación en el grupo de Ingeniería de Tejidos, del Instituto de Investigación Biosanitaria i+12 del propio hospital, dirigido por el Dr. Antonio Serrano quien finalmente fue mi director de tesis doctoral.

¿Cómo comenzaste tu carrera científica en la Inmunología y qué te llevó a seguir este camino?

Desde que comencé la carrera en Bioquímica la Inmunología me pareció uno de los campos más apasionantes y con más capacidad de investigación. El poder entender lo selectivo que es el sistema inmunitario para poder reaccionar únicamente frente a lo extraño, incluyendo procesos infecciosos, pero también procesos tumorales, y como las alteraciones del mismo pueden

desencadenar inmunodeficiencias y enfermedades autoinmunes que son tan graves e incompatibles con la vida me llevó seguir este camino.

¿Podrías explicarnos brevemente el tema principal de tu tesis doctoral en el campo de la inmunología?

La tesis doctoral evalúa el tipo de respuesta celular T helper CD4⁺ y T CD8⁺ desde un punto de vista fenotípico y la expresión de citoquinas, con el fin de poder encontrar alteraciones de la respuesta celular, que puedan discriminar que pacientes van a tener una evolución de la infección por SARS-CoV-2 más o menos traumática. Además, se ha evaluado la incidencia de anticuerpos anti-fosfolípidos en pacientes COVID-19 con el fin de determinar si los eventos trombóticos observados durante la infección estaban directamente relacionados con el síndrome anti-fosfolipídico o con la propia infección.

¿Cuál fue el objetivo principal de tu investigación y qué preguntas específicas buscabas responder con tu trabajo?

La idea inicial de este estudio fue que, como ocurre en otras infecciones como es el caso del virus de la inmunodeficiencia humana o *Mycobacterium leprae*, el

tipo de respuesta inmunitaria organizada entorno a un proceso infeccioso es determinante para la evolución de la misma, ya que de lo contrario la propia respuesta inmune puede llegar a ser patológica. Además, una de las principales complicaciones en COVID-19 es el desarrollo de eventos trombóticos muy similares a los observados en el síndrome anti-fosfolípido (SAF). Por tanto, el estudio de la relación de los anticuerpos anti-fosfolípidos (aFL) y los eventos trombóticos en COVID-19 podría permitir entender mejor los mecanismos trombogénicos de la enfermedad. Los objetivos concretos de este trabajo fueron los siguientes:

1. Caracterizar e identificar fenotípicamente si algún tipo de respuesta de la inmunidad adaptativa elaborada en los primeros momentos de COVID-19 está relacionada con el desarrollo de formas severas de la enfermedad.
2. Determinar dentro de todo el espectro clínico de COVID-19, qué tipo de respuesta inicial de la inmunidad adaptativa se asocia con el desarrollo de formas asintomáticas y leves de la enfermedad.
3. Estudiar la prevalencia de aFL persistentes y aFL surgidos "de novo" en pacientes con COVID-19.
4. Determinar si los eventos trombóticos que acontecen en COVID-19 están relacionados directamente con el SAF o se producen por un mecanismo independiente.

¿Cuál fue la metodología que utilizaste en tu investigación?

La principal metodología empleada en este trabajo de investigación de la citometría de flujo, para la cual se marcaron directamente las células sobre sangre total anticoagulada. Dicha sangre fue posteriormente lisada y fijada para su análisis. Además, la determinación de las citoquinas se llevó a cabo en suero obtenido de sangre sin anticoagular tras centrifugación. Dicho suero fue evaluado mediante la tecnología multiplex en un citómetro de flujo basado en microesferas (Luminex).

Por otro lado, los aFL (anti-cardiolipina IgM/IgG, anti-B2Glicoproteína IgM/IgG/IgA y anti-fosfatidilserina/protrombina IgM/IgG) y anti-SARS-CoV-2 (nucleocápside IgG, proteína S IgG) se evaluaron mediante ELISA y tecnología Luminex, respectivamente.

¿Hubo algún desafío importante o dificultad que enfrentaste durante tu investigación y cómo lo superaste?



Gil Etayo, F.J. (2023). *Caracterización del tipo de respuesta inmunitaria y procesos trombóticos en COVID-19 (Tesis doctoral)*. Universidad Complutense de Madrid.

El principal desafío con el que me encontré durante la realización del trabajo de investigación fue compaginarlo con la labor asistencial en el hospital. La forma que encontré de superarlo fue el trabajo duro y constante. Además de esto, la tesis se realizó durante la pandemia lo que dificultó la llegada de reactivos y suministros.

¿Cuáles fueron los principales hallazgos o descubrimientos que obtuviste en tu tesis? ¿Alguno de ellos ha sido especialmente inesperado y/o sorprendente?

Uno de los principales hallazgos de nuestro trabajo fue demostrar la importancia de la respuesta celular en la infección por SARS-CoV-2 como mecanismo protector en contraposición de la respuesta humoral de la que tanto se hablaba. De esta forma hemos aclarado que la respuesta Th1 es el tipo de respuesta inmunitaria que debe de orquestarse en los pacientes infectados

para poder resolver de forma adecuada el proceso infeccioso. De lo contrario si se producen respuestas Th2 o Th17 persistentes en el tiempo, el aclaramiento vírico no es efectivo y se desarrollan procesos adversos.

Además, pudimos describir que en COVID-19 existen al menos dos mecanismos que subyacen la aparición de trombos, uno de ellos intrínseco a la propia hiperinflamación asociada a la infección y otro que ocurre más tardíamente, directamente relacionado con los aFL.

¿Puedes describirnos brevemente la importancia y las implicaciones de tu trabajo para la comunidad científica y la sociedad en general?

La respuesta inmunitaria celular es el principal mecanismo de defensa frente a las infecciones virales. Dependiendo del tipo de respuesta innata que se desarrolle inicialmente, la respuesta adaptativa, especialmente la respuesta T, va a estar muy influenciada. Es por eso el tipo de respuesta Th que se desarrolle en los momentos iniciales de la infección por SARS-CoV-2 va a ser un factor determinante en la patología.

En este trabajo hemos sido capaces de demostrar como la respuesta Th1, potente y controlada, en los primeros momentos de la infección es imprescindible para desarrollar formas benignas de la COVID-19, incluso formas asintomáticas. Estos resultados van en concordancia con las respuestas inmunitarias ocurridas con otros procesos infecciosos como en el caso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o la infección por el agente etiológico de la lepra. Las respuestas celulares potenciadas vía Th1 permiten un correcto control y aclaramiento de la infección produciendo formas asintomáticas y benignas, mientras que una respuesta Th2 basada en la producción de anticuerpos favorece la diseminación y complicación de estas condiciones. Por tanto, esto podría permitir desarrollar nuevas terapias que equilibrasen la balanza de la polarización Th favoreciendo el desarrollo benigno de la enfermedad. Así mismo este trabajo ha mostrado que existen al menos dos posibles mecanismos trombóticos detrás de la COVID-19, por tanto, estos pacientes

deberían estar exhaustivamente monitorizados para ser anti-coagulados lo más rápido posible ante los efectos trombóticos de la propia infección o del SAF.

Gracias a estos resultados, pude publicar como primer autor 3 artículos originales, en revistas indexadas, que formaron parte de la defensa y memoria de la tesis doctoral:

1. T-Helper Cell Subset Response Is a Determining Factor in COVID-19 Progression, publicada en *Frontiers in Cellular and Infectious Microbiology* en 2021. 113 citas.
2. Anti-Phospholipid Antibodies and COVID-19 Thrombosis: A Co-Star, Not a Supporting Actor, publicada en *Biomedicine* en 2021. 9 citas.
3. An Early Th1 Response Is a Key Factor for a Favorable COVID-19 Evolution, publicada en *Biomedicine* en 2022. 15 citas.

¿Qué futuras líneas de investigación crees que podrían derivarse de tu trabajo doctoral?

El futuro de la respuesta inmunitaria en COVID-19 es un campo muy explorado que está avanzando cada día más. Las principales líneas de investigación que podrían derivar de nuestro trabajo de investigación sería el análisis de las poblaciones linfocitarias innatas, especialmente aquellas que son minoritarias. Además, nos gustaría conocer más sobre posibles procesos de disregulación que sufren las células NK y los linfocitos T CD8 en sus procesos de citotoxicidad y caracterizar los mecanismos y procesos de NETosis con la evolución de la enfermedad.

Durante el desarrollo de la Tesis ¿Has realizado alguna actividad no relacionada con la Inmunología que te ha resultado especialmente gratificante y que te haya ayudado en estos años?

Durante la realización de la tesis no puede realizar grandes actividades puesto que coincidió con la pandemia y todas sus restricciones.

Nos gustaría aprovechar esta oportunidad para invitar a otros doctores y doctoras en Inmunología a hacer lo mismo. Al compartir nuestras tesis doctorales, podemos fortalecer la comunidad académica, fomentar la colaboración y ampliar los horizontes de la investigación. Si quieres compartir tu tesis en la revista de la SEI, escribe a pascual.martinez@ua.es.

A Antígeno

y por extensión inmunógeno

Rafael Sirera

Departamento de Biotecnología, Universitat Politècnica de València

El término antígeno (Ag) se lo debemos a Deutsch, por un artículo publicado en 1899, cuando trabajaba en el grupo de Metchnikoff en el Instituto Pasteur de París. En esa época Deutsch estaba convencido que las sustancias anti-bacterianas eran constituyentes bacterianos modificados, por ejemplo como sucedía en la fermentación, que los zimógenos se convertían en zimasas. Hemos de pensar que en esos años no se habían descubierto los anticuerpos propiamente dichos y que realmente se referían a actividades meramente anti-bacterianas, acuñando los términos *substances immunogènes ou antigènes*. Así, la palabra francesa *antigène*, se construyó a partir de la raíz griega anti-, "contra", y del sufijo formativo de palabras -gen, "cosa que

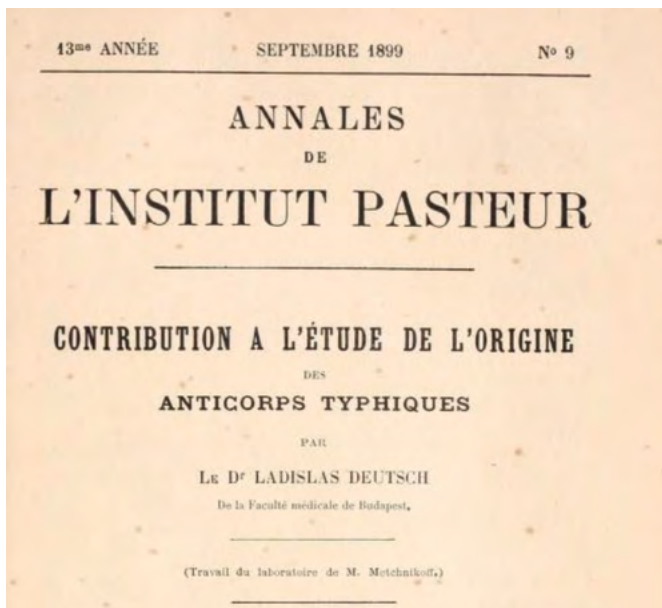


Figura 1. Artículo de 1899 de L. Deutsch publicado en los Anales de Instituto Pasteur.



Figura 2. Libro de L. Deutsch y C. Festmantel publicado en 1903.

produce o causa”, en este caso, la bacteria que produce la enfermedad. Otras palabras que utilizan la raíz “-gen” incluyen alérgeno (lo que produce alergia), andrógeno (lo que produce el hombre), carcinógeno (lo que produce carcinoma), colágeno (lo que produce pegamento) o patógeno (lo que produce enfermedad). Las palabras con la terminación “-gen” también pueden designar algo que es el progenitor directo de una sustancia, como en el fibrinógeno de la fibrina y un largo etcétera. Este doble sentido probablemente salvó la palabra, ya que inicialmente fue concebida en el segundo sentido pero pronto fue después entendido como en el primero. También otras características notables del término son la brevedad y facilidad de pronunciación y así su internacionalidad y conveniencia.

En un libro posterior con Festmantel en 1903, una vez se conocían ya los anticuerpos, explican el origen del término antígeno como una contracción de *antiso-matogen* y que viene a indicar, molécula que induce la síntesis de anticuerpos. Deutsch buscaba en que parte

del organismo se producía esa transformación de los constituyentes bacterianos en anticuerpos. Y estaba convencido que el proceso sucedía en el bazo pues observaba que cuando se inyectaban extractos de bazo de animales inmunizados a otros no inmunizados, se les transfería la inmunidad. A pesar de que su interpretación era errónea, acuñó un término que se adoptaría de forma universal.

Por definición, cualquier cosa que haga que el sistema inmunológico responda es un antígeno. Aunque sabemos que los antígenos tienen un carácter molecular, en inmunología muchas veces nos referimos a seres completos que activan al sistema inmunitario y, que causan enfermedades e infecciones, como virus, bacterias y hongos. No debemos olvidar que también hay antígenos ambientales, principalmente proteicos e inoos presentes en el polvo, alimentos o pólenes, por ejemplo, que en individuos susceptibles pueden provocar reacciones alérgicas. Los antígenos que causan reacciones alérgicas se llaman alérgenos.

Y aquí se abre el término antígeno a aceptar múltiples derivados. Veamos algunos de ellos:

- **Inmunógeno:** Sustancia que puede inducir la síntesis de anticuerpos (humoral) y/o una respuesta inmune mediada por células en lugar de generar tolerancia inmunológica. A veces se usan indistintamente inmunógeno y antígeno, pero el presente término significa la capacidad de estimular una respuesta inmune y reaccionar con sus productos. Los principales inmunógenos son las proteínas y los polisacáridos. Por ejemplo, la seroalbúmina murina es un antígeno no inmunogénico en ratones e inmunogénico en humanos u cualquier otra especie de vertebrado.
- **Inmunogénico o inmunogenicidad:** Hablamos de la capacidad del inmunógeno y depende de las características del inmunógeno y de la capacidad genética del animal inyectado para responder al inmunógeno, por ejemplo ser capaz de presentar el antígeno en el contexto del MHC. Para ser inmunogénica, una sustancia debe ser extraña para el receptor. La inmunogenicidad depende de una serie de características físicas y químicas del inmunógeno (antígeno). El tamaño molecular y la complejidad del inmunógeno son aspectos significativos, junto con factores del huésped como la exposición previa al inmunógeno, la inmunocompetencia, el microambiente de citocinas o los fenotipos de linfocitos y células presentadoras implicados son factores críticos en la inmunogenicidad. **Antigenicidad** se usaba más comúnmente en el pasado para referirse a lo que ahora se conoce como inmunogenicidad. De la misma forma el término **antigénico** ha sido reemplazado en gran medida por inmunogénico, aunque todavía se usan ambos términos indistintamente.
- **Determinante antigénico o epítipo:** La parte de la molécula antigénica que interactúa con el sitio de unión al antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como paratopo. El excelente ajuste entre epítipo y paratopo se basa en su interacción tridimensional y la unión no covalente. Un determinante antigénico o epítipo también puede reaccionar con un receptor de células T para el que es específico. Como las proteínas son macromoléculas (muy grandes y complejas estructuralmente) una molécula de antígeno puede tener varios epítopos diferentes disponibles para reaccionar con anticuerpos o receptores de células T. Mientras que los epítopos para anticuerpos suelen ser tridimensionales y fruto del plegamiento de las proteínas, los epítopos de las células T son lineales debido a la interacción triple TCR-MHC-Ag.



GESEI

GRUPO EMBAJADORES

Sociedad Española de Inmunología

**semana de la
ciencia y la innovación**
2023

Podrás encontrar a algunos de nuestros
embajadores en:

**Contando el Sistema Inmunitario y
la Autoinmunidad** a l@s alumn@s
del Colegio Carmen Sallés de Santa
Fe (Granada)

**¿Quién es quién?: Descubre en el
ISCIH a tus pequeños guerreros**

Miércoles 8 de 11:00 a 13:00

Instituto de Salud Carlos III

Ctra. de Majadahonda a Pozuelo

KM2, Majadahonda

**Ven a descubrir células y tejidos bajo el microscopio y
elabora tus preparaciones histológicas**

Martes 7 y Miércoles 8 de 16:00 a 18:30

Facultad de Medicina. Sección departamental de
Biología Celular, (Pabellón Y Planta 3ª. Aula Fernando
de Castro y Laboratorios)

Plza. Ramón y Cajal s/n, Madrid

**Y síguenos en
RRSS con
nuestros vídeos
y posts:**

**Día Mundial de la
Mastocitosis y las
patologías
mastocitarias**

25 de Octubre



**Día Mundial de
los Síndromes
Mielodisplásicos**

**Día Mundial de la Artritis
Reumatoide**

12 de octubre



ALERGIAS ALIMENTARIAS Y DIFERENCIA CON INTOLERANCIA

ALERGIA

La **alergia alimentaria** es una **respuesta del sistema inmunitario** que reacciona incorrectamente frente a algún componente de los alimentos.

INTOLERANCIA

La **intolerancia alimentaria** es la **dificultad para digerir y absorber** determinados componentes de los alimentos. No está implicado el sistema inmunitario.

ALERGIA

Alérgeno: es el componente del alimento reconocido por el sistema inmunitario como si fuese tóxico. Por ejem. en la alergia al cacahuete el alérgeno más frecuente se llama Ara h 2 y es una proteína.

INTOLERANCIA

Ejemplo: **Intolerancia a la lactosa.** El intestino deja de producir la enzima lactasa que es la responsable de procesar la lactosa (azúcar de la leche) en sus dos componentes galactosa y glucosa.

ALERGIA

Mecanismo Inmunitario: suele estar mediada por la producción de inmunoglobulina E (IgE) frente al alérgeno y se denomina Hipersensibilidad tipo I.



@Inmunoembajada

Ya sabemos cuántas células inmunitarias tenemos

Ignacio J. Molina Pineda de las Infantas

Catedrático de Inmunología,
Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada

Para defendernos adecuadamente de cualquier patógeno que pueda entrar en nuestro organismo, las células del sistema inmunitario deben estar en continuo movimiento, de manera que ejerzan una labor de vigilancia hasta en los más recónditos lugares de nuestro cuerpo. Las células de la inmunidad inespecífica (granulocitos, macrófagos, células dendríticas, células NK y mastocitos, entre otras) tienen una distribución muy dispersa, pero las células de la inmunidad específica se encuentran sobre todo en los órganos inmunitarios secundarios, en los que se va a producir la presentación del antígeno y la estimulación de los linfocitos capaces de reconocerlo.

El carácter disperso del sistema inmunitario plantea tres interesantes incógnitas muy difíciles de resolver: cuántas células inmunitarias tenemos, cuántas tenemos exactamente en cada órgano y cuánto es su peso total.

Un interesante [estudio recién publicado](#) trata de responder a estas preguntas. Como contar una a una las células es completamente imposible, los autores han usado una triple estrategia.

En primer lugar, han realizado una extensa revisión bibliográfica, recabando todos los datos disponibles referidos a la presencia de células inmunitarias en los tejidos. En concreto, trataron de recopilar las distintas densidades celulares, es decir, el número de células por gramo de tejido, además de datos histológicos.

En segundo lugar, emplearon [imágenes de células en canales múltiples](#), una nueva tecnología que permite identificar muchos biomarcadores de manera simultánea. Eso permite reconocer tejidos y fenotipos celulares complejos.

Y, en tercer lugar, echaron mano de [la deconvolución basada en patrones de metilación](#). Aunque el nombre

puede parecer rocambolesco, la deconvolución celular consiste en estimar, mediante técnicas computacionales, la proporción de células que existe en un tejido concreto. Como cada célula tiene un patrón de metilación característico, la combinación de ambas técnicas permite identificar las diferentes subpoblaciones celulares presentes en una muestra.

Nuestro sistema inmune tiene 1,8 billones de células

El uso y la validación cruzada de estas tres técnicas ha permitido a los autores llegar a la conclusión de que una persona prototípica –eso sí, varón de 20-30 años, 176 cm de estatura y 73 kg de peso– tiene un total de $1,8 \times 10^{12}$ células. Es decir, casi dos billones (según la nomenclatura española) de células. Son muchas, especialmente si tenemos en cuenta que los tejidos muscular y adiposo constituyen el 75 % del total de la masa corporal pero que, al tratarse de células muy grandes, solo representan el 0,2 % de todas las células de nuestro organismo.

La mayoría de las células inmunitarias se ubican en dos lugares: la médula ósea y el tejido linfático. La médula ósea contiene un 40 % de esa astronómica cantidad total de células –en un 80 %, neutrófilos–. En el tejido linfático se ubica el 39 % de las células inmunes, con un importante predominio de linfocitos. La piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal albergan, cada uno de ellos, un modesto 3 % del total.

Los macrófagos, que tienen una escasa representación en muchos tejidos, se acumulan en el hígado, donde representan el 70 % de las células inmunitarias de este órgano. También residen aquí un 30% de todas las células NK. De ahí se deduce que el hígado juega un importante papel en la respuesta inmunitaria, en especial en lo que se refiere a la eliminación de antígenos que han entrado por vía digestiva.

Si el sistema inmunitario fuese un órgano sólido pesaría más de un kilo

El estudio ofrece algunos descubrimientos sorprendentes. Por ejemplo, que si el sistema inmunitario fuese un órgano sólido pesaría 1.2 kg. O, lo que es lo mismo, tendría casi el mismo peso del hígado, considerado el órgano más grande y pesado.

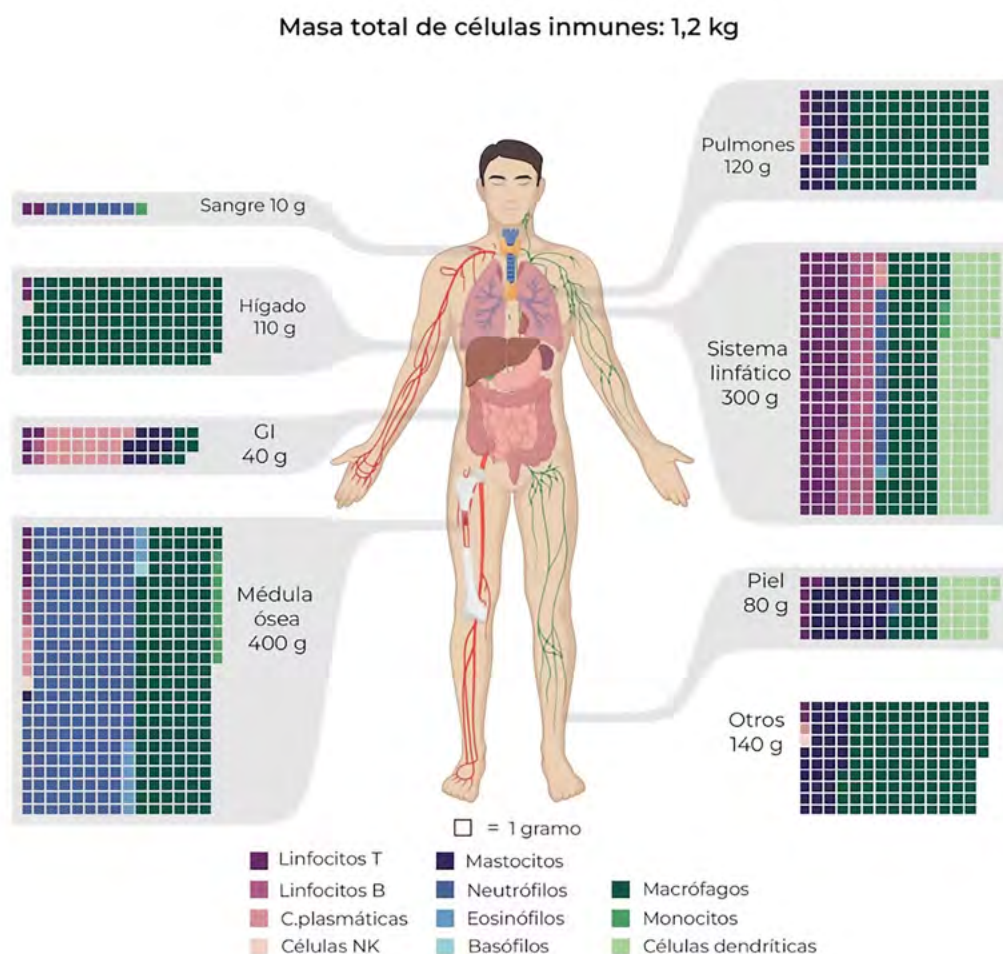
De esos 1.2 kilos, los macrófagos, que representan apenas el 15 % del total de células inmunitarias, pesarían 600 gramos. Y las aún más escasas células dendríticas pesarían otros 100 gramos más. ¿Por qué? Pues debido al gran tamaño de estos dos tipos de células, que se contraponen al de los pequeños linfocitos, que a pesar de su elevado número solo representarían menos de 200 gramos en su conjunto. La masa de células inmunitarias contenidas en la médula ósea y el tejido linfático es la más relevante de todas (30 % y 27 % del total, respectivamente).

No obstante, la mayor sorpresa está relacionada con el tracto gastrointestinal. A diferencia de lo que se pensaba, aquí solo se ubica un 3 % del total de células inmunitarias, muchas menos de las esperadas. Y resulta también sorprendente que en el digestivo se acumulen alrededor de un 70 % de las células plasmáticas totales, que son las productoras de anticuerpos.

Mirando al futuro

Este estudio es relevante porque combina múltiples aproximaciones para resolver problemas que no permiten un abordaje directo, y que podría ser de interés para determinar el número de células pertenecientes a otros linajes.

Lo que es más importante aún, al ofrecernos una distribución global de las células del sistema inmunitario puede ayudarnos a entender mejor su organización global y, por tanto, cómo modularlo para diseñar terapias innovadoras.



Distribución de las células inmunitarias en el cuerpo humano. Estimaciones de las poblaciones de células inmunitarias por tipo de célula y tejido agrupadas por tejidos y sistemas primarios.

GI significa tracto gastrointestinal. PNAS, CC BY-NC-ND.

Este artículo fue publicado originalmente en <https://theconversation.com/ya-sabemos-cuantas-celulas-inmunitarias-tenemos-216190>

¿Por qué el cáncer de páncreas es todavía uno de los de peor pronóstico?

Rosana Simón Vázquez

Doctora en Bioquímica y Biología Molecular.
Investigadora en Nanomedicina e Inmunología, Universidade de Vigo

En 1882 el médico alemán Friederich Trendelenburg conseguía llevar a cabo con éxito la primera extirpación de un tumor de páncreas. Pero no fue hasta 1940 cuando el estadounidense [Allen Whipple](#) consiguió realizar por primera vez una pancreatoduodenectomía en una única etapa. Se trata de una cirugía muy compleja que consiste en extirpar, junto con el tumor, la porción de estómago, intestino y otros órganos cercanos invadidos por las células tumorales, reconectando el sistema digestivo. Esta cirugía se conoce también como procedimiento de Whipple, en su honor, y ha supuesto un hito en el tratamiento del cáncer de páncreas.

En la actualidad, la extirpación del tumor sigue siendo el tratamiento de referencia y el más eficaz, siempre y cuando el tumor no esté en una fase muy avanzada y la cirugía no suponga un riesgo.

El problema es que solo un 20 % de los tumores son diagnosticados en estadios (etapas) tempranos. Si el tumor ya no se puede extirpar (en los estadios más avanzados), se puede llevar a cabo una cirugía paliativa para aliviar los síntomas o evitar complicaciones como la obstrucción del intestino. Pero en este caso hay que recurrir a otras alternativas terapéuticas, como la quimioterapia o la radioterapia, para intentar reducir el tamaño y el avance del tumor. La quimioterapia y la radioterapia se pueden utilizar también antes y después de la cirugía en tumores que se pueden extirpar.

El principal problema en el cáncer de páncreas es que la eficacia de estos tratamientos es muy limitada y la tasa supervivencia a 5 años no supera el 10 %. Por tanto, el cáncer de páncreas sigue siendo uno de los más letales en la actualidad que afecta principalmente a los países desarrollados. En Europa y EE.UU. supone la [tercera causa de muerte](#) por cáncer y a nivel mundial ocupa el séptimo puesto.

Se necesitan urgentemente nuevas terapias que permitan convertir este tumor tan agresivo en un tumor “farmacológicamente accesible”. La buena noticia es que dichas terapias podrían llegar en los próximos años gracias a las numerosas investigaciones que se están llevando a cabo en la actualidad.

El páncreas y el adenocarcinoma ductal pancreático

El páncreas está compuesto por dos tipos de células. Las células endocrinas, que segregan hormonas al torrente sanguíneo como la insulina o el glucagón, esenciales para el metabolismo de los hidratos de carbono (azúcares).

Y las células exocrinas, que segregan enzimas digestivas, que ayudan a la digestión, y el jugo pancreático que contiene sales, como el bicarbonato, que neutralizan el ácido procedente estómago. Estos compuestos se segregan en el conducto pancreático y de ahí pasan al intestino. Podemos verlo ilustrado en el siguiente vídeo.



Aproximadamente, el 90 % de los tumores de páncreas afectan a las células exocrinas. La gran mayoría se localizan en las células que segregan el jugo pancreático. Esto da lugar a un adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP), el tumor más frecuente y agresivo y sobre el que hablaremos aquí.

El carcinoma de células acinares es otro tumor exocrino que afecta a las células que producen las enzimas, o células acinares, pero supone un porcentaje muy pequeño de los tumores pancreáticos exocrinos. Por otro lado, los tumores de células endocrinas suelen tener un mejor pronóstico y son mucho más fáciles de tratar. Un ejemplo es el tumor neuroendocrino pancreático, que afecta a las células donde se producen las hormonas.

Hay determinados factores que confieren riesgo a padecer cáncer de páncreas, como fumar, la obesidad, la diabetes, pancreatitis crónica, predisposición genética, antecedentes familiares de cáncer de páncreas o consumo elevado de alcohol.

Además, el riesgo de padecer ACPD aumenta con la edad y es mayor en hombres que en mujeres.

Dificultades para tratar este tipo de cáncer

Hay tres principales motivos por los que el ACPD es un cáncer tan agresivo. El primero es su dificultad para diagnosticarlo en fases tempranas. El segundo, el rápido avance del tumor y metástasis. El tercero, la resistencia a la quimioterapia.

Es habitual que este cáncer se detecte en [fases avanzadas](#) debido a la falta de síntomas o la aparición de síntomas poco específicos al inicio de la enfermedad que pueden confundirse con otras patologías. Los síntomas habituales son náuseas, cambios en los hábitos intestinales, dolor abdominal o de espalda, pérdida de peso sin explicación aparente, ictericia.

Cuando se encuentra en una fase muy avanzada y el tumor no es extirpable, la quimioterapia pasa a ser la alternativa terapéutica. Pero el ACPD ha desarrollado complejos mecanismos moleculares que le permiten adquirir resistencia a los fármacos quimioterapéuticos y evadir el sistema inmunitario, el cual tiene un papel muy relevante en el reconocimiento de células tumorales y en su eliminación.

Aunque el proceso tumoral se inicia por mutaciones en un pequeño grupo de genes, las células tumorales sufren también una serie de [cambios epigenéticos](#) y la activación de diversas [rutas de señalización celular](#) que hacen que puedan proliferar, adquirir resistencia a fármacos y mantener un ambiente inmunosupresor.

Además, también desarrollan un tejido que rodea y sostiene a las células (estroma) muy denso, que dificulta la llegada de los fármacos al tumor, y favorecen la diseminación a los tejidos, órganos y ganglios linfáticos cercanos (metástasis temprana).

Por estos motivos, aunque los tratamientos convencionales son capaces de producir un incremento modesto en la supervivencia de los pacientes, no consigue una supervivencia a largo plazo y mucho menos la curación completa.

¿Qué hay de nuevo para este viejo enemigo?

Hay nuevas terapias dirigidas a interferir con mecanismos moleculares propios del tumor. Estas ya se están empleando en pacientes y podemos [encontrar varias diferentes](#).

Un ejemplo de estas terapias es un tratamiento que inhibe las proteínas implicadas en la reparación del ADN. Estas proteínas reparan “roturas” del ADN y, cuando esas roturas no son reparadas porque las proteínas están inhibidas, las células tumorales se mueren.

Otro ejemplo son los inhibidores de puntos de control. Las células tumorales expresan una proteína en su superficie que actúa como “freno” de los linfocitos T cuando estos intentan atacarlas. De esta manera las células tumorales consiguen evadir al sistema inmunitario.

Para inhibir esas proteínas protectoras que actúan como “puntos de control”, se emplean anticuerpos que se unen a ellas e impiden que las células tumorales puedan unirse.

De esta forma los linfocitos T pueden activarse y desarrollar una respuesta inmunitaria contra el tumor (anticuerpos y linfocitos T citotóxicos). Este tipo de terapias dirigidas a activar el sistema inmunitario para eliminar las células tumorales se denomina inmunoterapia.

Estos fármacos solo benefician a un porcentaje muy reducido de pacientes y en muchos casos el beneficio es todavía muy limitado. Pero existen [numerosas investigaciones para desarrollar otras aproximaciones terapéuticas](#) que buscan “desarmar” a las células tumorales atacando otros mecanismos moleculares que las hacen tan resistentes.

Estas estrategias terapéuticas están dirigidas a inhibir rutas de activación implicadas en resistencia y proliferación; interferir en el metabolismo; modificar el microambiente tumoral; e inmunoterapia (vacunas, células CART, etc.).

Todos estos avances en terapia, junto el futuro desarrollo de métodos que permitan un diagnóstico más temprano del tumor, podrían incluir al cáncer de páncreas en la lista de los tumores curables en los próximos años.

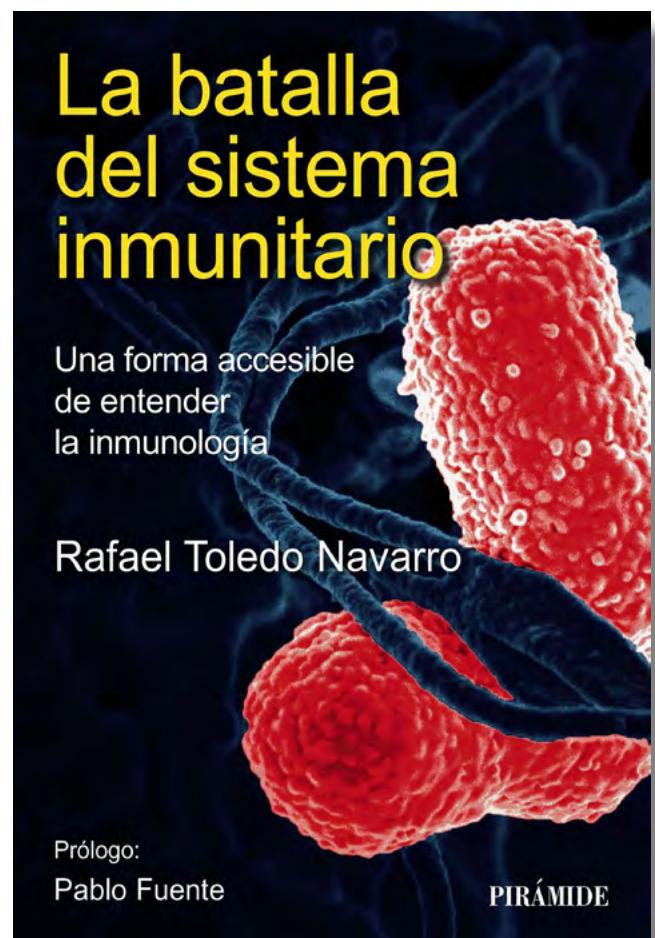
La batalla del sistema inmunitario: Una forma accesible de entender la inmunología, por Rafael Toledo

Rafael Sirera

Universitat Politècnica de València

La pandemia de coronavirus ha puesto de manifiesto la importancia de la inmunología en general y las vacunas en particular en la salud pública mundial. Desde entonces, éstas disciplinas han dejado de ser ajenas o lejanas para la población y ha movido a algunos inmunólogos a escribir libros de divulgación para aproximar y dar a entender la complejidad de la respuesta inmunitaria al público general. Y un ejemplo de ello es el libro que hoy presentamos de Rafael Toledo, catedrático de parasitología en la Universitat de València, titulado “La batalla del sistema inmunitario: Una forma accesible de entender la inmunología”.

Todos los que impartimos inmunología en la universidad somos conscientes de lo que cuesta entender nuestra disciplina. Sobre todo si tenemos en cuenta que la inmunología es una de las ciencias que más ha avanzado en las últimas décadas, apoyada en los avances en bioquímica, biología celular y molecular y genética. Si con el estudiante universitario es un reto la docencia, “bajar la Inmunología a la tierra” como dice el autor, y ponerla al alcance de cualquier persona, lo es mucho más. En su libro Rafael Toledo consigue aportar una visión real, simplificada y ordenada de todos esos conocimientos. Y más teniendo en cuenta que hemos vivido una avalancha de información sin orden ni concierto, en muchos casos interesada, sesgada e incorrecta sobre todo acerca de las vacunas y el papel protector de la inmunidad. En este libro consigue dar una visión global e integrativa de la respuesta inmunitaria destacando la dependencia que todos los eventos de la inmunidad tienen entre sí. Tras la lectura del libro, uno llega a descubrir que la respuesta inmunitaria hay que entenderla en el contexto de la interacción opuesta entre dos organismos vivos. Como bien nos explica Rafael, los patógenos ponen en marcha mecanismos para inva-



darnos y, como contrapartida, nosotros interponemos la respuesta inmunitaria como contestación defensiva.

Yo diría que el libro está escrito en primera persona y con frecuentes alusiones a sus cursos en la universidad. Cada capítulo empieza con puntos clave, se plantea preguntas, da respuestas y acaba con un glosario para ayudar a recordar términos. En sus explicaciones el autor usa infinidad de ejemplos y paralelismos con el ámbito militar pues, aunque a muchos inmunólogos esta semejanza no les resulte de su agrado, yo coin-



cido con Rafael que esta es una de las grandes batallas de que tienen lugar continuamente a lo largo de nuestras vidas. Aunque no queda aquí y también se apoya profusamente en situaciones de la vida cotidiana que ayudan a los profanos a entender la disciplina. Sirvan de ejemplo el funcionamiento de una alarma de hogar o de una planta de residuos, el vigilante de seguridad, el acceso a una discoteca, los barrenderos, el proceso de digestión, la zoología y etología o, incluso, ingeniería civil y urbanismo como las murallas de una ciudad medieval.

El libro deja bien claro que en la inmunología, no existen los procesos independientes y que la inmunidad innata y adaptativa son diferentes etapas de un mismo proceso, se retroalimentan e interaccionan continuamente. Además, a esto hemos de sumarle que cada patógeno generan muchas respuestas, una por cada epítipo que es reconocido, y por consiguiente cada una de estas respuestas evolucionará de forma paralela. De ahí la importancia de buscar siempre la visión global que pretende este manual de inmunología.

A semejanza de lo que ocurre con las batallas, el autor nos describe el escenario que requiere la respuesta inmunitaria para garantizar toda la logística necesaria para el desarrollo de la misma y los daños colaterales que ésta provocará. Es capaz de desvelar con marcado acierto la respuesta inflamatoria, uno de los procesos más complejos y difíciles de explicar de forma más o menos accesible. Los epitelios y las mucosas delimitan nuestro organismo y, por tanto, del ámbito de actuación del sistema inmunitario. Y en esta

parte, habida cuenta de su gran expertise, el autor toma su tiempo en dejar claro como el sistema inmunitario actúa interponiendo barreras secuenciales que van dificultando y debilitando progresivamente al patógeno que intenta acceder a nuestro organismo. Nos presenta a los macrófagos y las células dendríticas, junto con los linfocitos B, como las principales células rastreadoras o presentadoras de antígeno. Al complemento como los zapadores. Los cuarteles son los órganos linfoides y los ganglios los centros de mando. Allí donde se sitúan, sin entrar en batalla con el enemigo, los linfocitos T-CD4, que actúan como oficiales de alto rango, recibiendo y analizando la información, diseñando las estrategias de batalla y emitiendo las órdenes necesarias. Aunque Rafael Toledo considera que los anticuerpos están sobrevalorados, sobre todo para el público en general, nos muestra a los linfocitos B como los francotiradores, apostados en un lugar estratégico (los órganos linfoides), seleccionando un blanco potencial con su mira telescópica (el receptor para antígenos) y a la espera de recibir la autorización de la célula CD4 para disparar o no. En cualquier batalla la información es tan importante como la propia lucha directa y ahí es donde el autor nos descubre a las citocinas, repartiendo los mensajes moleculares. El profesor Toledo nos muestra un escenario lleno de cooperación celular sometido a la vital jerarquía del mando, con órdenes que han de llegar de la forma más rápida posible no sólo al frente de batalla, sino también a los responsables de los suministros y de toda la logística que conlleva una guerra.

En definitiva, estamos ante un libro que nace de la experiencia y la necesidad de clarificar como funciona la respuesta inmunológica de un autor con mucha experiencia en la docencia y la divulgación. Y lo hace con acierto, abiertamente y simplificando en la medida de lo posible con el fin de llegar al potencial lector, que es el público en general. Un libro muy recomendable con el que pasar un rato muy ameno e instructivo.

- ✓ **Título:** La batalla del sistema inmunitario: Una forma accesible de entender la inmunología
- ✓ **Autor:** Rafael Toledo Navarro
- ✓ **Editorial:** Ediciones Pirámide
- ✓ **Colección:** Ciencia Hoy
- ✓ **Fecha de publicación:** 2024
- ✓ **Idioma:** Castellano
- ✓ **ISBN:** 9788436849349
- ✓ **Páginas:** 160

Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología