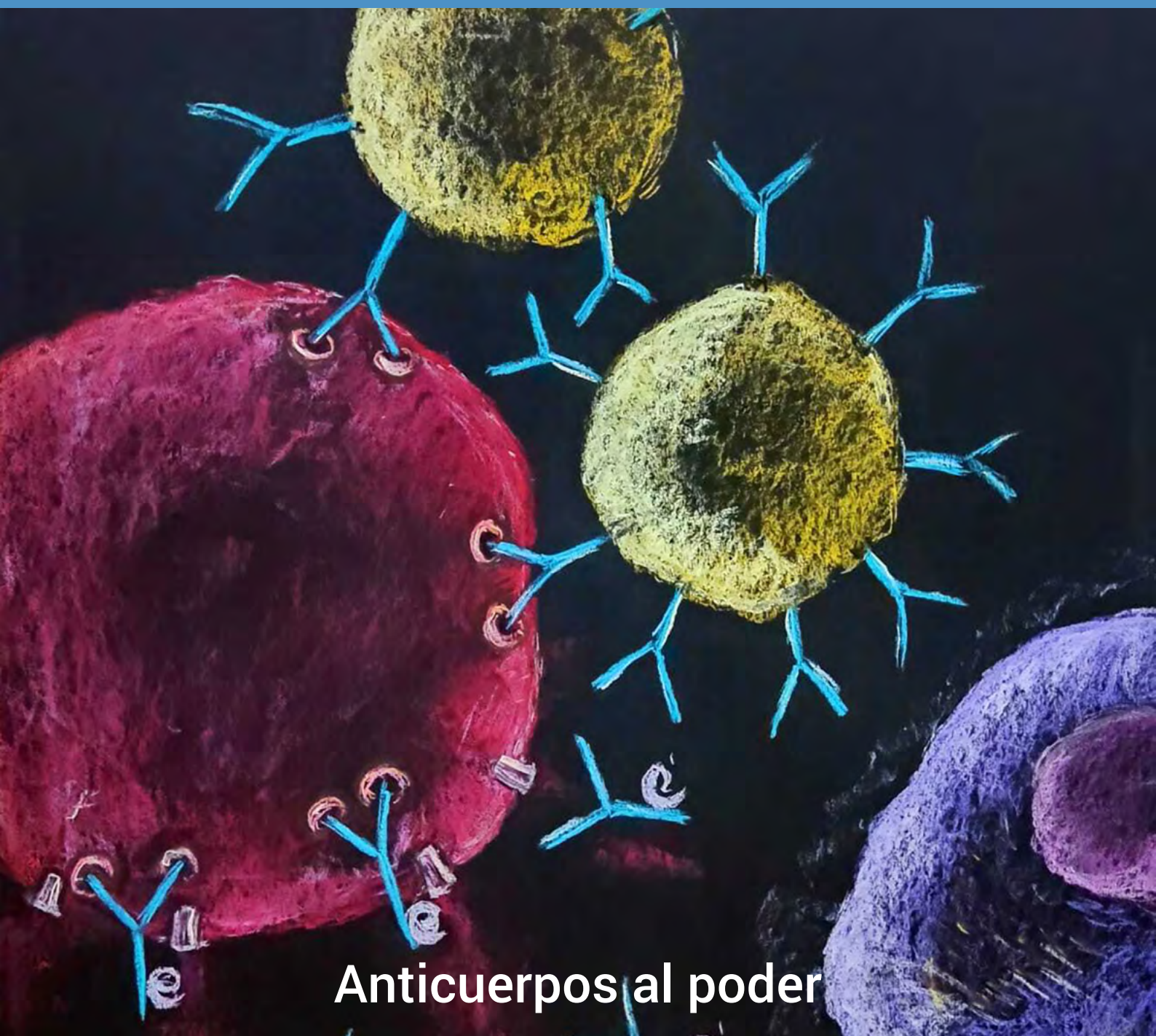


Inmunología



Anticuerpos al poder

Un poco de nutrición
e inmunidad

Teplizumab

Alegaciones
a la LOSU

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

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

Con el patrocinio de:



BD



inmunotek
alergia e inmunología

ÍNDICE DEL CONTENIDO



SEI
Sociedad Española
de Inmunología

Elisabet Matas Pérez: **Reseña del Curso: Diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, 2ª Ed**

Jana Baranda: **Resumen de A-WISH 2022**

Jorge Laborda: **Un poco de nutrición e inmunidad**

Jorge Laborda: **La COVID-19 nos revela una nueva inmunodeficiencia**

Rubén Varela Calviño: **Iria Gómez Touriño: una carrera en la Inmunología**

África González Fernández: **El retorno del anillo de Milstein**

Francesc Baixauli: **Papel de la dinámica mitocondrial en los linfocitos Th17 durante la autoinmunidad**

María Jiménez Fernández: **CD69 regula la expresión de PD-1 en linfocitos T CD4**

M. Fabiola Villegas Siles y Paulina Vásques Reyes: **Teplizumab**

Isidro Jarque Canalias: **Anticuerpos terapéuticos: descifrando sus nombres**

M. Carmen Martín Alonso, Manuel Hernández González: **Consideraciones sobre la IVD-R: regulación de los productos sanitarios de diagnóstico *in vitro***

Grupo Español de Inmunoterapia GEIT. Sociedad Española de Inmunología: **Recomendaciones para la monitorización de las terapias CAR-T**

Pascual Martínez, Pedro Aparicio: **Alegaciones a la LOSU**

La reprogramación metabólica inducida por patrones moleculares de la pared fúngica regula la expresión de citoquinas

Rafael Sirera: **Anticuerpo**

Mª África González Fernández, César Cobaleda, Francisco Javier Bermúdez Silva, Lluís Montoliu, Marcos López Hoyos, Margarita del Val Latorre: **La medicina actual no existiría sin anticuerpos monoclonales (y sin los animales de experimentación)**

Eloísa Jantus-Lewintre: **Estamos rodeados, de Jorge Laborda"**

Embajadores de la SEI

●	PORTADA
●	2 Créditos
●	Índice
●	4 Nota de los editores
●	5 Carta del Presidente
●	6 TRIBUNA
●	6
●	7
●	16 PANORAMA
●	16 Inmunología desinflamada
●	19
●	21 Inmunólogas
●	24
●	27 INVESTIGACIÓN
●	27 Visión del autor
●	30
●	33 CLÍNICA
●	33 Monoclonales
●	36 Actualizaciones Terapéuticas
●	39
●	42
●	44 DOCENCIA
●	44
●	47 Tesis doctorales
●	50 Inmunoglosario
●	52 DIVULGACIÓN
●	52
●	54 Libros
●	56

Sumario de los editores

Queridos socios y socias de la SEI y estimados lectores de la revista *Inmunología*, empezamos una nueva etapa de la revista con nuevos contenidos, nuevo consejo editorial y nuevo formato. Desde aquí un enorme agradecimiento a Noa Martín que se encargará de la sección de Investigación y a Óscar de la Calle que coordinará la de Tribuna. Y por supuesto a los que repiten en sus tareas, Pascual Martínez en docencia, Alfredo Corell en divulgación, Sara Calleja en clínica y Rafael Sirera, tanto en Panorama y como editor jefe. Sin olvidar a los nuevos inmunólogos que actuarán como editores asociados y que entre todos nosotros y con vuestra necesaria colaboración van a hacer posible la revista oficial de la Sociedad Española de Inmunología.

En la sección de Tribuna tenemos la Carta del Presidente, en la que le da la bienvenida a la futura Presidenta de la SEI, Silvia Sánchez-Ramón y nos emplaza en los futuros cursos de la SEI como el de verano de la UIMP o el simposio A-WISH de diciembre y la estupenda noticia de la acreditación de la ENAC para GECLID. De hecho, en este número os presentamos un extenso resumen del A-WISH del pasado año 2022 y que versó sobre “inmunidad entrenada”. También tenemos un resumen de la segunda edición del curso de diagnóstico de inmunodeficiencias primarias.

En la sección de Panorama Jorge Laborda nos entrega dos interesantísimos artículos para su mini-sección de “inmunología desinflamada”. En el primero resalta la importancia de la nutrición equilibrada para un correcto funcionamiento del sistema inmunológico pues, no podemos olvidar que la inmunodeficiencia más prevalente en el mundo es la debida a la malnutrición. En su segundo artículo nos presenta una nueva, y muy rara, inmunodeficiencia primaria descubierta durante la pandemia y que, al afectar al gen TLR-7 que se encuentra en el cromosoma X, hacía a los sujetos más susceptibles a presentar covid severo. Rubén Varela nos presenta a una nueva “inmunóloga”, Iria Gómez Touriño, una gallega que regresó a España al CINBIO en 2017 y que gracias a su brillante trayectoria ha conseguido el “Career Development Award” de la Juvenile Diabetes Research Foundation y que estudiará el papel de las células MAIT en la enfermedad gracias a una beca de 1 millón de dólares. En otro artículo, África González nos cuenta de forma entrañable como el anillo de doctor honoris causa de un Premio Nobel, César Milstein, es ahora suyo y lo lleva con todo el orgullo del mundo.

En la sección de Investigación, queremos aportar una nueva “Visión del Autor” (y autora), que nos sirva para indagar en el trabajo y descubrimientos de otros inmunólogos, así como en la forma en que lo han desarrollado, cómo se ha desarrollado la idea hasta dar lugar al trabajo publicado, cómo esto impacta en la vida científica y la no tan científica del autor...y cómo seguir.

En esta primera aventura, nos centramos en Francesc Baixauli, que ha investigado la capacidad de adaptación metabólica de las células Th17, y en la inmunóloga María Jiménez, que nos cuenta cómo CD69 se conecta con PD-1 en linfocitos T. Esperamos que estos

contenidos sean de interés, tanto para los inmunólogos ya consolidados como para los que empiezan a formar parte de nuestra comunidad, así como para investigadores y clínicos de otras ramas y especialidades, y que estimulen la discusión de datos y el diálogo entre desconocidos. Queremos agradecer a los autores participantes en nuestra nueva aventura su colaboración, imprescindible. Y, por supuesto, a los futuros colaboradores, futuros entrevistados, para que reciban con agrado la invitación a formar parte de esta sección, a través de la “Visión de Autor” y de otros contenidos que formarán parte de la sección de Investigación en próximos números de la revista *Inmunología*, de la SEI.

En la parte dedicada a la Clínica os presentamos el Telizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD3 para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 y que es una versión moderna del archiconocido OKT3 murino ya en desuso. Y hablando de anticuerpos con fines terapéuticos, Isidro Jarque nos ayuda a entender las reglas de nomenclatura de este tipo de fármacos biológicos. Y acabamos la sección de Clínica con dos consideraciones de nuestro grupo de trabajo de la SE. La primera es sobre la IVD-R, que es la nueva normativa europea para los medios utilizados en el diagnóstico de enfermedades con el fin de garantizar su seguridad y efectividad. Y la otra son las recomendaciones para la monitorización de las terapias CAR-T, habida cuenta de la necesidad de una vigilancia mucho más estrecha en las terapias celulares debido, entre otras cosas a la limitada experiencia en el campo.

En el apartado Docencia de este número presentamos tres artículos. En primer lugar, las alegaciones y motivaciones que, desde la SEI, se han enviado al Ministerio de Universidades para justificar la creación de un ámbito de conocimiento propio para la *Inmunología* en su RD que regulará dichos ámbitos en la nueva LOSU. En segundo lugar, estrenamos una nueva sección, “Tesis Doctorales en Inmunología”, en la que Cristina Mancebo Tejera nos explica en una breve entrevista los aspectos más importantes de su Tesis, “La reprogramación metabólica inducida por patrones moleculares de la pared fúngica regula la expresión de citoquinas”. Finalmente, estrenamos también la sección “Inmunoglosario”, una colección de breves historias sobre conceptos inmunológicos. En este número, “el anticuerpo”.

En la sección de divulgación de este número encontraremos 3 contribuciones muy diferentes, pero igualmente relevantes. Por una parte, reproducimos un artículo escrito coralmente por un puñado de inmunólogos y otros expertos sobre la necesidad de los anticuerpos monoclonales y los animales de experimentación en la medicina moderna; analizamos un nuevo libro divulgativo de *Inmunología* que con el título “Estamos Rodeados” ha escrito Jorge Laborda, y finalmente, el Grupo de Embajadores de la SEI nos presentan los materiales informativos que han realizado para diferentes momentos divulgativos de lo que va de año. Porque la inmunología es transversal y podemos estar presente en muchas de estas fechas emblemáticas, que cada vez se conocen más por la población.

Carta del Presidente

Marcos López Hoyos

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Universidad Cantabria

Sale este nuevo número de nuestra revista en época estival y muchos de nosotros de vacaciones. Bien merecidas tras haber participado en el 44 Congreso de nuestra sociedad en Bilbao. Un congreso exitoso por participación (605 congresistas) y calidad de los trabajos presentados y de las mesas y simposio tal y como atestigua la encuesta realizada. También desde el punto de vista social el congreso no puede ser más que catalogado como muy satisfactorio. Muchas gracias a Paco Borrego y a todo el comité local por su implicación en conseguir tal éxito. En 2024 no habrá congreso nacional sino que nos juntaremos con nuestros compañeros europeos para celebrar el congreso europeo ECI en Dublín. Id preparando vuestros trabajos para tal cita.

Por otro lado, durante el congreso se concluyó la votación para la presidencia de la SEI que comenzará en mayo de 2024. Quiero transmitir mi agradecimiento a cada uno de los tres candidatos presentados (Alfredo Corell, Manuel Muro y Silvia Sánchez). Fue Silvia la elegida por la mayoría de socios y desde el momento de su elección, Silvia ya participa de las reuniones y decisiones de la Junta Directiva para que el traspaso sea ordenado en 2024. Aprovecho para recordaros que el próximo año serán las elecciones para tesorero y mitad de las vocalías que se incorporarán al tiempo que Silvia como presidenta de pleno derecho.

En el momento de escribir estas líneas, nos encontramos en vísperas de comentar la VI Escuela de verano de la SEI en Inmunología e Inmunoterapia en el contexto de los cursos de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Una escuela para aquellos estudiantes de grado y postgrado jóvenes interesados en la Inmunología. En una semana se hace un repaso y actualización de lo más importante en nuestra ciencia en un entorno espectacular y con un ambiente cercano que permite mucha interacción entre alumnos y profesorado y que puede servir de estímulo para captar nuevas vocaciones. Os animamos a sugerir a vuestros juniors (estudiantes, residentes y predoctorales) la participación en las próximas ediciones.

Este invierno, le seguirá otra actividad iniciada por la junta directiva actual y que recomiendo encarecidamente en especial este año. En diciembre celebraremos

en Alicante el tercer A-WISH (a-wish.org), un simposio de invierno de altísimo nivel con ponentes de renombre internacional. Durante el simposio también se anuncia y concede el premio SEI-Boulle que reconoce la excelencia científica a equipos de investigación de todo el mundo que hayan destacado por su liderazgo científico inspirador en el campo de la Inmunología. Estos premios, iniciado en 2021 y dotados con 100.000 €, pretenden reconocer al equipo que está detrás del trabajo y por ello reconocen el talento de las mujeres científicas, destacando su liderazgo en grupos de investigación. El A-WISH 2023 se organiza junto con la Universidad de Alicante, fruto del convenio establecido, y en este año colabora también la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS). Quisiera recordar que a finales de noviembre y antes de nuestro simposio se celebra en Ciudad del Cabo (Sudáfrica) el Congreso Internacional de Inmunología organizado por IUIS. Animo desde aquí a la Inmunología española a hacer el esfuerzo preciso para tener presencia y relevancia en dicho congreso.

Termino esta tribuna haciendo eco de una excelente noticia y que consolida el trabajo desarrollado por nuestro programa de Garantía Externa de Calidad para Laboratorios de Inmunología Diagnóstica (GECLID). El pasado 26 de julio recibió el sello de la ENAC que le acredita como el primer centro de intercomparación de pruebas entre laboratorios del país que cumple la norma ISO 17043. Este sello permitirá seguir avanzando en el número de participantes no solo de España sino de otros países con los que ya cuenta GECLID. Aprovecho para indicar que, puesto que no celebramos congresos propio en 2024, tenemos previsto realizar la jornada de talleres y grupos de la SEI el 16 y 17 de mayo de 2024 en Valladolid, organizado por GECLID con Carmen Martín como responsable de las jornadas. En esas fechas se llevará a cabo la Asamblea de la SEI y traspaso de poderes a la nueva Presidenta.

Retomad fuerzas durante este verano para seguir empujando entre todos por el bien de la Inmunología.

Felices vacaciones.

Marcos López Hoyos
Presidente SEI

Diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, 2ª Ed

Elisabet Matas Pérez

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario La Paz



Durante los pasados meses de enero, febrero y marzo se celebró la segunda edición del curso “Diagnóstico de Inmunodeficiencia Primarias”, impartido por las Dras. Rebeca Rodríguez Pena y María Bravo García-Morato, expertas en el diagnóstico clínico y genético de dichas enfermedades. Tras el éxito del año anterior,

esta segunda edición ha tenido un gran reclamo, habiéndose cubierto todas las inscripciones disponibles a las pocas horas de la publicación del curso.

En total, se han matriculado 17 alumnos con perfiles formativos variados, principalmente residentes y facultativos especialistas en el área de Inmunología. El principal objetivo del curso ha sido la adquisición de los conocimientos y de las herramientas necesarias para la interpretación de los datos clínicos y analíticos en pacientes con sospecha de inmunodeficiencia primaria. Durante el desarrollo del curso, los alumnos han demostrado sus habilidades en el establecimiento de diagnósticos diferenciales, en la solicitud e interpretación de

pruebas de laboratorio, en la evaluación y clasificación de variantes genéticas y en el asesoramiento familiar atendiendo al patrón de herencia de la enfermedad y las peculiaridades de cada patología. También se han revisado opciones de tratamiento disponibles para las distintas entidades trabajadas.

El curso se ha impartido mediante clases en *streaming* en las cuales los docentes han expuesto los conceptos teóricos relacionados con la temática semanal y han comentado los ejercicios prácticos que el alumno había resuelto en las tareas anteriores. Tanto las clases teóricas como las actividades prácticas, en su mayoría, a través de casos clínicos, han acercado a los alumnos las dificultades que se encuentra el inmunólogo en la práctica clínica diaria.

El curso se ha impartido utilizando la plataforma online Moodle a través de la cual los alumnos han tenido acceso a toda la bibliografía, los enlaces para las clases en *streaming* y los vídeos de las clases grabadas. Además, tanto alumnos como docentes han podido intercambiar ideas, dudas, bibliografía y experiencias profesionales a través de un foro disponible en la misma plataforma. A lo largo de todo el curso, las docentes han mostrado un gran conocimiento sobre los temas tratados y se han encontrado ampliamente accesibles para la resolución de dudas. Al finalizar la formación, los alumnos han expresado su alto grado de satisfacción concluyendo esta segunda edición de una manera tan exitosa como ya lo había hecho la anterior.

2ª Edición: Diagnóstico de inmunodeficiencias primarias

Modalidad Virtual

Del 09/01/2023 al 03/03/2023



Alicante-Winter Immunology Symposium in Health)

Simposio Internacional de Inmunología y Salud

Compilado por **Jana Baranda**

Universidad CEU San Pablo

SESIÓN 1. Visión General de la Inmunidad Entrenada

Moderadora: Paloma Riquelme

Aventuras en la investigación del inmunometabolismo

Luke O'Neill

El Dr. O'Neill inauguró el simposio reflexionando sobre la participación de metabolitos en procesos inflamatorios en el contexto de las enfermedades humanas. En primer lugar, distribuyó distintas enfermedades del sistema inmune a lo largo del eje autoinmunidad-inflamación, del cual se sirven para estudiar la base de la desregulación inflamatoria, a lo largo de un espectro claramente caracterizado. Las condiciones inflamatorias, que pueden ser recapituladas en macrófagos (MACs) mediante la adición de lipopolisacárido (LPS), producen una reprogramación de los perfiles metabólicos de estas células. En este contexto, el laboratorio de O'Neill ha identificado varios metabolitos aumentados con diferentes funciones en la función de los MACs: el Itaconato, que ha demostrado inducir programas antiinflamatorios, conduciendo a la supresión de células T; el Succinato, que ha demostrado activar el factor de transcripción HIF-1a, aumentando la producción de citoquinas inflamatorias; o recientemente el Fumarato, que inhibe la producción de citocinas antiinflamatorias como la IL-10, entre otros mecanismos. Dichos metabolitos, que están involucrados en rutas bioquímicas que ocurren principalmente dentro de las mitocondrias, han demostrado tener un efecto sobre vías de detección de nucleótidos endógenos, como los TLRs intracelulares o los receptores tipo NOD (como RIG-I y MDA5). En concreto, en su último estudio, han descubierto que la desregulación de los niveles de fumarato (ya sea por infla-

mación o inducida farmacológicamente) es suficiente para promover firmas moleculares de interferón de tipo I (en particular, IFN- β), a través de la activación de dichos sensores intracelulares. Como validación de su estudio, el equipo analizó muestras de pacientes con lupus eritematoso sistémico, que se caracterizan por firmas anormalmente altas de IFN- β , en las cuales también se identificó una desregulación de los niveles de fumarato y sus enzimas asociadas. Estos resultados indican un potencial papel patogénico de este metabolito en enfermedades humanas y abren nuevas oportunidades para la intervención terapéutica dirigida al metabolismo.

(Resumen: Carlos de la Calle Fabregat)

Inmunidad entrenada en células linfoides. Descifrando el ambiente pulmonar de la tuberculosis.

Shabaana Khader

La doctora Shabaana A. Khader, profesora y jefa del departamento de Microbiología de la Universidad de Chicago, presentó sus estudios sobre la identificación de los parámetros inmunológicos que diferencian a los individuos con tuberculosis activa de los individuos con tuberculosis latente. El objetivo es comprender el mecanismo que subyace a la progresión de la infección, que ocurre en el 10% de los pacientes. Utilizando modelos experimentales, demostraron que la expresión de CXCR5 en las células T CD4+ media su correcta localización dentro del parénquima pulmonar. Esto facilita la formación de folículos linfoides y promueve la activación eficiente de los macrófagos, desempeñando así una función protectora. Además, se ha visto que durante la infección latente existe una acumulación de célu-



las NK CD27+, asociadas también con el control inmunitario. Por el contrario, en los granulomas pulmonares inflamatorios característicos de la tuberculosis activa destacan células dendríticas plasmocitoides, poblaciones de macrófagos que responden a interferón, células T activadas y neutrófilos. La inflamación pulmonar exacerbada que se produce en estos pacientes depende de las proteínas S100A8/A9, que promueven la acumulación de neutrófilos, inducen la producción de citoquinas e influyen en el tráfico leucocitario, asociándose con una enfermedad más severa. En un modelo de ratón, la depleción de neutrófilos y la deficiencia de S100A8/A9 llevaron a un mejor control de la infección. Además, demostraron que los niveles séricos humanos de S100A8/A9 junto con las quimiocinas son útiles para distinguir entre individuos con infección latente e individuos con infección activa. Sus resultados sobre la caracterización inmunológica del pulmón durante la infección activa y latente abren el camino para la identificación de potenciales dianas terapéuticas, así como para el diseño de una vacuna eficaz.

(Resumen: Laura Miguel Berenguel)

Una breve historia de los lncRNA y la memoria inmune innata

Musa Mhlanga

Las infecciones y vacunas reprograman las células inmunitarias innatas hacia una mayor capacidad de respuesta frente a exposiciones secundarias. Esta mayor capacidad de respuesta a estímulos heterólogos representa una memoria inmunitaria innata de facto, caracterizada por la reprogramación metabólica y epigenética de células innatas al aumentar la transcripción de genes inmunes innatos. El laboratorio del Dr. Mhlanga investiga el papel de una nueva clase de ARN largos no codificantes ("lncRNA") que han llamado IPL ("Immune gene Priming lncRNAs"). Estos IPLs están implicados en el establecimiento y mantenimiento de modificaciones epigenéticas discretas y duraderas que son causales de la respuesta inmunitaria entrenada. Han descrito dos IPLs clave en la regulación molecular de la inmunidad entrenada: UMLILO y AMANZI. UMLILO ("Upstream Master lncRNA of the Inflammatory Chemokine Locus") utiliza una topología nuclear 3D para dirigir el complejo WDR5/MLL1 a través de los promotores de quimiocinas, lo que permite el cebado epigenético H3K4me3 de sus promotores antes de la activación transcripcional. Y, recientemente descrito, AMANZI ("A MAster Non-coding RNA AntagoniZing Inflammation") encargado de

regular negativamente la expresión de IL-1 β (pro-inflamatoria) y, por tanto, la inmunidad entrenada al inducir la transcripción de IL-37 (anti-inflamatoria) a través de la formación dinámica de contactos de cromatina de largo alcance entre IL-1 β e IL-37. La formación de este contacto dinámico introduce un retraso temporal en la transcripción de IL-37, que coordina la naturaleza bifásica de la inflamación. Además, han observado que la variante común rs16944 GG o AA aumenta los niveles de IL-1 β o AMANZI respectivamente, lo que predispone a las personas a una mayor pro-inflamación o inmunosupresión, lo que da como resultado una inmunidad entrenada mejorada o disminuida.

(Resumen: Jana Baranda)

Inmunidad entrenada en aterosclerosis

Siroon Bekkering

La Dra. Siroon Bekkering de la Universidad de Radboud (Países Bajos) presentó su trabajo sobre la relación entre arteriosclerosis e inmunidad entrenada. En los últimos años se ha demostrado que las células del sistema inmune innato pueden desarrollar un fenotipo proinflamatorio duradero después de una breve estimulación no solo con productos microbianos sino también con estímulos endógenos aterogénicos. Además, determinó que la exposición previa a ciertas proteínas relacionadas con la placa arterial (aterogénicas) podrían inducir la inmunidad entrenada, produciendo modificaciones epigenéticas y metabólicas, lo que podría ayudar a desarrollar arterioesclerosis. Así pues, Bekkering demostró que debido a las dietas occidentales y otras muchas comorbilidades se inducía una reprogramación hematopoyética y se incrementaba el riesgo cardiovascular en ratones. Explicó que en pacientes con arterioesclerosis o con riesgo a padecerlo, se podían detectar monocitos y progenitores en la médula ósea tanto con marcas epigenéticas como metabólicas y mostrando un fenotipo proinflamatorio. La Dr. Siroon Bekkering prosiguió su charla manifestando la importancia que tienen los metabolitos producidos en el metabolismo celular originados por las dietas actuales y el papel de estas en la inmunidad entrenada, debido a cómo pueden activar modificaciones en histonas que determinarán la expresión génica de la célula. Finalmente, concluyó hablando sobre la posible insuficiencia de revertir la inmunidad entrenada mediante cambios en el estilo de vida, aunque estos puedan reducir la inflamación y la justificación de terapias adicionales.

(Resumen: Vicent Tur Planells)



Inmunidad entrenada central y el papel de médula ósea*Triantafyllos Chavakis*

El Dr. Triantafyllos Chavakis comenzó definiendo la inmunidad entrenada como la capacidad de algunas infecciones como *Candida albicans*, vacunas como BCG, o de la dieta obesogénica y el oxLDL de generar una respuesta aumentada de las células tras un segundo estímulo. Sin embargo, aunque la duración de las células entrenadas en sangre suele ser corta, el entrenamiento se puede observar aun a largo plazo (meses). Esto se debe, según afirmó el Dr. Chavakis, en alteraciones en las células progenitoras hematopoyéticas (HSPCs) de la médula ósea como, por ejemplo, una mayor producción de estas. En otro estudio, determinaron que el β -glucano, produce una respuesta metabólica de los macrófagos periféricos, responsable de aumentar la presencia de receptores de IL-3 en las células progenitoras y, por tanto, de aumentar también la señalización por GM-CSF. Este efecto puede ser beneficioso en el campo de la quimioterapia, previniendo la neutropenia, reduciendo el crecimiento del tumor y, por lo tanto, aumentando tanto la supervivencia de los ratones entrenados, como de aquellos ratones con trasplantados de médula ósea entrenada. Profundizando en los mecanismos involucrados observaron que el entrenamiento de la granulopoyesis estaba dirigido a través de la señalización de IFN de tipo 1, evitando el secuestro típico de neutrófilos provocado por el tumor, y generando neutrófilos con capacidad antitumoral mayor y, al mismo tiempo, más inflamatorios. El Dr. Chavakis nos plantea además este entrenamiento como un arma de doble filo, capaz de ser responsable de inflamaciones crónicas u otras comorbilidades, tal y como demostró en un estudio realizado en ratones con periodontitis, una enfermedad asociada con múltiples comorbilidades. Finalmente concluye un experimento en el que comprueban que dicho efecto se debe a la señalización de IL-1, ya que, al eliminar el receptor de IL-1 a nivel de células hematopoyéticas progenitoras, se elimina el training a largo plazo por mielopoyesis.

*(Resumen: Javier Arranz Herrero)***SESIÓN 2. Inmunidad Entrenada y Vacunas***Moderadora: África González***Efectos heterólogos de las vacunas sobre la salud***Christine Stabell - Benn*

La Dra. Christine Stabell-Benn nos presentó una increíble ponencia acerca de los diversos efectos de la vacunación, haciendo énfasis en aquellos efectos no específicos. Aunque la mayoría de las personas estamos familiarizadas con las vacunas, hasta hace poco no se conocían sus implicaciones más allá de su efecto protector contra un determinado microorganismo. De sus 30 años de investigación, principalmente en Guinea, destaca el efecto beneficioso de las vacunas de virus vivos atenuados, como BCG, sarampión y polio oral, sobre la mortalidad por cualquier causa, mientras que vacunas no vivas como la DTP parecen ejercer el efecto contrario, aumentando la mortalidad por cualquier causa en las personas vacunadas. Asimismo, habla sobre la disminución de la mortalidad observada en los años en los que se instauran campañas de vacunación contra la polio, en comparación con aquellos años en los que no se realiza. Por otro lado, la Dra. Stabell-Benn hace hincapié en los resultados de múltiples estudios sobre los efectos de la BCG, en donde destaca que algunas cepas de la vacuna no sólo confieren protección contra formas diseminadas de tuberculosis, sino que también reducen la mortalidad por todas las causas al inducir protección contra infecciones por patógenos no relacionados, así como disminución de la septicemia e infecciones respiratorias. En cuanto a la vacuna DTP, algunos estudios sugieren que la misma puede interferir con el sistema inmune de los niños y aumentar el riesgo de contraer otro tipo de infecciones, así como incrementar la mortalidad por cualquier causa, incluso hasta en el 10%. Por último, la Dra. Stabell-Benn concluye su presentación insistiendo en un cambio en la política de vacunación, y propone vacunar con BCG a recién nacidos de áreas con alta tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas, así como a aquellos pacientes de la tercera edad con múltiples comorbilidades.

(Resumen: Andrea Ferranti)

MV130 como vacuna basada en la inmunidad entrenada: mecanismo de acción e impacto clínico

Carlos del Fresno

El doctor Carlos del Fresno, investigador Miguel Serret del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz, expuso los mecanismos de acción y el funcionamiento de la vacuna MV130, una vacuna polibacteriana inactivada por calor y administrada sublingual, que brinda protección a los pacientes contra las infecciones respiratorias recurrentes, incluyendo las de origen viral. En cuanto al mecanismo de acción de la vacuna, algunos estudios sugieren acciones inmunomoduladoras basadas en la inmunidad adquirida, logrando efectos a largo plazo mediante la modificación de factores epigenéticos y el reprogramamiento metabólico. Para respaldar la eficacia de esta nueva inmunoterapia, se presentaron diversos estudios que mostraron un aumento en las respuestas específicas después de 6 meses de uso diario de la vacuna, una reducción en las infecciones anuales en pacientes con inmunodeficiencia común variable, y en general, una disminución en las infecciones respiratorias anuales por paciente. Además, se presentaron datos que demostraban una reducción en el consumo de antibióticos por paciente, menos visitas inesperadas a la consulta y menor absentismo laboral en los pacientes estudiados después de la administración diaria de este preparado. También, se expusieron estudios realizados en el CSIC que proporcionaron datos que demostraban que la vacuna aumentaba el porcentaje de supervivencia en ratones con infección por SARS-CoV-2, así como un aumento en las respuestas inmunes e inflamatorias que estaban asociadas, en la mayoría de los casos, con un aumento en el número total de leucocitos. En resumen, MV130 es una herramienta de interés en el campo de la inmunoterapia heteróloga (fibrosis quística, inmunoterapia contra el cáncer, etc.), como adyuvante en vacunas que no son completamente efectivas por sí solas, y para mejorar la inmunogenicidad contra variantes virales que reducen la efectividad de las vacunas.

(Resumen: Carlos Sánchez Rodríguez)

Entrada de MTBVAC en ensayos de eficacia de TB y exploración de efectos no específicos en comparación con BCG

Carlos Martín

El Dr. Carlos Martín Montañés presentó el trabajo de investigación que llevan realizando desde hace más 25 años para el desarrollo de una nueva vacuna eficaz para la tuberculosis, llamada MTBVAC. La única vacuna autorizada hoy día frente a TB es BCG, desarrollada hace 100 años de una cepa de *Mycobacterium bovis*, pero confiere una protección muy pobre frente a las formas transmisibles de la enfermedad. MTBVAC contiene la cepa Mt103 atenuada de *Mycobacterium tuberculosis* de origen humano, en cuyo genoma se han insertado dos delecciones, una en el gen *PhoP* y otra en *fadD26* (ambos implicados en la ruptura fagocítica), estables sin marcadores de resistencia a los antibióticos, para evitar la reversión a la virulencia. En 2008, MTBVAC comenzó el desarrollo de GMP por la empresa BIOFABRIC responsable del desarrollo industrial y clínico del ensayo. Entre 2012 y 2021 tuvieron lugar las fases 1, 1B y 2A para el estudio de seguridad e inmunogenicidad; en 2022 comenzó la fase 3 para el ensayo de eficacia. Por otro lado, presentó los estudios realizados en colaboración con el Dr. Mihai Netea donde demostraron que MTBVAC inducía inmunidad entrenada tanto *in vivo* en ratón como en monocitos aislados de humano. Este entrenamiento ocurría tras reprogramación epigenética (metilaciones H3K4me3) y metabólica y un aumento de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α e IL-6. Además, MTBVAC mostró una mejor capacidad, respecto a BCG, para colonizar células tumorales de vejiga humana, mientras que ambas vacunas desencadenaban respuestas T memoria específicas de alérgenos con perfil Th1, lo que revirtió el asma en ratones. El Dr. Martín finalizó su ponencia recalcando la necesidad de esta nueva vacuna y la importancia de conocer mejor aún sus efectos no específicos.

(Resumen: Inmaculada Márquez Leiva)

Protección de vacunas adaptadas a omicron: más certezas que dudas

Eva Polverino

La Dr. Eva Polverino, neumóloga del Hospital universitario de Vall d'Hebron, realizó una actualización sobre las vacunas ante SARS-Cov2. Comenzó explicando las



recomendaciones europeas y del Ministerio de Sanidad de España para completar el ciclo completo de vacunación, resumiendo posteriormente la situación actual de administración en el mundo de la cuarta dosis con vacunas bivalentes adaptadas a la variante ómicron, en función de la edad. Presentó los estudios realizados que muestran que la aparición de nuevas mutaciones disminuye la producción de anticuerpos a lo largo del tiempo. En cuanto a la respuesta celular, las nuevas mutaciones del virus no modifican la secuencia de aminoácidos de los epítomos susceptibles de ser presentados por el HLA de clase I, lo que indicaría que las respuestas de las células T CD8, suscitada por las vacunas originales realizadas ante la variante de Wuhan, se conservan frente a la variante Ómicron. Con las nuevas variantes (BA.4 / BA.5), se desarrolló una actualización en la vacuna ómicron bivalente BA-1, la cual se debía de ajustar a 3 criterios reglamentarios: criterio de superioridad de la GMR, tasa de sero-respuesta y no inferioridad de la cepa de referencia GMR. Se presentaron estudios que demostraban que la vacuna modificada mejoraba la respuesta humoral. Como conclusión, la Dra. Polverino defendió que es muy importante la rapidez de mantener vacunas actualizadas a nuevas variantes de la covid-19 para reducir el número de infecciones graves.

(Resumen: Sara Muñoz Martínez)

de AREG. AREG, a su vez, induce la liberación de TGFβ bioactivo que conduce a la diferenciación de pericitos en miofibroblastos durante el daño tisular agudo. Esto es a través del EGFR. Así, mientras AREG promueve la activación local de TGFβ, HB-EGF por el contrario tiene un efecto inhibitorio sobre TGFβ. Dietmar demuestra que el HB-EGF KO provoca una fibrosis tisular excesiva y una respuesta inmunitaria disminuida. Para diseccionar aún más el mecanismo subyacente, muestran que HBEGF induce la fosforilación de Tyr-1068 en EGFR, mientras que AREG induce la fosforilación en Tyr-992. Esta fosforilación diferencial, combinada con la fuerza del ligando de unión, la señalización de EGFR puede ser sostenida o transitoria, lo que da como resultado la diferenciación o proliferación celular. La investigación de Dietmar Zaiss arroja luz sobre el vínculo mediado por células mieloides entre la inflamación local y la homeostasis tisular, enfatizando el papel crucial de AREG y HB-EGF en la modulación de la actividad de TGFβ. La comprensión de estos mecanismos proporciona información valiosa sobre condiciones patológicas como la fibrosis tisular y la desregulación inmunitaria. Además, podría tener importancia en la inmunología tumoral, ya que las células tumorales expresan EGFR y las células inmunitarias pueden producir tanto HBEGF como AREG.

(Resumen: Dieke Van Dinther)

SESIÓN 3. Desarrollo y Regulación de las Células Inmunitarias Innatas

Moderadora: Carmen Cámara

Vínculo mediado por células mieloides entre la inflamación local y la homeostasis tisular

Dietmar Zeiss

Dietmar Zaiss explora la conexión entre la inflamación local y la homeostasis tisular a través del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ). El TGFβ juega un papel crucial en la diferenciación celular y la regulación inmunitaria local, pero también en el daño agudo y la reparación. *N. Brasillensis* se utilizó como modelo para el daño agudo. Es un helminto que causa daño en el pulmón que conduce a una caída en la saturación de oxígeno en la sangre. Los ratones Areg^{-/-} mostraron un retraso en la recuperación de este daño pulmonar. AREG es producido por macrófagos alveolares y contribuye a la recuperación del daño pulmonar. Los macrófagos alveolares detectan ATP que conduce a la producción

Inmunidad entrenada post-COVID-19: Memoria epigenética de la COVID-19 en las células de inmunidad innata y sus progenitores

Steven Josefowicz

El interés del laboratorio del doctor Steven Josefowicz es estudiar los mecanismos de transcripción que colaboran con reguladores de la cromatina para determinar las transiciones de destinos celulares relacionados con la inmunidad entrenada (TRAIM). Los estados post-infección muestran cambios en composición celular de tejidos, en endotelios y epitelios y en inmunidad sistémica relacionados con la hematopoyesis y los fenotipos migratorios/activados de las células circulantes, cuya duración y significado clínico son muy relevantes. Se estudiaron estos cambios en COVID19 con 3 cohortes de pacientes UCI: convalecientes tempranos (2-4 meses), convalecientes tardíos (4-12 meses) y convalecientes no-COVID19 junto con un control de sanos. El análisis de componentes principales de los resultados de ATAC-seq de accesibilidad de cromatina en monocitos CD14⁺ mostró dos patrones: convalecientes



no-COVID19 y tempranos en el primero y COVID19 temprano y tardío en el segundo. Se distinguieron dos tipos de panorama epigenético: el transitorio de regulación positiva de la inflamación y proliferación leucocitaria aumentada y el persistente de regulación de la diferenciación mieloide. Las células madre hematopoyéticas y progenitoras (HSPC) mostraron un enriquecimiento de GMP y disminución de HSC en tardíos, mientras que los tempranos tenían aumentado GMP y también HSC. En los casos post-COVID19 se observa persistencia de hematopoyesis alterada y persistencia de memoria epigenética en HSPC. Cuestiones pendientes: Determinar si los fenotipos epigenéticos y hematopoyéticos determinan la patología COVID19 prolongada y otros síndromes prolongados. Desarrollar los mejores modelos murinos de la COVID19 prolongada. Estudiar los mecanismos de la TRAM y los de cambio en la hematopoyesis en el post-COVID19.

(Resumen: Ramón Juste Jordan)

Caracterización genética y epigenética de DC 10 tolerogénicas

Silvia Gregori

La Dra. Silvia Gregori, del San Raffaele Scientific Institute en Italia, presentó un nuevo estudio sobre células dendríticas (DC) tolerogénicas generadas a partir de la diferenciación en presencia de interleucina 10 (IL-10) de monocitos de sangre periférica, a las que denomina DC10. En este estudio, tenían el objetivo de definir la firma genética y epigenética que caracteriza las DC10. Para ello, analizaron la expresión de genes y la accesibilidad de su genoma mediante RNAseq y ATACseq, respectivamente. Mediante distintas herramientas bioinformáticas concluyeron que el receptor de hidrocarburos de arilos (AhR) tenía una función clave. Para validarlo, diferenciaron monocitos a DC10 en presencia de un inhibidor específico de AhR. Al analizar el fenotipo y la funcionalidad de las DC en estas condiciones, observaron el bloqueo de la expresión de marcadores tolerogénicos previamente definidos y la capacidad de inhibir la proliferación de células T CD4+. También analizaron el fenotipo resultante tras la activación de AhR durante la diferenciación en ausencia de IL-10. En este caso, la activación de AhR no resultó suficiente para inducir el fenotipo tolerogénico. Seguidamente, validaron la activación de AhR in vivo en DC10 purificadas de sangre periférica comparándolas con DC clásicas. Finalmente, examinaron si AhR

podía estar afectado en alguna patología, de manera que generaron DC10 a partir de sangre periférica de pacientes con esclerosis múltiple y los compararon con donantes sanos y observaron una disminución en la capacidad de generar DC tolerogénicas. En conclusión, se demostró la activación de AhR se produce por debajo de IL-10, y que dicha activación conduce a un fenotipo tolerogénico.

(Resumen: Gerard Godoy Tena)

La señalización de calcineurina/NFAT regula la inmunidad entrenada inducida por β -glucano

David Sancho

El Dr. David Sancho, PI del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC, Madrid), comenzó su ponencia explicando la importancia de las rutas de señalización y su regulación en la inmunidad entrenada. En primer lugar, habló del SHIP-1, una inositol 5'fosfatasa que se expresa predominantemente en las células del compartimento hematopoyético y cuya función es ser un importante regulador de procesos biológicos incluyendo la proliferación, la diferenciación o la activación, entre otros, a través de su capacidad para disminuir la vía PIK3 en las células hematopoyéticas. Enseñó resultados en los que macrófagos entrenados con β -glucano procedentes de ratones con una eliminación mieloide de SHIP-1 eran capaces de producir una mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias en respuesta a lipopolisacárido (LPS). Este incremento se correlacionó con un aumento en la metilación y acetilación de histonas. Estos resultados les hicieron plantear que la inhibición de SHIP-1 podría considerarse una herramienta en la mejora de la inmunidad entrenada. En segundo lugar, nos habló de la contribución de la ruta calcio-calcineurina-NFAT en la respuesta inmunitaria entrenada, mediante una independencia del requerimiento metabólico característico de los macrófagos entrenados; así como, favoreciendo la apertura de la cromatina en regiones relacionadas con la respuesta del sistema inmunitario. Finalmente, el Dr. David Sancho hizo una reflexión resaltando la importancia de comprender los mecanismos intrínsecos a la inmunidad entrenada, ya que ser capaces de controlar y modular esta respuesta podría ayudar a numerosas patologías en las que se requiere una mayor o menor capacidad de respuesta inmunitaria por parte del organismo.

(Resumen: Laura Hurtado Navarro)



SESIÓN 4. Objetivo y Visualización del Sistema Inmune Innato

Moderadora: *María González*

Apuntar a la inmunidad innata para tratar la enfermedad

Willem Mulder

Willem Mulder es profesor de Medicina de Precisión en el departamento de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Tecnología de Eindhoven. Durante años, Mulder ha centrado sus investigaciones en el desarrollo de nanoproteínas derivadas de lipoproteínas naturales y su potencial uso en la terapia frente a enfermedades inmunomediadas. Mulder no pretende tratar directamente la patología, sino regular el proceso propio de mielopoyesis para desarrollar inmunidad entrenada y mejorar así los resultados terapéuticos de diferentes enfermedades. En el ámbito oncológico, el equipo de Mulder ha infundido en ratones oncológicos nanopartículas capaces de inducir inmunidad entrenada. Los resultados de sus investigaciones confirman la elevada actividad antitumoral de las células mieloides entrenadas, que son capaces de baipasear el ambiente inmunosupresor de los tumores. De manera similar, la terapia con nanopartículas parece mejorar la tolerancia al injerto en los ratones trasplantados. La nanoterapia dirigida también parece ser beneficiosa en la enfermedad cardiovascular, concretamente de la aterosclerosis. Mulder ha investigado la inducción mediante nanopartículas de inmunidad entrenada para tratar las complicaciones cardiovasculares derivadas de la infección por SARS-CoV 2 en ratones y primates. Los resultados demuestran una activación de la mielopoyesis y una reducción en la inflamación de diferentes órganos, entre ellos los pulmones. Para monitorizar estos tratamientos, el equipo de Mulder se encuentra en pleno desarrollo de nuevas técnicas de imagen no invasivas que generen una representación gráfica precisa de los procesos inmunológicos que acontecen a la nanoterapia.

(Resumen: *Ricardo Cuesta Martín*)

Imágenes in vivo del sistema inmunitario para la evaluación de la salud y la enfermedad

Zahi Fayad

La investigación traslacional de la salud a la enfermedad está afectada por numerosos factores: estilo de vida, determinantes medioambientales y biológicos.

Para evaluar la relación de estos factores con la enfermedad se pueden utilizar técnicas de imagen que permitan caracterizar y monitorizar los procesos biológicos. Su objetivo ha sido proporcionar una herramienta como la tomografía de emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa (inmuno-PET) para la evaluación de los distintos efectos del estilo de vida en la aparición de eventos cardiovasculares adversos. Los niveles de estrés crónico están relacionados con enfermedades cardiovasculares. Por ello, se ha correlacionado la actividad amigdalal del cerebro con estrés/ansiedad. Los individuos con mayor activación de la amígdala presentaban mayores niveles de aterosclerosis subclínica y mayor producción de citoquinas inflamatorias, por tanto, el estrés crónico agrava la enfermedad cardiovascular interfiriendo con el sistema inmunitario. Todos estos experimentos pueden extrapolarse a otros factores que influyen en el estilo de vida como el sueño, ejercicio, la ingesta de alcohol, comparando su efecto en la actividad de la amígdala y en la presencia de mayores eventos adversos cardiovasculares. También se monitorizó el flujo de células mieloides después de un infarto de miocardio y en trasplante cardíaco, observando diferencias entre su distribución y de rechazo celular según su activación en trasplante alogénico y singénico.

El principal objetivo es integrar todos estos datos multimodales en un sistema preciso con alta resolución que permita una evaluación y monitorización continua de todos estos factores contribuyendo a un método más integral y de precisión en la salud.

(Resumen: *Alicia Jurado Orozco*)

Inmunidad entrenada en infecciones por micobacterias

Maziar Divangahi

El Prof. Maziar Divangahi, de la universidad McGill, presentó “Descubriendo el poder de los macrófagos en la inmunidad contra infecciones pulmonares”, y mostró datos de un artículo publicado en la revista Nature. Su grupo estudia la función de los macrófagos del pulmón durante los periodos de desarrollo, homeostasis, inflamación, e infección. En este estudio se examinó el papel de los eicosanoides en estos procesos utilizando un modelo de ratón deficiente en la enzima ALOX15, que produce 12-HETE. Estos ratones presentan una reducción de macrófagos alveolares (AMs) comparado con los controles, como resultado de defectos durante el desarrollo embrionario e independientemente de la implantación, maduración, y diferenciación de los AMs. En



estos AMs, pero no en los macrófagos peritoneales ni en aquellos generados a partir de médula ósea, se observa un deterioro en su capacidad de autorrenovación y proliferación, debido a la falta de señales inducidas por ALOX15 durante el desarrollo, que son necesarias para la inducción de cambios epigenéticos en neonatos. Además, la producción aumentada de prostaglandina E2 en estos ratones causa la senescencia de los AMs y la parada del ciclo celular. A pesar de que los AMs Alox15^{-/-} mantienen la homeostasis alveolar, durante la infección con el virus de la gripe aumentan los monocitos inflamatorios, el daño pulmonar, y la mortalidad. El tratamiento con 12-HETE no es capaz de revertir el fenotipo durante la infección; sin embargo, este tratamiento imprime la capacidad de autorrenovación en los AMs durante el desarrollo, evitando el fenotipo de senescencia y restaurando sus funciones antimicrobianas. Finalmente, muestran que el 12-HETE es producido por neutrófilos perinatales, y señala a través del receptor LTB4R2. Este artículo demuestra la necesidad de los eicosanoides generados por neutrófilos, y la complejidad de la programación de macrófagos residentes de tejido durante el desarrollo.

(Resumen: Samuel Tanner Pasco)

Inmunidad entrenada: una memoria para la defensa innata del huésped

Mihai Netea

El Profesor Mihai Netea, del Centro Médico de la Universidad de Radboud (Países Bajos), nos presentó su trabajo "Inducción de la inmunidad entrenada por BCG: mecanismos y nuevas perspectivas". Durante su ponencia, se centró en la teoría de que la vacuna de BCG (contra la tuberculosis) proporciona una inmunidad entrenada amplia e inespecífica frente a infecciones. Con la intención de apoyar dicha hipótesis, el Dr. Netea nos mostró los resultados de un estudio en el que se compararon la sangre y la médula ósea donadas por pacientes antes de recibir la vacuna de BCG y tres meses después de la administración de la misma. En estas muestras pudo observarse que existía una epigenética modificada en las células mieloides que conllevaba una mayor expresión de citoquinas y genes tras la vacuna, lo que indicaría una mejor reacción frente a estímulos secundarios. De hecho, la vacunación con BCG se ha relacionado con una menor severidad (20% menos hospitalizaciones) y menor mortalidad (40% menos muertes) por la COVID-19. Esto debido a una mejor respuesta humoral y

celular en estos individuos, pese a que la incidencia de la enfermedad no se viera afectada. Del mismo modo, la infección grave ha sido asociada con una deficiencia en la inmunidad entrenada en monocitos, mostrando la importancia del sistema inmunitario innato en este tipo de patologías. Por ello, la inmunidad entrenada inducida por la vacuna de BCG podría emplearse como terapia en próximas pandemias, hasta que se desarrolle una vacuna específica, ya que disminuye la severidad de una amplia variedad de enfermedades infecciosas.

(Resumen: Sarai Araujo Aris)

SESIÓN CLAUSURA. Inmunidad Innata Y Salud

Moderador: Mihai Netea

Descubrimiento de receptores tipo Toll

Ruslan Medzhitov

El Dr. Medzhitov presentó el trabajo que él y su equipo del instituto Howard Hughes están realizando sobre los mecanismos de control y regulación de la inflamación. Existen muchas causas diferentes de la inflamación más allá de la respuesta a daño tisular o infecciones. De hecho, la inflamación tiene un propósito y una función biológica necesaria para el organismo. Sin embargo, en caso de "sobre-activación" acaba siendo patológica (enfermedades autoinmunes, alergias, cáncer, arteriosclerosis...). Estos procesos inflamatorios siguen un patrón definido: inician con inductores detectados por sensores (macrófagos) que sintetizan y liberan mediadores (citocinas) que se dispersan por el organismo dando lugar a la respuesta inflamatoria. Puede darse la excepción de que se origine sin participación de los inductores, sino a consecuencias indeseadas o daño colateral generado en los tejidos sanos. La cuestión es, ¿cómo se regula ese fino equilibrio por parte de los macrófagos y cómo detectan ese daño tisular? El Dr. Medzhitov nos propuso una de sus hipótesis: mediante el pH. Cultivando macrófagos en diferentes valores de pH y estimulándolos con LPS, se observaron diferentes patrones de expresión génica. Estudios de clústeres genéticos evidenciaron diferentes tipos de regulación (exclusiva, aditiva, sinérgica o antagonista) que alteraban la expresión de genes secundarios responsables de la remodelación de la cromatina. La proteína Bdr4 ha sido la diana de estudio, ya que su estructura contiene dominios IDR (Regiones intrínsecamente desestructuradas) ricos en glutamina e histidina, haciéndola sensible al pH



ya que actúan como sensores. En función del microentorno de la célula, favorecen la compactación o descompactación de la cromatina. Por tanto, el estudio del Dr. Medzhitov demuestran una vinculación entre expresión génica, microambiente inflamatorio y remodelación de la cromatina por parte de los macrófagos inflamatorios.

(Resumen: Sergi Cantenys Molina)

Inmunidad innata en salud y enfermedad

Akiko Iwasaki

El 20-45% de las personas que han sido infectadas por el SARS-CoV-2 desarrollan Long-Covid (LC). El LC no es un fenómeno nuevo, si no que se suma a otros síndromes post-infección que ocurren tras entrar en contacto con diversos patógenos, no sólo virus. Estos síndromes tienen en común que se alargan en el tiempo y afectan a diferentes sistemas del organismo, llegando a presentar hasta 200 síntomas diferentes. Las cuatro hipótesis que mejor explican la patogénesis del LC son: la existencia de un reservorio viral o persistencia de an-

tígenos virales (a), la autoinmunidad (b), la disbiosis y reactivación del virus latente (c) o el daño tisular (d). A. Iwasaki *et al.* iniciaron el estudio MY-Long COVID con el fin de explorar las tres primeras hipótesis. Reclutaron una cohorte de pacientes con LC y la compararon con controles sanos, que habían estado expuestos o no al virus. El inmunofenotipado reveló un aumento de células T exhaustas, células T IL-4/IL-6 doble positivas, células B activadas y monocitos no clásicos en los pacientes LC. No observaron un aumento de autoanticuerpos en el suero de los pacientes al compararlo frente a controles sanos, pero sí que se observó una mayor cantidad de anticuerpos específicos para SARS-CoV-2. Por otro lado, encontraron evidencias de la reactivación de herpesvirus (EBV y VZV) en pacientes LC. Por último, los niveles bajos de cortisol fueron el factor de predicción más importante tanto para definir el estado de LC como para predecir la gravedad de la enfermedad. El grupo concluyó que la hipótesis de la autoinmunidad queda descartada, mientras que la del reservorio viral o la reactivación del virus latente pueden ser los factores que más contribuyan al desarrollo de la enfermedad.

(Resumen: Marcos Berges Buxeda)



Un poco de nutrición e inmunidad

Jorge Laborda

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

Hace varios años, una de mis exalumnas de Medicina, que trabajaba ya como especialista en un centro hospitalario, tuvo a bien hacerme una consulta sobre uno de sus pacientes, un niño con una historia recurrente de infecciones. Tras explicarme el caso, me preguntó si creía que su paciente podría sufrir de alguna inmunodeficiencia de origen genético, a pesar de que los análisis efectuados no indicaban que esa pudiera ser la causa de sus infecciones. Le pregunté si era conocedora de la situación familiar del niño, en particular si estaba bien nutrido, ya que la causa principal de inmunodeficiencias es la malnutrición, no los defectos genéticos, o el SIDA. A los pocos días, me contestó que había dado en el clavo: el niño probablemente padecía de malnutrición debido a la penosa situación económica de sus padres, que no podrían permitirse proporcionarle una dieta adecuada. Sin descartar que una o más variantes genéticas, no necesariamente dañinas por sí solas, pudieran añadirse a la malnutrición y exacerbar sus efectos sobre el mal funcionamiento del sistema inmunitario de ese niño, la malnutrición parecía ser la principal razón de su susceptibilidad frente a infecciones.

La mala nutrición, es hoy bien conocido, no se produce solo por un escaso aporte de calorías, sino también por una ingesta desequilibrada de nutrientes fundamentales, entre los que se encuentran las vitaminas y los minerales. De hecho, es habitual la paradoja de que la abundancia de calorías que conduce a la obesidad se encuentra frecuentemente asociada con una escasez en la ingesta de nutrientes esenciales.

Quizá nos resulte familiar la idea de que la obesidad es un importante factor de riesgo para las enferme-

dades cardiovasculares, como la aterosclerosis, o para el desarrollo de diabetes de tipo dos, causada por el desarrollo de resistencia a la acción de la insulina, pero en los últimos años se ha ido acumulando evidencia que indica que la obesidad es también un factor de riesgo para las infecciones. Por lo que se sabe hasta hoy, este incremento en el riesgo de sufrir infecciones se debe a

La mala nutrición, es hoy bien conocido, no se produce solo por un escaso aporte de calorías, sino también por una ingesta desequilibrada de nutrientes fundamentales.

un funcionamiento defectuoso en las personas obesas del sistema inmunitario innato. Además, el mal funcionamiento de la inmunidad innata puede acabar afectando al funcionamiento de la inmunidad adaptativa, es decir, a la generación de anticuerpos o de linfocitos T especializados en la lucha contra microorganismos concretos.

Se ha confirmado que el funcionamiento defectuoso del sistema inmunitario innato de las personas obesas está asociado con una deficiencia de micronutrientes. Estas personas provienen, con mayor frecuencia, de estatus socioeconómicos desfavorecidos, y, entre otros factores, su obesidad se debe habitualmente a la excesiva ingesta de alimentos de alto nivel calórico, pero de bajo valor nutritivo.

Nutrientes para la defensa

Dos de los nutrientes más estudiados en relación con sus efectos sobre el sistema inmunitario innato son la vitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] y el mineral zinc. No es sorprendente que la deficiencia de estos nutrientes ejerza un efecto importante sobre el sistema inmunitario, como lo pueden también ejercer sobre otros sistemas y órganos, debido a que ambos nutrientes son necesarios para el buen funcionamiento de numerosos genes. Si hay un proceso que el sistema inmunitario debe realizar a la perfección cuando detecta a un microorganismo potencialmente enemigo es activar los genes adecuados para poner en marcha los mecanismos defensivos. Ambos, la vitamina D y el zinc, son importantes cofactores para que la transcripción de genes inmunitarios esenciales funcione con normalidad o, al contrario, para que genes innecesarios para la acción defensiva sean silenciados. El zinc, en particular, forma parte de los dominios proteicos llamados *dedos de zinc*, importantes para la interacción directa con el ADN, evidentemente necesaria para iniciar o silenciar la transcripción génica.

Además de sus efectos sobre la transcripción, el zinc es un cofactor necesario para el funcionamiento de numerosos enzimas o proteínas reguladoras. Así, se ha comprobado que el zinc se requiere para el correcto funcionamiento de la cascada de reacciones bioquímicas que transducen la información, desde la membrana hasta el núcleo de las células del sistema inmunitario innato, de que se ha detectado un compo-

nente molecular de algún microorganismo potencialmente peligroso. Estas reacciones ponen en marcha los genes productores de las citocinas inflamatorias más importantes: la IL-1, la IL-6 y el TNF α , lo que desencadena la respuesta inflamatoria.

Las observaciones anteriores ayudan a explicar en parte por qué la deficiencia en zinc, además de con un incremento de la susceptibilidad a infecciones, también está relacionada con un incremento de riesgo de sepsis y se ha visto asociada con un peor pronóstico tras la infección con SARS-CoV-2, el infame coronavirus causante de la pandemia de COVID-19. Se ha comprobado que las personas obesas suelen sufrir deficiencia en zinc, lo que puede estar asociado con una mayor susceptibilidad a desarrollar COVID-19 grave.

La deficiencia de vitamina D es también frecuente

Dos de los nutrientes más estudiados en relación con sus efectos sobre el sistema inmunitario innato son la vitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] y el mineral zinc.

en las personas obesas. Además de actuar como un regulador clave del calcio y del fósforo en el organismo, la vitamina D también ejerce notables efectos inmunomoduladores. Aunque el hígado y el riñón son los principales productores de vitamina D a partir de sus precursores, que deben ser ingeridos con la dieta, los macrófagos constituyen igualmente una importante fuente de esta vitamina. Los macrófagos cuentan también con el receptor para ella, el VDR, que funciona como un factor de transcripción. Cuando la vitamina D se une a su receptor, que se encuentra localizado en el núcleo, este se activa y regula la producción de cientos de proteínas.

La actividad de la vitamina D se traduce en un efecto antiinflamatorio, es decir, participa en la regulación de la respuesta inflamatoria de modo que tiende a evitar que esta sea demasiado intensa y cause excesivo daño colateral a nuestros tejidos. La deficiencia en vitamina D que sufren muchas personas obesas puede así ayudar a explicar el estado de inflamación crónica que estos enfermos sufren. Este estado de inflamación está relacionado con la conversión de macrófagos en las llamadas células espumosas, que se adhieren sobre los vasos sanguíneos y acumulan gran cantidad de

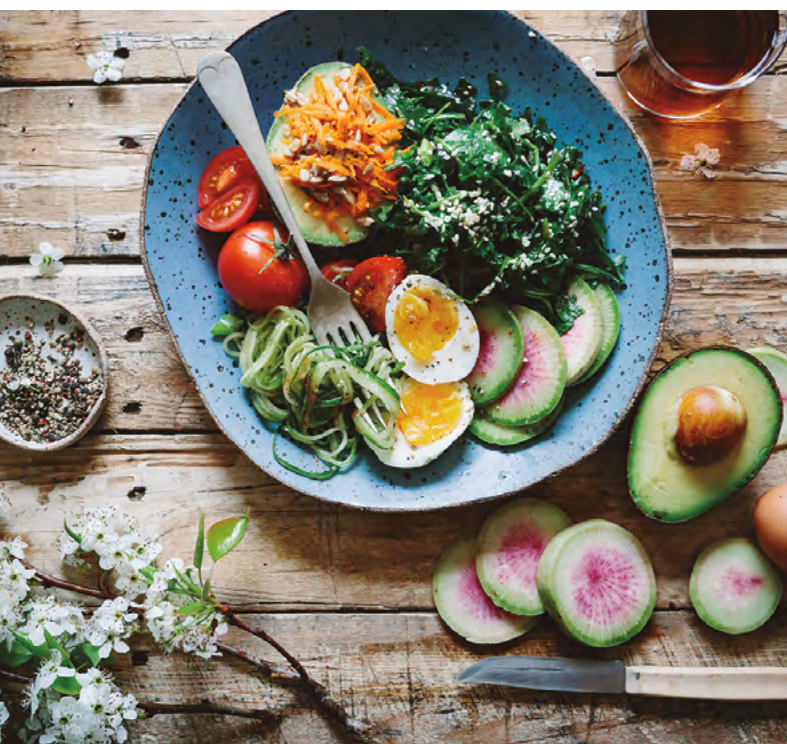


Foto de Brooke Lark en Unsplash.



colesterol y lípidos, lo que contribuye a la formación de placas de ateroma que pueden causar enfermedad cardiovascular.

Otras funciones del zinc y de la vitamina D incluyen la regulación de importantes procesos defensivos, como la fagocitosis y la producción de sustancias antimicrobianas, en particular de determinados péptidos antimicrobianos, tóxicos para las bacterias y para algunos virus. La vitamina D ayuda también a los macrófagos

de inmunodeficiencia parcial que presentan. Aunque lo ideal sería poder curar la obesidad por completo mediante el control de la dieta y otras intervenciones terapéuticas, es de esperar que estudios futuros permitan, al menos, delinear mejor el perfil nutritivo de las personas obesas de manera que se puedan desarrollar estrategias de intervención nutro-terapéutica para corregir el estado de inmunodeficiencia sufrido por los obesos.

*A medida que el conocimiento avanza, queda cada vez más de
manifiesto el intrincado nivel de integración conseguido entre los
diversos tipos celulares que conforman nuestro increíble organismo,
una integración absolutamente necesaria para nuestra salud.*

a realizar el proceso de eferocitosis, que consiste en la eliminación de las células muertas, lo que es importante para mantener la homeostasis celular de tejidos y órganos. El zinc y la vitamina D afectan igualmente al estado metabólico de los macrófagos, neutrófilos y células presentadoras de antígenos, estado que debe modificarse de manera drástica en caso de infección para conseguir y dedicar los recursos energéticos y materiales necesarios en los procesos de defensa antimicrobiana.

Por supuesto, el zinc y la vitamina D no son los únicos micronutrientes que pueden regular la inflamación y la respuesta inmunitaria innata. Las personas obesas probablemente sufren también de otras deficiencias nutritivas que podrían contribuir igualmente al estado

Finalmente, cabe añadir la reflexión de que las variantes genéticas o mutaciones que ayudan al desarrollo de la obesidad en un entorno de abundancia de alimentos, como es el conseguido por las sociedades modernas, podrían considerarse ahora como nuevas causas genéticas de inmunodeficiencia, aunque, afortunadamente, esta sea indirecta y no sea tan severa como la causada por mutaciones en genes directamente relacionados con el desarrollo o la función de las células inmunitarias. A medida que el conocimiento avanza, queda cada vez más de manifiesto el intrincado nivel de integración conseguido entre los diversos tipos celulares que conforman nuestro increíble organismo, una integración absolutamente necesaria para nuestra salud.

Referencias

- 1 Jor Frank Vrieling and Rinke Stienstra, Obesity and dysregulated innate immune responses: impact of micronutrient deficiencies. *Trends in Immunology*, March 2023, Vol. 44, No. 3 <https://doi.org/10.1016/j.it.2023.01.003>
- 2 Gurseen Rakhra, Gurmeen Rakhra. Zinc finger proteins: insights into the transcriptional and post transcriptional regulation of immune response. *Molecular Biology Reports* (2021) 48:5735–5743. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06556-x>

Este artículo está también disponible en el podcast del autor Quilo de Ciencia:
https://traffic.libsyn.com/secure/ciencias/qc_649_nutricion-inmunidad.mp3



La COVID-19 nos revela una nueva inmunodeficiencia

Jorge Laborda

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

El ser humano siempre desea explicaciones que hagan más aceptables los avatares de la vida y estas siempre son propuestas. Antiguamente, en épocas pre-científicas, una razón avanzada para explicar los caprichos de una u otra enfermedad, que, como la COVID-19, mataba a unos y perdonaba a otros, bien pudiera ser que las personas que se salvaban fueran puras y pías, mientras que las que sucumbían fueran mortales pecadores.

Al contrario, podría ser que los que se salvaran lo hicieran gracias a algún pacto con el diablo, mientras que los que sucumbían seguían, obedientes, la llamada del destino. En ausencia de conocimiento científico, todas las explicaciones eran igual de válidas o, mejor dicho, igual de inválidas.

Grave COVID-19 fraternal

Afortunadamente, el conocimiento acumulado durante décadas sobre las razones de las diferencias entre los seres humanos, tanto en sus cualidades de todo tipo como en sus susceptibilidades a las enfermedades, ha permitido concluir que el principal factor que las explica son los genes que nos ha tocado heredar a cada uno. Un ejemplo más que confirma esta conclusión lo proporciona, por desgracia esta vez, la COVID-19.

Ya sabemos que esta enfermedad suele afectar más gravemente a las personas de más edad. Afecta también más a hombres que a mujeres. Sin embargo, puede afectar también a personas jóvenes, e incluso a niños. En este caso, es también probable que los jóvenes afectados sean hermanos. La razón de esto ha sido estudiada por científicos de la universidad de Radboud, en Nijmegen, Holanda.

Durante el pico de la epidemia, dos parejas de jóvenes hermanos necesitaron ser ingresadas en el hospital y sometidas a ventilación mecánica. Uno de los cuatro no sobrevivió. Esta situación era sorprendente y los científicos decidieron estudiarla.

Una “letra” tuya bastará para enfermarme

Defectos en muchos genes conducen a inmunodeficiencias que impiden la correcta defensa frente a uno u otro tipo de infecciones. Puesto que los pacientes eran hermanos, los principales sospechosos eran los genes que estos compartían. Por ello, los investigadores intentaron encontrar alguna mutación compartida por los hermanos que afectara a algún gen implicado en la respuesta defensiva del sistema inmunitario frente al coronavirus. Esta intuición se reveló cierta.

La primera pareja de hermanos mostró una mutación que había eliminado unas cuantas “letras” en el ADN del gen llamado TLR-7. La ausencia de esas “letras” modificaba tan gravemente la información genética que hacía imposible la generación de la proteína a partir del ADN.

La segunda pareja de hermanos también poseía una mutación en el mismo gen, TLR-7. En este caso, la mutación afectaba a una sola de las “letras”, pero también invalidaba la información del gen y hacía imposible la generación de la proteína. En este último caso, solo una letra en el genoma de esos dos hermanos marcaba la diferencia entre la vida y la muerte por infección de coronavirus, muerte que se habría producido en todos los casos en ausencia de medicina moderna.

Curiosamente, no se habían identificado antes problemas inmunitarios causados por defectos en el gen



TLR-7. Ha sido la pandemia de COVID-19 la que ha permitido descubrir este hecho.

El detector TLR-7

¿Qué función inmunitaria desempeña el gen TLR-7? Este gen es uno de los diez genes TLR con los que contamos los humanos. Estos genes producen proteínas especializadas en detectar componentes moleculares de los microorganismos.

Cuando los microorganismos pretenden invadirnos, las proteínas TLR son unas de las primeras en detectarlos y dar la alarma. Cada proteína TLR detecta un componente molecular particular. Por ejemplo, la TLR-4 detecta hidratos de carbono propios de algunas bacterias, y la TLR-5 detecta componentes de los flagelos bacterianos.

Estas últimas proteínas viajan desde la célula infectada a las células vecinas no infectadas aún y les avisan de que un virus enemigo ronda los alrededores. Esto consigue que las células vecinas cambien su estado y se preparen para hacer más difícil que el virus las infecte. Por consiguiente, en ausencia del gen TLR-7 el sistema inmunitario solo puede defenderse del coronavirus por otros medios que lleva más tiempo poner en marcha. Por desgracia, el tiempo necesario es demasiado para algunos.

Curiosamente, el gen TLR-7 se encuentra en el cromosoma X. Es uno más de los muchos del sistema inmunitario que se localizan en ese cromosoma. Esto hace a los hombres más vulnerables que a las mujeres, ya que heredar un cromosoma X defectuoso de la madre portadora es suficiente para generar la deficiencia inmunitaria en los varones. Las mujeres

La proteína TLR-7 se localiza en vesículas en el interior de las células, llamadas endosomas, y es la encargada de detectar ARN extraño que haya podido penetrar en la célula.

La proteína TLR-7 se localiza en vesículas en el interior de las células, llamadas endosomas, y es la encargada de detectar ARN extraño que haya podido penetrar en la célula. Precisamente, el genoma del coronavirus SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, está formado por ARN. En ausencia de proteína TLR-7, este ARN invasor no puede ser detectado. Es como si las células fueran sordas o ciegas a la presencia de este tipo de virus.

Cuando el gen TLR-7 funciona con normalidad, la proteína TLR-7 producida, al detectar el ARN extraño, se activa y desencadena una serie de procesos bioquímicos y genéticos que ponen a las células en un estado de defensa frente a los virus. Las células pueden así disminuir la síntesis de proteínas, para impedir que las del virus que las ha infectado también se sinteticen; pueden destruir con más rapidez las proteínas detectadas como extrañas, y pueden secretar al exterior unas proteínas llamadas interferones de tipo 1.

heredan dos cromosomas X y con que tengan solo uno sano es probablemente suficiente para disponer de una protección adecuada. Esto explica por qué las parejas afectadas eran de hermanos, y no de hermanas.

Finalmente, es muy posible que variantes del gen TLR-7 que no lo inutilicen hagan sin embargo que la proteína producida lo sea en mayor o menor cantidad en diferentes personas. Posiblemente algunas variantes de TLR-7 puedan ser también más o menos eficaces para detectar el ARN del coronavirus y desencadenar los procesos de defensa frente a él. Además, variantes en los genes que participan en este mecanismo de defensa podrían también afectar a su eficacia. Así, según las variantes de esos genes que hayamos heredado seremos más o menos susceptibles a la enfermedad. Sea como sea, te deseo buena suerte con tus genes.

Referencia

Caspar I. van der Made et al. (2020). Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. JAMA. Published online July 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.13719.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768926>



Iria Gómez Touriño: una carrera en la Inmunología

Rubén Varela Calviño

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Santiago de Compostela



Conocí a Iria cuando fui contratado como profesor interino en la Universidad de Santiago de Compostela, allá por el año 2004 y después de realizar mi formación postdoctoral en Londres, en el laboratorio de Inmunobiología del King's College School of Medicine. Mi intención era reclutar estudiantes que tuviesen el ánimo y la fuerza para llevar a cabo una tesis doctoral que diese continuidad al trabajo que había realizado en el Reino Unido en el campo de la autinmunidad y la diabetes tipo I (T1D). Y el tiempo ha acabado por darme la razón, Iria ha demostrado desde

ese lejano año 2004 que además de ser una excelente estudiante de Biología, tenía un ánimo y empuje más que suficientes para realizar, no solo una tesis doctoral, si no para desarrollar una carrera científica de una calidad excelente.

Durante su tesis doctoral, y ciñéndonos solo a lo que terminó siendo su tesis doctoral, Iria se encargó de caracterizar la respuesta autoinmune frente a dos antígenos que, en aquella época, habían sido identificados como posibles objetivos de la respuesta que terminaría eliminando las células beta pancreáticas, como eran la



proteína ácida fibrilar de la glía (GFAP) y el factor neurotrópico S100b, antígenos que son expresados por un grupo de células de origen nervioso presentes en los islotes, las células peri-insulares de Schwann (pSC). De la exactitud del trabajo de Iria sirva como botón, que en su tesis y en una de sus publicaciones de esta etapa, se comunica una frecuencia de anticuerpos anti-GFAP muy elevada en pacientes diabéticos tipo 2, un hallazgo corroborado poco más tarde cuando se identifica a los anticuerpos anti-GFAP como los terceros con mayor frecuencia en estos pacientes y que parecen

El repertorio de linfocitos T en pacientes con T1D presenta anomalías al compararse con el observado en donantes sanos.

contribuir a la resistencia frente a la insulina (Nat Med 2011, 17(5):610-617, DOI: 10.1038/nm.2353). Además, identificó una serie de epítomos derivados del factor neurotrópico S100b, procesados de forma natural a linfocitos T CD4 y CD8 por moléculas de histocompatibilidad asociadas a un mayor riesgo de desarrollar T1D. La respuesta frente a estos epítomos por parte de pacientes diabéticos ha sido tema de trabajo, tanto para Iria como para otros doctorandos del laboratorio (FASEB).

Si su capacidad de trabajo en el laboratorio ya apuntaba lo lejos que llegaría, aún le quedaba tiempo para aprender a trabajar con el modelo animal más empleado en el estudio de la T1D, como es el ratón NOD ("Non Obese Diabetic"), algo que llevó a cabo en el laboratorio del Prof. Joan Verdaguer (Instituto Germans Trias i Pujol). Esta estancia le ha permitido generar hibridomas a partir de linfocitos infiltrantes del páncreas, de los cuales algunos son específicos para los epítomos identificados a partir de S100b. De esta etapa me gustaría resaltar, no solo la parte científica, si no que de dicha estancia predoctoral ha quedado la amistad no solamente con Joan, si no con Marta Vives-Pi, dos excelentes investigadores y aún mejores personas. Finalmente, me gustaría resaltar en esta semblanza que el trabajo predoctoral de Iria, nos llevó a colaborar con otra excelente investigadora y excepcional persona como es África González, alguien que para los miembros de la SEI necesita poca presentación y que, en mi caso y en el de Iria, nos ha permitido avanzar como investigadores.

Finalmente, Iria termina leyendo su tesis doctoral en el año 2011 y comienza su formación postdoctoral. Después de un corto periodo en la USC, termina consiguiendo una beca postdoctoral de la Fundación Barrié de la Maza y, poco después, un contrato Marie Curie que la llevará al King's College de Londres, concretamente al laboratorio del Prof. Mark Peakman para continuar su trabajo en la caracterización de la respuesta inmunitaria que se desarrolla en pacientes con T1D. Creo que esta etapa muestra la evolución de Iria como una "inmunóloga clásica" (si es que podemos aplicar este término), en el sentido de que comienza su trabajo en este campo analizando la respuesta a un nivel celular "global", analizando poblaciones linfocitarias en respuesta a autoantígenos empleando citometría de flujo o ELISPOT, para continuar haciendo un análisis de célula individual o "single cell", para lo cual decide seguir formándose en el laboratorio del Dr. Ezio Bonifacio (DFG-Center for Regenerative Therapies, Technische Universität Dresden, Alemania). Esta nueva etapa nos ha mostrado que el



repertorio de linfocitos T en pacientes con T1D presenta anomalías al compararse con el observado en donantes sanos, mostrando los TCRs de pacientes con T1D una menor longitud aumentando de esta manera su potencial autoinmunitario (Nat Commun 2017, 8(1):1792. DOI: 10.1038/s41467-017-01925-2). Esta capacidad de evolución a la hora de abordar el estudio de un problema como es la T1D, se verá de nuevo en su siguiente etapa, al regresar a España después de su formación postdoctoral.

En el año 2017 regresa a España, concretamente al CINBIO, centro de investigación de la Universidad de Vigo, dirigido por la Prof. África González, persona que para los miembros de la SEI necesita pocas presentaciones, y que para Iria y para mí ha sido una referencia.

tada doctora en la USC a finales de 2020, así como la concesión de su primer proyecto como investigadora principal por parte del Instituto de Salud Carlos III. En la actualidad, todos los conocimientos y experiencia que Iria ha acumulado en el campo de descubrimiento de nuevos epítomos antigénicos, caracterización del TCR en célula individual y pequeñas moléculas, es lo que le ha permitido conseguir un *Career Development Award* concedido por la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF), la cual financiará a su grupo con un millón de dólares para estudiar el papel de células MAIT en pacientes con T1D. Sólo se conceden anualmente tres proyectos a nivel mundial por esta fundación, este año para investigadores ubicados en EEUU, Australia y el de Iria, indicando el alto nivel de esta convocatoria.

En la actualidad, todos los conocimientos y experiencia que Iria ha acumulado en el campo de descubrimiento de nuevos epítomos antigénicos, caracterización del TCR en célula individual y pequeñas moléculas, es lo que le ha permitido conseguir un Career Development Award concedido por la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF).

En el CINBIO, Iria trabajó sobre el desarrollo de nuevas inmunoterapias basadas en péptidos y nanopartículas en enfermedades autoinmunes. Es en este periodo cuando Iria consigue un nuevo contrato Marie Curie, y se traslada al laboratorio de la Profa. Mabel Loza en el Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS) de la USC. De nuevo, esta nueva etapa va acompañada de una nueva evolución en su trabajo científico, aplicando sus conocimientos en Inmunología al descubrimiento de moléculas pequeñas capaces de inhibir la secreción de citocinas pro-inflamatorias ex vivo, y la validación de estas moléculas como posibles tratamientos de enfermedades autoinmunitarias con dicho perfil pro-inflamatorio como la T1D o la artritis reumatoide. El éxito de esta etapa viene remarcado por su estabilización como profesora contra-

A modo de resumen, echando la vista atrás desde el día en que Iria entró en el laboratorio como una estudiante de doctorado, al momento actual donde está asentada como una investigadora principal junior, a cargo de proyectos concedidos por instituciones de renombre internacional, ves la evolución de una persona que aprendió las técnicas básicas empleadas en Inmunología, pero que una vez aprendidas supo no solo emplearlas si no complementarlas con nuevos conocimientos y aplicar toda esta experiencia para el estudio de una enfermedad como la T1D, cuya prevalencia sigue aumentando a nivel mundial, desde nuevas perspectivas que sin duda nos darán nuevas pistas para que en un futuro próximo podamos entender algo tan básico como el mecanismo de inicio de esta respuesta autoinmunitaria.



El retorno del anillo de Milstein

África González Fernández

Departamento de Inmunología, Universidad de Vigo



La vida da vueltas y no sabes lo que te brindará. Esta historia es muy entrañable para mí: el retorno del anillo de Milstein.

Para muchos jóvenes que no conocieron a César Milstein, les comento que es un personaje clave en la Inmunología y por tanto, en la Historia. Ha sido considerado el padre de la Inmunología moderna, por haber marcado un antes y un después, gracias al desarrollo, junto a su postdoc Georges Köhler, de la técnica de generación de los anticuerpos monoclonales. Su contribución ha sido tan determinante que los monoclonales son fundamentales para investigar, diagnosticar, purificar compuestos y tratar a pacientes con diversas patologías (cáncer, autoinmunidad, alergia, migraña, Alzheimer, infecciones, etc.). Esta técnica les proporcionó el premio Nobel en 1984, nueve años después de su famoso artículo en Nature^[1].

Pero César fue mucho más que un científico exce-

lente en el campo de los monoclonales. Dedicó toda su vida a entender los mecanismos de los anticuerpos; cómo mutan sus genes, como mejoran su afinidad, y cómo estaban configurados.

Conocí a César en un curso de Inmunología que organizaba la Fundación Juan March en Sigüenza. Me lo presentó Fernando Díaz Espada (entonces jefe de sección de Inmunología en la Clínica Puerta de Hierro donde yo hacía la especialidad MIR). Fernando había realizado una estancia en su laboratorio, y mantenía una estrecha amistad. Le pedí a César si podía ir a aprender técnicas de biología molecular durante el verano. Accedió y éste sería el inicio de una larga relación, en lo profesional y en lo personal. Tras esos 4 meses en el *Laboratory Molecular Biology del Medical Research Council (LMB-MRC)* de Cambridge con una beca EMBO, haría después una estancia postdoctoral de 4 años, que marcarían para siempre mi vida futura.





Pero volvamos al anillo...

Al incorporarme como profesora en la Universidad de Vigo (en 1996), le dije que me gustaría que aceptase ser **doctor Honoris causa**. Aunque había renunciado a recibir doctorados honoris causa de diversas universidades muy prestigiosas de todo el mundo, accedió a recibir la de Vigo, pero con la condición de que yo ya tuviera una plaza estable. En 1999 ejercería de madrina, y en el acto de honoris causa, con todo el boato típico, el Rectorado otorga un diploma y un anillo con el sello de la Universidad de Vigo al homenajeado.

Conociendo a César y sabiendo lo sencillo que era, cómo vestía y vivía, pensé que el anillo acabaría en un cajón guardado en su cajita pequeña de terciopelo. Tiempo más tarde me enteré, para mi sorpresa, que el anillo lo usó desde entonces. Fue tal el cariño que le tenía, que, en mis visitas posteriores, lo llevaba siempre puesto. Cuando falleció César en 2002 a la edad de 73 años por un problema cardíaco, fui al funeral. Celia, su compañera, esposa, científica y amiga, llevaba puesto el anillo (con un hilo de lana de relleno para que no se le cayera, ya que le estaba grande). Me dijo que ahora ella lo iba a usar, que se lo adaptaría a su dedo y así llevaría puesto algo de César.

Unos años más tarde conocí a su sobrina nieta Ana Fraile, que hizo un documental sobre César Milstein, que recomiendo. Se titula "Un fueguito"^[2] y recibió el Premio Sur al mejor documental (2010). En esta pelí-



Presentación del documental "un fueguito" en la Universidad de Vigo



cula, tal y como ella explicó: *Queríamos contar la vida de César, pero no desde lo biográfico, sino más bien desde el descubrimiento, la búsqueda y la discusión de ideas*^[3]. Es un documental personal y familiar que muestra la vida dedicada a la ciencia de este gran científico.

El documental se estrenó en varios países y por supuesto en la Universidad de Vigo^[4,5], donde Celia vino a la presentación, junto con Ana Fraile, su marido e hijas.

Durante muchos años he seguido manteniendo amistad con Celia, una mujer entrañable, inteligente, cariñosa. La muerte de César fue muy dura para ella, pero a pesar de su aparente fragilidad, era una mujer muy fuerte y le sobrevivió muchos años más. César y Celia no tuvieron hijos, pero si sobrinos, sobrino-nietos y sobrino-biznietos.

Celia falleció, con 92 años, durante la pandemia Covid en el 2020^[6]. Su corazón enfermo paró. Un día sonó el teléfono y era Ana Fraile. El testamento indicaba que Celia me había dejado el anillo en herencia. Las lágrimas cayeron de inmediato (soy muy emotiva, ya me conocéis). ¡El anillo de César de la Universidad de Vigo en un testamento! Jamás lo hubiera pensado. Esto me llenó de alegría y entendí lo mucho que me habían estimado ambos.

Debido a la pandemia, el funeral no pudo realizarse los días posteriores a su fallecimiento. No fue hasta este año 2023 que finalmente se llevó a cabo un encuentro humanista sobre la figura de Celia Milstein en el histórico Darwin College de Cambridge, junto al río Cam, de donde era miembro. En este encuentro tuve la oportunidad de hablar sobre ellos, incluyendo algunas anécdotas sobre su vida.

El recorrido del anillo fue más largo. Me lo iban a enviar, pero no me indicaron cómo ni cuándo, y debió quedar en la aduana, hasta que finalmente el anillo



retornó al notario. Decidí que lo recogería directamente en Cambridge, a través de unos amigos que lo tuvieron a buen recaudo. Hace unos días fui a Inglaterra y el anillo está ya en mi poder.

Espero que os haya gustado esta historia tan real, emotiva y generosa: el retorno del anillo de Milstein.

Referencias

- 1 Köhler, G and Milstein, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* **256**, 495–497 (1975). <https://doi.org/10.1038/256495a0>
- 2 <https://vimeo.com/110279920>
- 3 <https://www.pagina12.com.ar/diario/suplementos/espectaculos/5-17187-2010-03-10.html>
- 4 <https://www.farodevigo.es/gran-vigo/2010/10/28/universidad-proyecta-documental-nobel-medicina-17805281.html>
- 5 <https://www.uvigo.gal/es/node/99891>
- 6 <https://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/about-lmb/lmb-alumni/alumni/celia-milstein-1928-2020/>



Papel de la dinámica mitocondrial en los linfocitos Th17 durante la autoinmunidad

Francesc Baixauli

Investigador Postdoctoral, Universidad de Basel

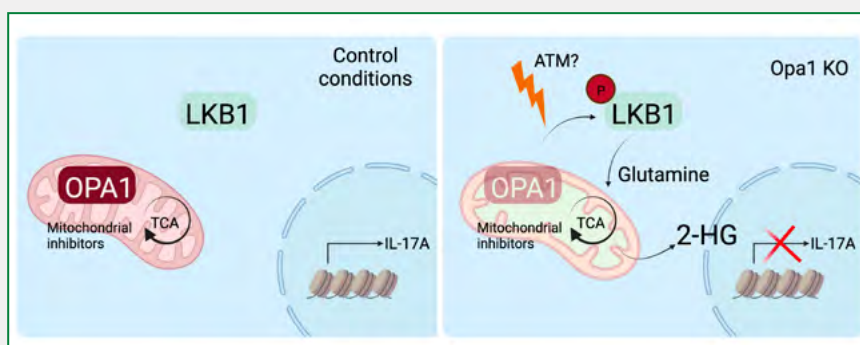


RESUMEN

Las mitocondrias remodelan sus membranas en respuesta a estímulos fisiológicos y estrés para adaptar su actividad y sustentar la viabilidad celular. La proteína mitocondrial OPA1 (optic atrophy 1), fusiona las membranas internas mitocondriales y regula la morfología de sus crestas, por lo que su actividad controla la respiración mitocondrial. Baixauli y colaboradores han estudiado su papel durante la diferenciación y función de células T, hallando que las células Th17 -que regulan la homeostasis del intestino, pero también participan en el desarrollo de enfermedades autoinmunes- requieren

de metabolitos como el 2-hidroxiglutarato (2-HG). 2-HG modifica las marcas epigenéticas de distintos genes, entre ellos el de la citoquina IL-17, inhibiendo su producción en ausencia de OPA1. Este defecto metabólico no reduce la viabilidad celular, pero es relevante para la función de las células Th17 tanto en la lámina propia del intestino, como en su papel patológico. Así, en el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental, los animales deficientes en Opa1 en células IL17, están fuertemente protegidos frente a la respuesta autoinmune contra el sistema nervioso central. El estudio desvela que esta

protección está mediada por la enzima LKB1, que se hiperactiva al estar las crestas mitocondriales dañadas e incrementa la incorporación de glutamina y la producción de 2-HG. Así, el silenciamiento de LKB-1, no rescata el defecto mitocondrial, pero si reduce la incor-



OPA1 en mayor medida que otras subpoblaciones de linfocitos, como las células Th1, Th2 o T reguladoras. Su estudio, publicado en Nature, demuestra que la falta de OPA1 en células Th17 desregula el ciclo de Krebs (o ciclo de los ácidos tricarboxílicos), incrementando la produc-

ción de metabolitos como el 2-hidroxiglutarato (2-HG). 2-HG modifica las marcas epigenéticas de distintos genes, entre ellos el de la citoquina IL-17, inhibiendo su producción en ausencia de OPA1. Este defecto metabólico no reduce la viabilidad celular, pero es relevante para la función de las células Th17 tanto en la lámina propia del intestino, como en su papel patológico. Así, en el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental, los animales deficientes en Opa1 en células IL17, están fuertemente protegidos frente a la respuesta autoinmune contra el sistema nervioso central. El estudio desvela que esta

Cita

Baixauli F, Piletic K, Puleston DJ, Villa M, Field CS, Flachsmann LJ, Quintana A, Rana N, Edwards-Hicks J, Matsushita M, Stanczak MA, Grzes KM, Kabat AM, Fabri M, Caputa G, Kelly B, Corrado M, Musa Y, Duda KJ, Mittler G, O'Sullivan D, Sesaki H, Jenuwein T, Buescher JM, Pearce EJ, Sanin DE, Pearce EL. An LKB1-mitochondria axis controls TH17 effector function. *Nature*. 2022 Oct;610(7932):555-561. doi: 10.1038/s41586-022-05264-1. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36171294

¿Qué factores pueden hacer que Opa1 juegue un papel tan relevante en Th17 y no en Th1 ó Th2?

Los distintos linfocitos T están especializados en la producción de distintas citoquinas y en el tipo de respuesta inmune en la que participan. Estas células presentan diferentes perfiles metabólicos que sustentan su diversidad de funciones. Las Th17, en comparación con otras células efectoras, contienen mitocondrias con una morfología fusionada y un metabolismo celular poco activo. Si experimentalmente reducimos la actividad metabólica de las células Th1 al cultivarlas en baja concentración de glucosa, dichas células empiezan a depender en OPA1 y la fusión mitocondrial para mantener su producción de citoquinas. Por tanto, la baja actividad metabólica -casi quiescente- que presentan las células Th17 es uno de los motivos por los que las Th17 dependen de OPA1 y un metabolismo mitocondrial eficiente. De todas formas, en contextos patológicos, las células Th17 activan su metabolismo, y sorprendentemente también requieren OPA1, por lo que el concepto de actividad metabólica no explica del todo nuestras observaciones. Así que pensamos que el contexto epigenético del gen de IL17, y la activación diferencial de LKB1 en las células Th17 en condiciones de estrés, determinan que las Th17 dependan de una exquisita función mitocondrial para mantener su función.

¿Podrían Opa1 y LKB1 ser dianas relevantes para el tratamiento de enfermedades autoinmunes inflamatorias?

Por supuesto. Actualmente existe gran interés en descifrar los requerimientos metabólicos de las células inmunes, ya que pueden representar dianas terapéuticas específicas en el contexto de enfermedades relacionadas con la función inmune. El hecho de que las células Th17 requieran OPA1 para su función patológica en autoinmunidad y que la eliminación de LKB1 recupere esta función no solo es importante en contexto

de enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, durante la inmunidad celular frente a tumores, las células T experimentan mucho estrés metabólico por falta de nutrientes, como puede ser la glucosa (entre otros), así como disfunción mitocondrial. Estos factores impiden la eliminación de las células tumorales por estos linfocitos T. Es posible que LKB1 actúe en este escenario de estrés metabólico y mitocondrial, restringiendo la función efectora de estas células, por lo que, si consiguiéramos eliminar este freno metabólico, quizás podremos recuperar la función efectora de dichas células y permitir la eliminación de las células tumorales.

¿Qué experimentación crees que se debe realizar para que estos resultados se traduzcan en posibles tratamientos?

En primer lugar, habría que demostrar el papel de OPA1 en el contexto de enfermedades autoinmunes en pacientes y también trabajar para conseguir una mayor especificidad de los posibles tratamientos. Actualmente, existen algunos inhibidores específicos de OPA1. Para conseguir que se traduzcan en posibles tratamientos, se requiere una investigación centrada en encontrar vías que dirijan específicamente estos inhibidores o fármacos a las células implicadas en estas enfermedades, evitando así posibles efectos indeseados en otros tejidos.

¿Cómo crees que influirá en tu carrera científica este estudio?

Creo que este estudio abre algunas cuestiones que me gustaría investigar en el futuro. Por ejemplo, trasladar estas observaciones a el contexto de inmunidad antitumoral, para diseñar y mejorar las terapias de adopción celular o células CAR-T actuales, modificando su respuesta metabólica y sus mecanismos de estrés.

Has estado 7 años de post-doc, ¿cómo ha sido la experiencia?

Inicié el post-doc en el Marx-Planck en el laboratorio de la Dra. Erika Pierce en Friburgo, Alemania, e hice un trabajo muy intenso. Por un lado, llevé mi propia línea de investigación, de la que el artículo que presento aquí es el máximo exponente, y también he colaborado con otros compañeros, en lo que ha sido una experiencia enriquecedora y fructífera.

Para la parte del anecdotario, ¿qué nos dirías?

Mi post-doc también ha tenido otros componentes; por un lado, las personales que son gratificantes, como ha sido y está siendo la paternidad, que requiere su dedicación también. Por otro lado, la pandemia ha tenido su relevancia también, porque la situación tanto profesional como personal fue complicada. Además, el laboratorio se mudó a Baltimore (USA) al final del post-doc, y tuve que buscar otro sitio para poder acabar la investigación. Así que, sí, ha sido un periodo intenso y movido en todos los sentidos.

A pesar de esto, has tenido buenos resultados, ¿crees que te servirá para encontrar un puesto desde el que proseguir?

Estoy trabajando en buscar un lugar para comenzar una nueva línea de investigación, formando mi propio grupo. En este sentido, estoy presentando mi candidatura en algunas instituciones que me interesan. A veces es complicado saber el perfil que buscan las instituciones, porque algunas piden tener experiencia en la enseñanza y haber tutelado a personas más jóvenes en sus distintas etapas universitarias e investigadoras. En otras se busca un perfil más centrado en la investigación, bien básica o más traslacional. Creo que éste punto es importante y hay que buscar la utilidad al conocimiento que se genera. Sin embargo, creo que la investigación básica, original y disruptiva, es especialmente esencial para permitir grandes avances y cimentar las bases de futuras

aplicaciones traslacionales. En cierta medida creo que algunas instituciones y organismos están obviando la relevancia de este tipo de investigación.

Y la familia, ¿qué opina de seguir por Europa o volver a España?

Volver a España es algo en lo que pensamos y yo quiero conseguir un buen lugar en el que trabajar y poder desarrollar una línea de trabajo competitiva, en una institución que te apoye, tenga buenas perspectivas de futuro y en el que haya un grupo de investigadores con los que poder constituir una buena red de colaboraciones. Por supuesto, también poder proyectar mi línea de trabajo desde esa institución hacia otros centros de investigación, nacionales o internacionales.

La familia me apoya (los pequeños sobre todo), y sería algo muy bueno para nosotros, porque nos facilitaría tener cerca al resto de familiares y amigos. También hay que tener en cuenta que el nivel de vida y los salarios en ciencia no son iguales en todos los países, y para ciertas categorías laborales las diferencias salariales y oportunidades laborales son muy desfavorables. Son asuntos a debatir, siempre, que pueden ser complejos, pero que sin duda deben mejorar.

¿Qué hace falta para empezar bien en un centro?

Apoyo por parte del centro, espacio para trabajar, un paquete de inicio (startup) competitivo que te permita reclutar estudiantes curiosos, motivados y con talento para formar un grupo con ganas de aprender y disfrutar descifrando nuevos procesos biológicos, y unas condiciones que te permitan la conciliación familiar. El resto lo ponemos nosotros: ideas, empuje y entusiasmo. Pedir proyectos y conseguir más financiación para crear nuevos puestos de personal y empujar las líneas de investigación.

¡¡Pues muchas gracias por atendernos, Fran!! Y mucha suerte.

CD69 regula la expresión de PD-1 en linfocitos T CD4

María Jiménez Fernández

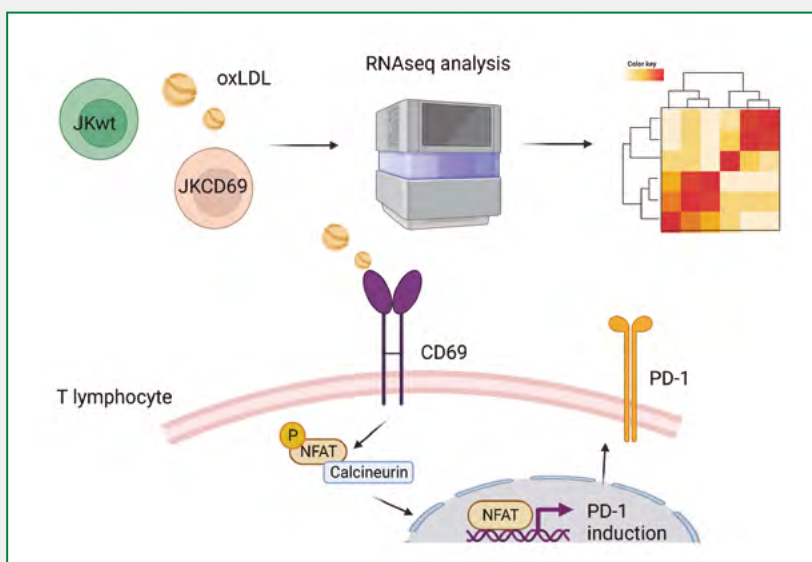
Investigadora predoctoral, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Universidad Autónoma de Madrid



RESUMEN

D69 es una molécula inmunorreguladora que es expresada rápidamente por los leucocitos tras su activación, cuyo papel como inmunoregulador negativo, y no pro-inflamatorio, es cada vez más patente por las investigaciones in vivo que se están realizando. En el artículo publicado en *Cell Mol Life Sci* por María Jiménez como primera autora, se pone de manifiesto la capacidad de CD69 para unir y responder a lipoproteínas de baja densidad (LDL) aisladas y oxidadas in vitro (oxLDL). Esta unión incrementa la expresión de los receptores nucleares anti-inflamatorios NR4A, especialmente de NR4A3, y de PD1, molécula que actúa como freno para la activación de linfocitos T. Para ello, los autores han usado una línea estable de Jurkat que sobre-expresa CD69, linfocitos CD4 primarios, secuenciación masiva de ARNm, así como otras técnicas de biología molecular como el silenciamiento mediante ARN pequeño de interferencia para NR4A3, receptor nuclear que está implicado en la expresión de PD1. La unión de las oxLDL a CD69 produjo el incremento de PD1 tanto a nivel de transcripción (ARNm) como de proteína (citometría de

flujo). En este contexto, CD69 señala a través NFAT, un factor de transcripción dependiente de calcio. Por otra parte, los autores estudiaron biopsias de pacientes intervenidos por aneurisma de la aorta abdominal; en aquellos con inflamación crónica la expresión de PD1, NR4A3 y CD69 está incrementada. Además, se observó una correlación positiva entre los niveles de ARNm de CD69 y de PD1 en estos pacientes, de los que más de la mitad presentaban hiperlipidemia. Estos datos apoyan el papel inmunoregulador negativo de CD69 en patologías como la aterosclerosis, y lo sitúan en el centro de rutas de señalización que actúan como freno de respuestas inflamatorias de origen inmunitario.



"Created with BioRender.com".

Cita

Jiménez-Fernández M, Rodríguez-Sinovas C, Cañes L, Ballester-Servera C, Vara A, Requena S, de la Fuente H, Martínez-González J, Sánchez-Madrid F. CD69-oxLDL ligand engagement induces Programmed Cell Death 1 (PD-1) expression in human CD4+ T lymphocytes. *Cell Mol Life Sci*. 2022 Aug 5;79(8):468. doi: 10.1007/s00018-022-04481-1. PMID: 35930205

¿Qué pregunta queríais responder con este artículo?

Con este artículo queríamos profundizar en la señalización inmunorreguladora de CD69 tras la unión de las oxLDL que ya se había identificado en un trabajo anterior del grupo (Circulation 2019). De esta manera, se pretendía caracterizar mejor la implicación de CD69 en patologías cardiovasculares inflamatorias, puesto que ya habíamos demostrado que la expresión de CD69 en células circulantes sirve como indicador de la aterosclerosis subclínica.

¿Qué aporta al campo este artículo?

Nuestro trabajo aporta evidencias sobre la relación de CD69 y la expresión de moléculas inmunorreguladoras, y cómo CD69 juega un papel importante en la expresión de estas moléculas.

¿Cuál es el experimento que consideras más relevante para ello?

Hay varios experimentos que considero importantes. Primero, la secuenciación masiva de ARNm que hicimos a modo de "screening" para identificar los cambios transcripcionales que ocurren con la unión de las oxLDL a CD69, donde identificamos PD-1 muy incrementado. Ahí comprobamos la especificidad de esta respuesta a través de CD69 exclusivamente con lipoproteínas oxidadas y no nativas. Esto lo validamos además empleando anticuerpos monoclonales anti-CD69, que también permitieron comprobar este aumento en linfocitos T primarios. Y el otro experimento que fue relevante para nosotros fue encontrar estas moléculas (CD69, PD-1 y NR4A3) altamente expresadas en muestras de pacientes en un contexto inflamatorio. Ver su expresión localizada en una condición patológica, permite compren-

der en qué situaciones puede ser importante conocer cómo funciona esta regulación.

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

A mí me encanta lo molecular, y para mí la pregunta importante siempre es cómo ocurre. Me encantaría seguir profundizando en la señalización que ejerce CD69, para así poder comprender mejor su función en los distintos contextos inflamatorios en los que ya se ha visto que es importante. Y también seguir explorando cómo CD69 puede modular la expresión de PD-1 en un modelo *in vivo*.

¿Qué modelo experimental te gustaría desarrollar después?

Primero quizás sería interesante ver cuál es la expresión de PD-1 en modelos animales con ratones deficientes en CD69. Principalmente en el modelo de aterosclerosis, donde ya se ha visto que CD69 juega un papel importante controlando el balance entre células Th17/T reguladoras, y las oxLDL podrían unirse a CD69 y modular la expresión de PD-1 en un contexto fisiológico. Podríamos emplear anticuerpos bloqueantes de esta unión y ver cómo este fenómeno contribuye al control de la enfermedad. Y posteriormente, también sería interesante estudiar la relación entre CD69 y PD-1 en un modelo tumoral, donde es bien conocido el papel que juega PD-1.

¿Podrían CD69 y PD1 constituir un eje relevante para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o crees que hay otros contextos más importantes?

Claro que podrían, pero aún quedaría mucho trabajo por hacer. PD1 es una diana terapéutica ampliamente usada en distintos

tipos de cáncer, donde se busca su inhibición para activar la respuesta del sistema inmune frente al tumor. En cambio, se sabe que si se bloquea esta molécula en modelos animales de aterosclerosis, la enfermedad empeora. Por lo que se podrían explorar vías en las que a través de CD69 se fomentara la tolerancia inducida por PD-1 en estos contextos. A nivel experimental me parece muy interesante, trasladarlo a la clínica más complicado por ahora, habría mucho que explorar primero antes. En cambio, donde sí que creo que podría ser más relevante este eje sería en posibles tratamientos anti-tumorales, combinando terapias y bloqueando también CD69.

¿Podría CD69 jugar un papel en la respuesta a inmunoterapias?

Hay gran cantidad de experimentación previa que apunta a que sí, a que CD69 jue-

ga un papel importante para mantener la homeostasis de las respuestas inmunes y no se den respuestas exacerbadas. Sería interesante estudiar su papel como coadyuvante con terapias ya existentes y ver si se consigue un mejor beneficio, sobre todo en cáncer.

¿Cómo crees que influirá en tu carrera científica este estudio?

A nivel científico, este trabajo es un paso más para ir concretando ideas que había pendientes en el laboratorio y simboliza el desarrollo científico que implica estar haciendo una tesis doctoral. He aprendido mucho durante el tiempo que he estado trabajando en ello y me ha permitido hacerme más preguntas que me gustaría seguir respondiendo.

Conclusión: ¡¡A por ello, María!!

Teplizumab

M. Fabiola Villegas Siles y Paulina Vásques Reyes

Unidad de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

Nombre genérico	Teplizumab-mzwv
Nombre comercial	Tziel
Laboratorio	Provention Bio, Inc
Clase de anticuerpo	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 Kappa
Diana	Cadena ε de la molécula CD3
Vía de administración	Inyección para uso intravenoso
Indicaciones	Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). Adultos y pacientes pediátricos de 8 años o mayores que tienen DM1 en estadio 2
Fecha de la primera autorización	Noviembre 2022 (FDA, <i>Food and Drug Administration</i>)

Fundamentos para el desarrollo de Teplizumab

La DM1, es una enfermedad crónica autoinmune en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos genéticamente predispuestos y tras un desencadenante ambiental.

Tanto los linfocitos T-CD4 como T-CD8 juegan un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad. Son los responsables de la destrucción de las células β productoras de insulina a través de mecanismos efectores por parte de las células Th1 o mediante destrucción directa, en el caso de los linfocitos T citotóxicos^[1].

Actualmente el único tratamiento de la DM1 es la administración de insulina cuando las células β pancreáticas ya no son capaces de producirla. Hasta la fecha ningún tratamiento ha sido capaz de retrasar su desarrollo.

Teplizumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-CD3 aprobado en EEUU para el uso en DM1. Previamente existía un monoclonal de origen murino (Muromonab) anti-CD3-OKT3. Este se utilizaba tradicionalmente en la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped en el trasplante de órganos. Actualmente está en desuso. La fracción constante (Fc) del anticuerpo monoclonal se unía a los receptores para Fc del paciente, provocando efectos adversos graves, debido a un síndrome de liberación de citoquinas^[2].

Con el fin de disminuir la incidencia del síndrome de liberación de citoquinas, se diseñó una versión humanizada que no se une al receptor para Fc. Se modificó la región CH2 en la región de unión de OKT3, mediante mutagénesis dirigida para alterar la actividad de unión de FcR^[2] (figura 1).

El mecanismo subyacente a los efectos de los anti-CD3 está relacionado con la función del complejo

del receptor de la célula T (TCR). Las células T reconocen el antígeno gracias al TCR que interactúa con el antígeno peptídico incrustado en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de otra célula. El complejo TCR comprende al receptor de células T con sus cadenas α y β junto a seis moléculas CD3, incluidas dos cadenas ϵ de CD3. CD3 es un complejo proteico que conduce a eventos de fosforilación secuencial a lo largo de sus seis cadenas que están en estrecha asociación con las cadenas alfa y beta del TCR. La activación de múltiples vías de señalización del complejo TCR da lugar a numerosos cambios en el comportamiento de las células T, como la inducción de la división celular y de funciones efectoras que incluyen la actividad citolítica y la secreción de moléculas señalizadoras^[2].

Aunque el mecanismo de acción de los anticuerpos anti-CD3 no está del todo claro, al intervenir en la molécula que transmite señales de activación, es posible que induzcan una depleción o tal vez una marginación de las células T efectoras, produciendo una regulación inmune con incremento de las células T reguladoras, que antagonizan la acción de las células T efectoras, responsables de la destrucción de los islotes^[3] (figura 2).

En el seguimiento del ensayo AbATE, se realizó un análisis del impacto que tiene sobre las poblaciones linfocitarias la administración de dos ciclos de 14 días de Teplizumab, administrados con una diferencia de 1 año. Los resultados mostraron un descenso transitorio entre el 35-60% de los linfocitos TCD4, TCD8 y NK, que a partir del 2º mes se normalizaron. Quizás el hallazgo más interesante es que la poblaciones de linfocitos TCD8 con fenotipo supresor (KLRG1+TIGIT+ y KLRG1+CD57+PD1+) se incrementaron de manera sostenida en los pacientes que recibieron Teplizumab. Esto sugiere que

probablemente el mecanismo sea la inducción de tolerancia inmunológica más que inmunosupresión crónica^[3].

Indicaciones según ficha técnica

La FDA otorgó la aprobación de Teplizumab (Tzielid) a Provention Bio, para retrasar la aparición de DM1 en estadio 3 en adultos y pacientes pediátricos de 8 años o mayores que actualmente tienen diabetes tipo 1 en estadio 2.^[4]

Recibió las designaciones de revisión prioritaria y tratamiento innovador para esta indicación, tras obtener los resultados de un ensayo clínico en fase 2, aleatorizado y controlado con placebo en familiares de pacientes con DM1 con alto riesgo de desarrollar DM1 que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: al menos 2 autoanticuerpos positivos y disglucemia en el test de sobrecarga oral de glucosa^[4,5].

Se incluyeron en total 76 participantes. Se aleatorizaron en dos grupos: 44 pacientes en el grupo Teplizumab y 32 en el grupo placebo. Recibieron dosis progresivas hasta un máximo de 826 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de Teplizumab durante 14 días. El seguimiento se realizó durante 3 años, mediante pruebas de sobrecarga oral de glucosa el 3º y el 6º mes después de la intervención y posteriormente cada 6 meses. Se demostró un retraso en el desarrollo de enfermedad. La mediana del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico fue de 48,4 meses en el grupo de Teplizumab frente 24,4 meses en el grupo placebo. El mayor efecto del tratamiento con Teplizumab se observó en el primer año donde sólo se diagnosticó DM1 en 3 de los 44 participantes (7%) del grupo de Teplizumab, frente a 14 de los 32 participantes (44%) del placebo. La tasa anualizada de diagnóstico de diabetes de tipo 1 fue del 14,9% anual en el grupo de Teplizumab y del 35,9% anual en el grupo de placebo^[6].

Inmunogenicidad

A pesar de que aún no se ha investigado ni validado un ensayo para detectar anticuerpos anti drogas (ADA). Se han encontrado anticuerpos contra el fármaco en dos ensayos, en uno de ellos ~50% de los participantes tratados y ~20 % en el otro ensayo, pero los efectos sobre los resultados inmunológicos o clínicos no están claros^[3].

Efectos sobre la respuesta vacunal

Se hace constar en la ficha técnica, que no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con Teplizumab. Este puede interferir con la respuesta inmunitaria a la vacunación y disminuir la eficacia de la vacuna. Por lo que recomiendan:

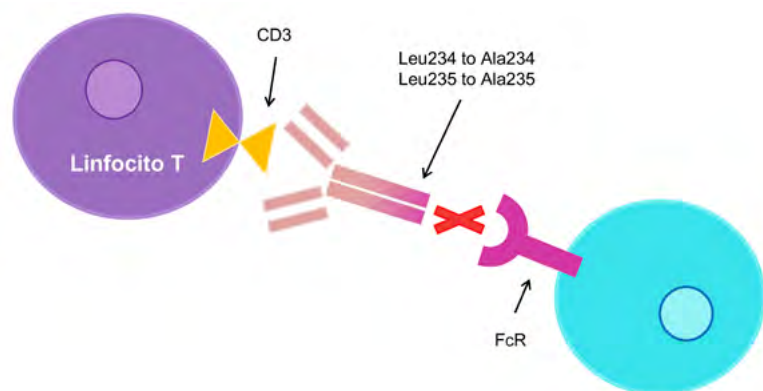


Figura 1. Teplizumab (también conocido como hOKT3 γ 1 (Ala-Ala)) contiene la región de unión del OKT3, pero los aminoácidos 234 y 235 se han sustituido por residuos de alanina. De ese modo no se unen a los receptores para Fc.

- Administrar todas las vacunas apropiadas para su edad antes de empezar el tratamiento.
- No se recomiendan las vacunas inactivadas o de ARNm en las 2 semanas previas a la administración, durante el tratamiento o 6 semanas después de finalizar el tratamiento.
- No se recomienda la vacunación con virus vivos atenuados en las 8 semanas previas al tratamiento, durante el tratamiento o hasta 52 semanas después del tratamiento^[5].

Otras consideraciones relevantes

En cuanto al perfil de efectos adversos registrado en el ensayo que facilitó su aprobación, el más frecuente fue la linfopenia. A pesar de ello no hubo grandes diferencias en el desarrollo de infecciones respecto al grupo control, pero sí se observó reactivación de Virus de Epstein Barr (VEB). Al inicio del ensayo, 30 participantes (39%; 16 en el grupo de Teplizumab y 14 en el grupo de placebo) tenían anticuerpos contra el VEB. En las semanas 3 a 6 después de recibir el régimen del ensayo, había ADN cuantificable del VEB en sangre total en 8 de los participantes seropositivos solo del grupo

de Teplizumab). Solo uno de ellos manifestó síntomas catarrales^[6].

Conclusiones

En noviembre de 2022, la FDA aprobó Teplizumab como el primer fármaco que puede retrasar la aparición de DM1. Está indicado en personas con riesgo de DM1.

A pesar de que el Teplizumab ha demostrado retrasar el desarrollo de DM1 en personas de riesgo, este es un fármaco que no está exento de efectos adversos entre los que cabe destacar la linfopenia y la reactivación de VEB. Por ello habrá que valorar cuidadosamente el perfil de pacientes al que se debe administrar y sobre todo hacer un seguimiento estricto. El ensayo clínico está realizado en pocos pacientes y habrá que esperar a estudios más amplios. Su efecto parece limitado y la población diana es un grupo muy concreto de personas en riesgo de desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, desde el punto de vista inmunológico tiene mucho valor como prueba de concepto al ser el primer fármaco que consigue retrasar el desarrollo de una enfermedad autoinmune órgano-específica del sistema endocrino^[4, 5, 6].

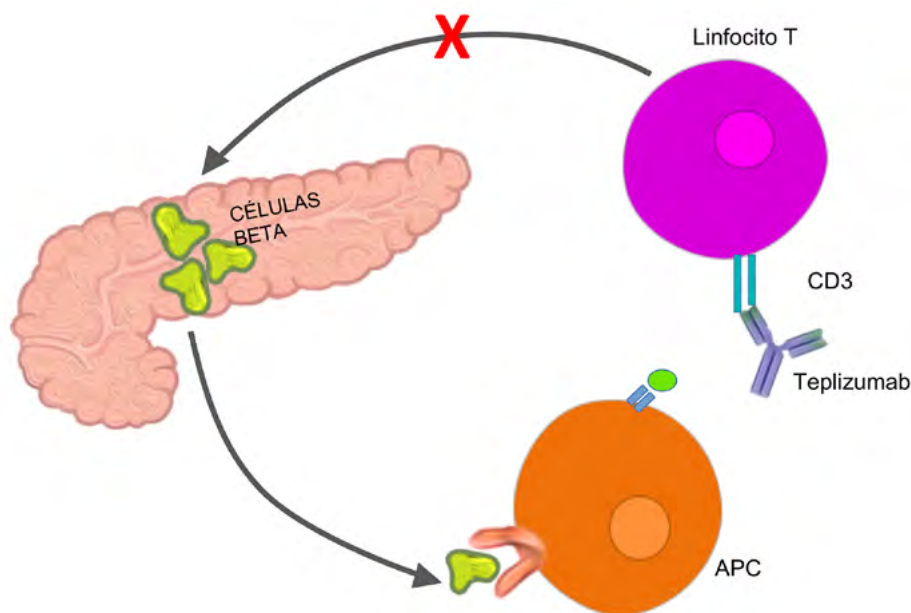


Figura 2. Mecanismo de acción del anticuerpo anti CD3.

- 1 Notkins AL. (2020). "Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes". *J Biol Chem.* **46**:43545-8.
- 2 Gaglia J, Kissler S. (2019). "Anti-CD3 Antibody for the Prevention of Type 1 Diabetes: A Story of Perseverance" *Biochemistry* **540**:4107-11.
- 3 Long S *et al.* (2017). "Remodeling T cell compartments during anti-CD3 immunotherapy of type 1 diabetes". *Cell Immunol.* **319**: 3-9.
- 4 FDA news release: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes> [11/04/2023]
- 5 Tzielid Prescribing Information: <https://proventionbio.com/products> [11/04/2023].
- 6 Kevan C. Herold, *et al.* (2019). "An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes" *New England Journal of Medicine.* **381**:7.

Anticuerpos terapéuticos: descifrando sus nombres

Isidro Jarque Canalías

Servicio de Inmunología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Desde que en 1986 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobara el primer anticuerpo monoclonal para uso terapéutico, el anti-CD3 comercializado como *Orthoclone* OKT3 y posteriormente denominado *muromonab-CD3*, cientos de estas moléculas se han instalado en el acervo farmacológico. Los nombres de estos fármacos en ocasiones pueden resultar engorrosos, aunque algunos de ellos, como *rituximab*, ya están ampliamente integrados en el habla cotidiana.

La construcción de estos nombres no se lleva a cabo de forma caprichosa. Es ampliamente conocido que el sufijo *-mab* es la abreviatura de *monoclonal antibody*, y que el diferente grado de humanización de su secuencia de aminoácidos se refleja en los infijos *-xi-* y *-u-* tal como queda ejemplificado en los ampliamente utilizados anti-TNF *infliximab* y *adalimumab*. Sin embargo, las reglas gramaticales de este glosario terminológico han sido modificadas hasta en cuatro ocasiones durante estos 37 años para enmendar situaciones inesperadas y tratar de ajustarse a un horizonte técnico que no ha dejado de cambiar. En esta revisión se pretende hacer un breve y sintético repaso a este diccionario.

La nomenclatura de los anticuerpos monoclonales y moléculas afines está sujeta a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la elaboración de *International Nonproprietary Names* (INN), más conocidos como nombres genéricos. Este sistema, que comenzó a operar en 1953, otorga una identificación internacional única a las moléculas farmacológicamente activas tratando de componer un vocablo que resulte informativo y, a su vez, corto, distinguible, eufónico y pronunciable en los seis idiomas oficiales de las Naciones Unidas, esto es, inglés, francés, español, árabe, chino y ruso.

En 1987 fue registrado, súbitamente y casi a bocajarro, el primer INN para un anticuerpo monoclonal, el ya citado *muromonab-CD3*, cuyo nombre es poco más que la contracción corregida fonéticamente de *murine* (vocal epentética *-o-*) *monoclonal antibody*, seguida de su diana. La pronta y creciente emergencia de nuevos anticuerpos reveló la necesidad de diseñar un esquema normativo propio para denominar estas moléculas, aprobándose en 1991 la primera nomenclatura de anticuerpos basada en cuatro fracciones, según la siguiente disposición:

prefijo + infijo A (diana o enfermedad) + infijo B
(especie productora) + sufijo (*mab*)

El prefijo, arbitrario y carente de significado, identifica unívocamente la molécula al tiempo que contribuye a los atributos eufónicos del término mientras que la última, el invariante sufijo *-mab*, denota que se trata de un anticuerpo monoclonal; las dos partículas centrales señalan, de izquierda a derecha, el tipo de diana o de enfermedad para la que se ha desarrollado y el organismo productor.

Así, el análisis morfológico del *rituximab* permite deducir, apoyándose en la **Tabla 1**, que está indicado para un tumor *-tu* (no intestinal, gonadal, mamario, prostático ni melanocítico), que porta regiones variables murinas y regiones constantes humanas *-xi* y, por supuesto, que se trata de un anticuerpo monoclonal *-mab*.

Este esquema fue acogiendo ligeras variaciones para adaptarse a los cambios tecnológicos emergentes, como la producción de anticuerpos humanizados y humanos, pero, para el año 2009, el paradigma vigente requería ya actualizar sus bases constituyentes. Para entonces, los anticuerpos monoclonales *sensu stricto*,

Infijo A				
Tipo de diana	Período			
	1991-2009	2009-2016	2016-2021	>2021
alérgeno	-	-	-	ler
bacteria	ba(c)	b(a)	ba	ba
cardiovascular	ci(r)	c(i)	ci	ci
enzima	-	-	-	eni
hongo	fung	f(u)	fung	fung
factor de crecimiento	-	gr(o)	gros	gro
hueso	os	s(o)	os	os
interleuquina	ki(n)	k(i)	ki	ki
inmunomodulación	li(m)	l(i)	li	sto
inmunosupresión	-	-	-	pru
lesión inflamatoria	le(s)	-	-	-
melanoma	me(l)	-	-	-
metabólico			de	de
neural	-	n(e)	ne	ne
proteína amiloide	-	am(i)	ami	ami
tumor de colon	co(l)	-	-	-
tumor mamario	ma(r)	-	-	-
tumor ovárico	go(v)	-	-	-
tumor prostático	pr(o)	-	-	-
tumor testicular	go(t)	-	-	-
tumor (otros)	tu(m)	t(u)	ta	ta
toxina	-	tox(a)	toxa	toxa
virus	vi(r)	v(i)	vi	vi

Infijo B				
Organismo	Período			
	1991-2009	2009-2016	2016-2021	>2021
rata	a	a	-	
híbrido rata-ratón	axo	axo	-	
hamster	e	e	-	
primate	i	i	-	
ratón	o	o	-	
humano	u	u	-	
(uso) veterinario	-	vet	vet	
quimérico	xi	xi	-	
quimérico-humanizado	-	xizu	-	
humanizado	zu	zu	-	

Sufijo				
Tipo molecular	Período			
	1991-2009	2009-2016	2016-2021	>2021
inmunoglobulina	mab	mab	mab	tug
inmunoglobulina modificada	-	mab	mab	bart
fragmento de inmunoglobulina	-	mab	mab	ment
constructo multiespecífico	-	mab	mab	mig

Tabla 1. Cambios a lo largo del tiempo en los infijos y sufijos empleados en la nomenclatura de los anticuerpos monoclonales.

entiéndase, inmunoglobulinas canónicas, convivían ya con un repertorio de porciones y constructos recombinantes que reclamaban un nombre en el firmamento de los INNs. La solución: acoger bajo el paraguas *-mab* cualquier molécula formada por, al menos, una región variable de inmunoglobulina. El primer infijo pasó a designar únicamente el tipo de diana, excluyendo el concepto de enfermedad, y las diferentes raíces empleadas para designar dianas tumorales fueron condensadas en una sola; además, para facilitar la diferenciación entre INNs, se minimizó la longitud de caracteres favoreciendo la creación de prefijos mayores sin alterar la estructura básica del vocablo. Respecto al segundo infijo, dejó de designar el organismo productor para, acorde con los tiempos, denotar el grado de similitud de secuencia respecto a un organismo. Uno de los representantes más notorios de este periodo es *blinatumomab*, un biespecífico formado por dos *single chain variable fragment* (scFv; anti-CD3 x anti-CD19) en tándem que, atendiendo a sus morfemas: va dirigido frente a un tumor y comparte una elevada homología de secuencia con la rata.

Pero no es la velocidad, sino la aceleración, el signo de nuestro tiempo, y solo siete años bastaron para desacoplar los beneficios de este sistema representacional de las exigencias de la realidad. En 2016 los métodos de diseño y producción de estas moléculas habían evolucionado demasiado como para mantener una clasificación dispuesta en categorías discretas en base a la homología de secuencia con un organismo animal; además, pese a la falta de evidencia científica al respecto, se había observado un sesgo de consumo y, consecuentemente, de producción, hacia aquellos fármacos cuyos infijos insinuaban un alto parecido con secuencias humanas en detrimento de los más próximos a otras especies. Así, a partir del citado año, la primitiva estructura tetramérica resultó abolida por

supresión del infijo B y se restauraron los caracteres del infijo A, dando paso a un esquema tripartito que deja aún más holgura para la elaboración del prefijo diferenciador.

Prefijo (arbitrario) + infijo (diana) + sufijo (*mab*)

Por ello, los terapéuticos surgidos después de esta fecha prescinden de esa tercera partícula que resulta tan familiar. Además, algunas dianas debieron resignificarse para evitar potenciales confusiones, como las que podrían acontecer si un hipotético antitumoral finalizado en *-tumab* se interpretara, aplicando los códigos previos, como un anticuerpo humano. Un buen ejemplo es el anti-EGFR *serclutamab*, que deja adivinar su actividad antitumoral mediante el dígrafo *-ta-*.

La última y quizá más disruptiva actualización llegó en 2021, que supuso el fin de la omnipresente coletilla *-mab*. Si la primera enmienda de 2009 trató de amalgamar todos los derivados de inmunoglobulinas en un mismo lugar, la última desarticula el conjunto segregando sus partes. Con la nomenclatura actual lo más parecido al tradicional *-mab* es el sufijo *-tug*, que hace referencia a una inmunoglobulina no modificada ([consonante epentética **t-**] **unmodified** inmunoglobulin), mientras que para inmunoglobulinas con residuos modificados en las regiones constantes se utiliza *-bart* (antibody **artificial**), el sufijo *-ment* (**fragment**) se emplea para fragmentos como un scFv y, por último *-mig* (**multi-specific immunoglobulin**) para moléculas multiespecíficas.

Belrestotug, izeltabart, eglatoprutug, izeltabart, lomvastomig... son algunos representantes de esta nueva nomenclatura que ya es una realidad, aunque, ¿quién sabe durante cuánto tiempo!

Ahora ya sabemos cómo interpretar los nombres de estas ineludibles moléculas aunque, me temo, que por mucho que conozcamos los preceptos de su gramática seguirán sonando como sacados de un trabalenguas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Pottier J, Chastang R, Dumet C, Watier H. Rethinking the INN system for therapeutic antibodies. *MAbs*. 2017 Jan;9(1):5-11. doi: 10.1080/19420862.2016.1255520. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27808597; PMCID: PMC5240647.
- 2 Parren PWHI, Carter PJ, Plückthun A. Changes to International Nonproprietary Names for antibody therapeutics 2017 and beyond: of mice, men and more. *MAbs*. 2017 Aug/Sep;9(6):898-906. doi: 10.1080/19420862.2017.1341029. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28621572; PMCID: PMC5590622.
- 3 Guimaraes Koch SS, Thorpe R, Kawasaki N, Lefranc MP, Malan S, Martin ACR, Mignot G, Plückthun A, Rizzi M, Shubart S, Weisser K, Balocco R. International nonproprietary names for monoclonal antibodies: an evolving nomenclature system. *MAbs*. 2022 Jan-Dec;14(1):2075078. doi: 10.1080/19420862.2022.2075078. PMID: 35584276; PMCID: PMC9122354.

Consideraciones sobre la IVD-R: regulación de los productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*

M. Carmen Martín Alonso

Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León

Manuel Hernández González

Servicio de Inmunología, Hospital Universitari Vall d'Hebron

La IVD-R^[1] es la nueva normativa europea para los medios utilizados en el diagnóstico de enfermedades. El objetivo es garantizar que estos dispositivos sean seguros y efectivos, evitar que haya productos que no funcionen bien o que puedan ser peligrosos para las personas. Tanto los profesionales de la salud como los pacientes se beneficiarán de una mayor fiabilidad y precisión de estos dispositivos en los procedimientos de diagnóstico (Fig. 1). A fecha de mayo de

2023 esta normativa aún no ha sido transpuesta en la legislación española.

La IVD-R afecta a diferentes agentes como los fabricantes de productos para diagnóstico, los organismos notificados, los distribuidores y proveedores, los profesionales sanitarios involucrados en la realización e interpretación de las pruebas y en última instancia, a los pacientes. La Agencia del Medicamento sería el organismo notificado en España, designado para regis-



Figura 1. Aspectos principales de la IVD-R (elaboración propia).

trar las pruebas *in house* y sus modificaciones, una vez practicada la evaluación científica de los mismos. A la publicación de este artículo no se habría dotado de medios ni, lo que es más importante, de especialistas cualificados para este tipo de evaluaciones. Desde la Sociedad Española de Inmunología, nos hemos ofrecido a asesorar a las entidades pertinentes y a proporcionar evaluadores cualificados y experimentados siempre que sea requerido.

La IVD-R impone requisitos estrictos a los fabricantes en términos de diseño, fabricación y comercialización de los dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*. Deben cumplir con los estándares de calidad, realizar evaluaciones de riesgos y establecer sistemas de gestión de calidad adecuados. Los distribuidores que comercializan los dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* también se ven afectados por la IVD-R. Deben asegurarse de que los productos que ponen en el mercado cumplan con los requisitos y estén debidamente marcados y registrados.

La IVD-R también afecta a las pruebas *in house* desarrolladas y utilizadas para diagnóstico *in vitro*. Los laboratorios que desarrollan y utilizan pruebas *in house* deben también cumplir con los procedimientos de evaluación de la conformidad establecidos por la IVD-R. Esto implica demostrar (y documentar) que sus pruebas cumplen con los requisitos y estándares aplicables antes de utilizarlas en pacientes. El cumpli-

miento de la norma ISO 15189 por parte de los laboratorios de diagnóstico en la puesta a punto y aplicación de estas pruebas *in house* facilitará previsiblemente la demostración de estos aspectos. La IVD-R requiere además el registro de las pruebas *in house* y sus modificaciones. Esto permitirá una mejor trazabilidad de los dispositivos y contribuye al seguimiento de la seguridad y el rendimiento de las pruebas *in house*. Si los laboratorios utilizan componentes o reactivos fabricados por terceros en sus pruebas *in house* (LDTs, *laboratory developed tests*), la IVD-R establece que estos fabricantes deben cumplir con los requisitos del reglamento y estar debidamente autorizados. Los laboratorios que utilizan pruebas *in house* aún están sujetos a los requisitos y regulaciones generales de la IVD-R para garantizar la validez tanto técnica como clínica de sus pruebas. Pero, ¿qué engloba esta denominación de pruebas *in house*?

1. Pruebas desarrolladas y producidas en el laboratorio (IH-IVD).
2. Test o kits que están etiquetadas como "solo para uso en investigación (*research use only*, RUO)" y que se usen para diagnóstico.
3. Pruebas con marcado CE-IVD en la que hemos realizado modificaciones, aunque sean mínimas, sobre lo indicado por el fabricante, ya sea en el protocolo o en la finalidad prevista.

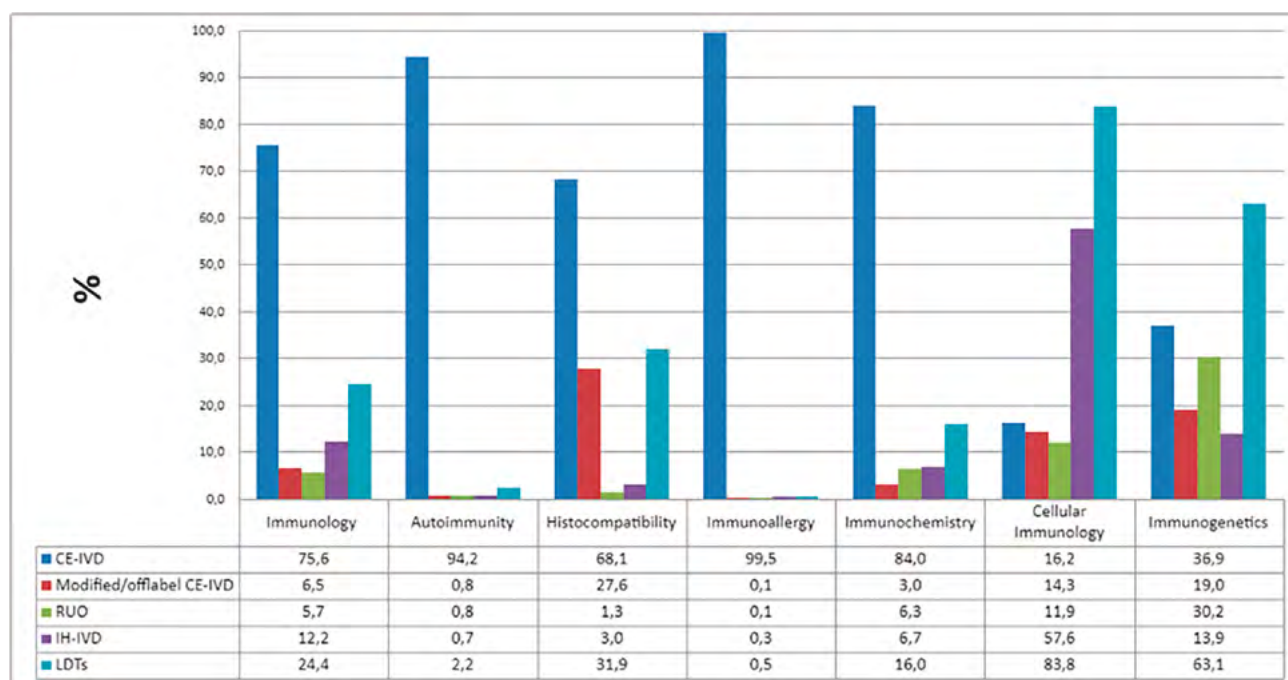


Figura 2. Distribución de pruebas CE-IVD e *in house* en los laboratorios de inmunología de España (agosto de 2022, elaboración propia).

Hay que recordar además que solamente se puede recurrir de acuerdo a la normativa a estas pruebas *in house* en el mismo laboratorio donde se han desarrollado, y únicamente en el caso de que no haya alternativas con marcado CE-IVD o que no las haya con el mismo nivel de desempeño. Esto es frecuente en pruebas dirigidas a la medicina personalizada, pensemos por ejemplo en el despistaje de inmunodeficiencias, o los seguimientos de neoplasias inmunohematológicas (inmunofenotipo, enfermedad mínima residual EMR) o de la inmunoterapia como en el caso de las CAR-T. Dentro de las pruebas de inmunología, aproximadamente un 24,6% son *in house*, este porcentaje llega hasta un 85,8 % en el caso de las pruebas de inmunidad celular y citometría de flujo, seguidas de las pruebas de histocompatibilidad e inmunogenética, donde un 63,1% de las pruebas serían *in house* de acuerdo a la normativa, según la encuesta realizada en 2022 entre los servicios de inmunología españoles (Fig. 2).

Es importante tener en cuenta que la IVD-R incluye ciertas disposiciones específicas para las pruebas *in-house*, reconociendo su naturaleza particular y la necesidad de flexibilidad en su desarrollo y uso. Estas características son de especial relevancia en los estudios de inmunidad celular y de histocompatibilidad, más aún considerando que en muchas ocasiones necesitan células vivas, usan como referencia valores del propio paciente y conllevan interpretaciones complejas. El abordaje de la evaluación de estas pruebas es muy diferente, por lo tanto, del de las clásicas pruebas de bioquímica o análisis, que son mayoritariamente automatizables en su ejecución y cuyas conclusiones analíticas se basan en valoraciones más simples.

Aunque los aspectos económicos están por concretar, tanto los registros de pruebas *in house*, como sus modificaciones y su tramitación requieren partidas económicas que no existen a día de hoy en los centros. En el caso de las entidades públicas, debería valorarse, a nuestro juicio, al menos, la exención de tasas, ya que entendemos la dificultad de dotarlos de más apoyo administrativo *ad hoc* para estas tareas.

Por último, pero no menos importante, un aspecto que no debemos perder de vista es que las pruebas a las que hace referencia la IVD-R son pruebas que, dentro de la inmunología, están muchas veces destinadas al manejo de enfermedades o variantes raras, lo cual hace que la validación clínica sea delicada tanto de ejecutar como de evaluar, con el agravante de que no hay alternativas comerciales habitualmente. La transposición de esta norma debería ser por ello especialmente cuidadosa para no complicar aún más el manejo de estas entidades clínicas minoritarias.

Podemos esperar que la transposición de la IVD-R a la legislación española redunde en una mayor seguridad para los pacientes, pero debe llevarse a la práctica de manera adecuada para no poner en riesgo el acceso de los pacientes a un diagnóstico personalizado

En conclusión, podemos esperar que la transposición de la IVD-R a la legislación española redunde en una mayor seguridad para los pacientes, pero debe llevarse a la práctica de manera adecuada para no poner en riesgo el acceso de los pacientes a un diagnóstico personalizado. Dentro de las pruebas de inmunología, las de inmunidad celular e histocompatibilidad son las áreas más delicadas por la naturaleza compleja de las pruebas, por el alto número de test tipo *in house* que implican, y por la gravedad de las decisiones que apoyan.

Recomendaciones para la monitorización de las terapias CAR-T

Grupo Español de Inmunoterapia GEIT. Sociedad Española de Inmunología

Febrero de 2023

La monitorización de las terapias biológicas es una herramienta imprescindible para mejorar los resultados en los pacientes, minimizando los posibles efectos adversos y maximizando la efectividad de los tratamientos. En el caso de las terapias celulares se requiere una monitorización más estrecha, dada su reciente implantación y la limitada experiencia. El seguimiento de parámetros del sistema inmunitario en las diferentes etapas de la terapia CAR-T permite evaluar desde la idoneidad del paciente para recibir el tratamiento, a la posibilidad de recaídas y efectos adversos, así como el seguimiento de la reconstitución del sistema inmunitario.

En este documento resumimos los principales parámetros a monitorizar antes y después del tratamiento con CAR-T, tanto en el paciente como en el producto a infundir.

Muestra previa a la linfodepleción

1. Previo a la linfodepleción del paciente es necesario realizar un estudio de **inmunoglobulinas** y del **perfil basal TBNK en sangre periférica**: leucocitos (CD45), linfocitos T (CD3, CD4, CD8), linfocitos B (CD19) y células NK (CD16, CD56).
2. Es muy recomendable realizar estudios de **citocinas** (IL-6, IL-1RA).
3. Es recomendable realizar una tinción para evaluar CAR-T por citometría de flujo, con el objetivo de establecer el umbral de positividad en cada paciente
4. Es recomendable evaluar anticuerpos anti-CAR-T, para establecer el valor basal en cada paciente.

Leucoaféresis y producto

5. En la leucoaféresis de partida, determinar el número de leucocitos y linfocitos (por **hemograma**) y el **perfil TBNK**.
6. Durante el **proceso** de producción, controlar: **recuento, viabilidad, pureza (%CD3) e identidad (%CAR)**.
7. En el **producto final**, controlar: **recuento, viabilidad, pureza (%CD3) e identidad (%CAR)**. Se debe verificar la **ausencia de virus competentes para la replicación** y la **ausencia del vector viral**. Además, debe determinarse la **capacidad citotóxica**, mediante co-cultivos con células diana antígeno-positivas, estudiando la fracción de células supervivientes y/o la producción de citocinas. Hay que garantizar la seguridad y trazabilidad del producto, así como su esterilidad previa infusión al paciente.

Monitorización post-infusión

8. Tras la infusión del producto CAR-T, evaluar las poblaciones linfocitarias en sangre periférica, tomando como referencia el perfil pre-infusión del paciente. Como mínimo se debe determinar la distribución T CD4/CD8. Es recomendable un estudio de activación (HLA-DR), senescencia (PD-1) y diferenciación (Memoria/Eectoras) de la población T.
9. Monitorización de la población CAR-T mediante citometría de flujo, tomando como referencia la muestra pre-infusión. Adicionalmente, se puede estudiar la expansión mediante qPCR. Esta monitorización se realizará: semanalmente durante el primer mes; cada dos semanas desde el segundo

mes hasta el alta; en cada revisión, o al menos a los 3 meses, tras el alta.

10. Monitorización de los **niveles de citocinas**, como mínimo, IL-6 e IL-1RA. Se recomienda también evaluar IFN-gamma, TNF-alfa, IL-10, IL-6 e IL-17A, IL-2, IL-4 e IL-2RA, tomando como referencia el perfil pre-infusión del paciente. La determinación se repetirá semanalmente durante el primer mes, o al menos a los 3 meses (día +100) en ausencia de síndrome de liberación de citocinas (*cytokine release syndrome*, CRS). En caso de presentarse CRS, se realizará al menos una determinación en el momento del diagnóstico y otra una vez resuelto el evento.

11. Monitorización de la **aplasia de la población diana** del CAR-T (habitualmente aplasia B), que se podría combinar con estudios de enfermedad mínima residual (EMR) en muestras de sangre periférica en los mismos tiempos y en paralelo a la monitorización de células CAR-T (punto 9).

12. Es recomendable evaluar la presencia de **anticuerpos anti-CAR** en el receptor, especialmente si hay sospecha de su aparición por falta de expansión de células CAR-T.

13. Es recomendable hacer los estudios de citometría siguiendo un protocolo de *bulk lysis* (lisis + tinción) para asegurar el análisis de 3-5 millones de células.

	Controles en el producto		Monitorización en el paciente	
	Proceso	Producto final	Preinfusión	Postinfusión
Perfil TBNK	Imprescindible	CD3	Imprescindible	Imprescindible
Inmunoglobulinas	-	-	Imprescindible	Imprescindible
Citocinas	-	-	Muy recomendable	Imprescindible
CAR	Imprescindible	Imprescindible	Muy recomendable	Imprescindible, alta sensibilidad
Aplasia diana	-	-	-	Imprescindible, alta sensibilidad
Anticuerpos anti CAR	-	-	Recomendable	Recomendable

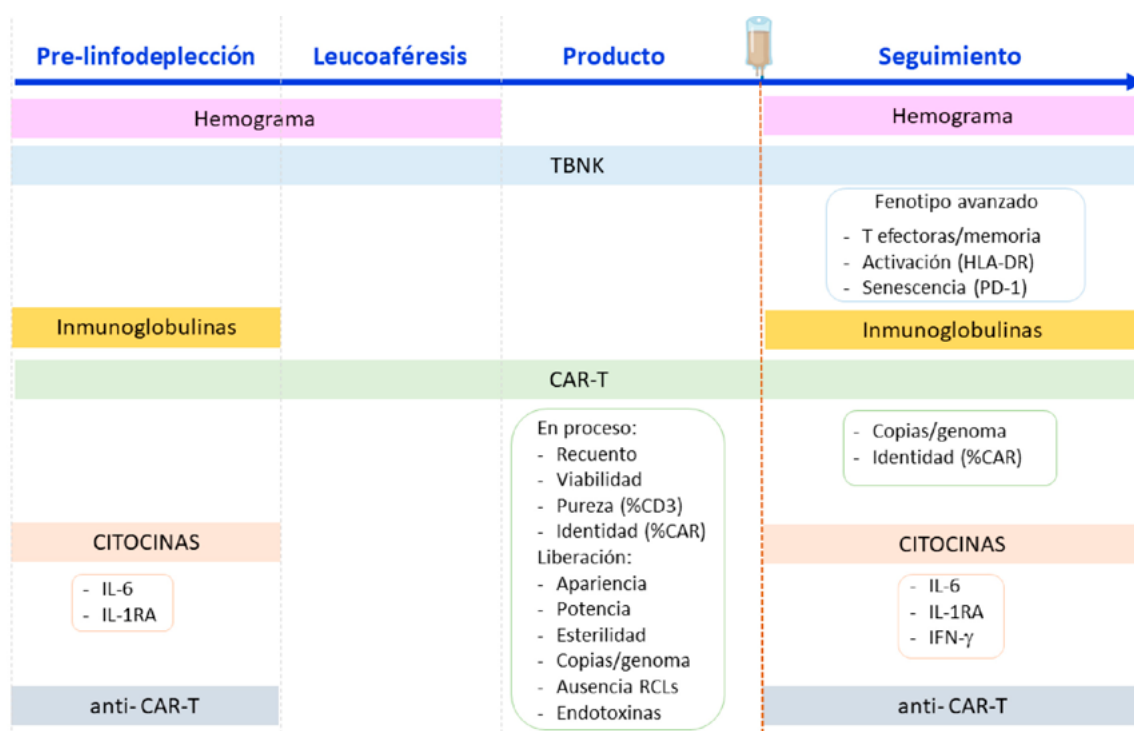


Figura 1. Esquema de la monitorización de la producción y el tratamiento con CAR-T.

Alegaciones a la LOSU

Pascual Martínez

Departamento de Biotecnología Facultad de Ciencias.
Universidad de Alicante

Pedro Aparicio

Colaborador Honorario de la Universidad de Murcia

La nueva Ley Orgánica 2/2023, de 22 de marzo, del Sistema Universitario, conocida como LOSU, ha aterrizado recientemente en el sistema universitario, con la consecuente incertidumbre asociada a los diferentes artículos que necesitan Reales Decretos para su correcta aplicación. Uno de ellos, el Artículo 64, está siendo objeto de debate y es que, en su punto número 4 cita:

“Todos los puestos de trabajo de profesorado funcionario y laboral deberán adscribirse a los ámbitos de conocimiento que serán establecidos reglamentariamente por el Gobierno, previo informe del Consejo de Universidades. Dichos ámbitos serán suficientemente amplios para permitir y favorecer la movilidad del profesorado y facilitar su carrera profesional.”

Esta adscripción del puesto de trabajo a unos nuevos *ámbitos de conocimiento*, que sustituirán las actuales *áreas de conocimiento*, está provocando incertidumbre, sobre todo por su implicación en la organización de la propia Universidad, en las adscripciones de los trabajadores y, también, en las comisiones de selección, entre otras. Para empezar, las 190 antiguas *áreas* se transformarán en, según el proyecto, 42 *ámbitos*, lo que conlleva a una agrupación de áreas más o menos relacionadas.

En aquella parte que nos compete, la Inmunología (área 566), probablemente se adscribirá al ámbito número 24 (Ciencias Biomédicas), aunque existen otros también compatibles, como Medicina, Veterinaria o Biología. Y es que, si un área puede estar incluida en tantos ámbitos, quizá sea porque ha adquirido la madurez suficiente como para tener el suyo propio.

Por este motivo, desde la junta de la SEI se procedió a reclamar dicho ámbito propio con el siguiente texto, firmado por el presidente de la SEI:

Haciendo uso de la oportunidad que ofrece la audiencia e información pública de sobre el Proyecto de Real Decreto por el que se establecen los ámbitos de conocimiento a efectos de la adscripción de puestos de trabajo del profesor universitario, realizo las siguientes alegaciones

EXPOSICIÓN DE LA SITUACIÓN EN LA QUE QUEDA LA DISCIPLINA DE INMUNOLOGÍA EN EL PROYECTO DE REAL DECRETO

1. La Ley Orgánica 6/2001, de 21 de diciembre, de Universidades, en su artículo 71.1, define las áreas de conocimiento como “... aquellos campos del saber caracterizados por la homogeneidad de su objeto de conocimiento, una común tradición histórica y la existencia de comunidades de profesores e investigadores, nacionales o internacionales”. Este mismo artículo, en su apartado 2 otorga la competencia al Gobierno para establecer y, en su caso, revisar el catálogo de áreas de conocimiento, previo informe del Consejo de Universidades.

- a. En este momento existen 190 Áreas de conocimiento, siendo Inmunología una de ellas con código 566.
2. Los puestos de trabajo del profesorado universitario se adscriben, en el momento actual, a alguna de esas 190 áreas de conocimiento. Las comisiones de selección para la provisión de plazas de profesorado funcionario y laboral tienen en cuenta el área al que se adscribirá el puesto de trabajo convocado, figurando en ella profesorado del área y en ocasiones de otras áreas de conocimiento que pueden ser consideradas como afines.
3. En el proyecto de Real Decreto, las 190 Áreas de conocimiento son sustituidas por los denominados Ámbitos de Conocimiento (41), entre los que no aparece Inmunología.
4. El Área de Inmunología podría quedar incluida en los Ámbitos Ciencias Biomédicas, Biología, Bioquímica, Medicina, Farmacia o Veterinaria.
5. Ciencias Biomédicas es un término que no se recoge en ninguno de los directorios de áreas/disciplinas/categorías científicas que se recogen en el Anexo 1 y que incluye UNESCO, JCR y Scopus, donde sí queda recogida Inmunología, bien como única identidad (UNESCO y JCR) o bien junto a Microbiología (Scopus).
6. Ciencias Biomédicas da nombre a una comisión de acreditación (la B6) incluida en la Rama de Ciencias de la Salud, incluyendo áreas de conocimiento tan diversas como pueden ser Anatomía Patológica Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas Anatomía y Embriología Humana Fisiología. Histología, Inmunología, Microbiología, Parasitología y Toxicología. Si bien hay universidades en donde las comisiones de selección de puestos de trabajo adscritos al área de Inmunología consideran como áreas afines a Biología Celular, Bioquímica y Biología Molecular, Microbiología Fisiología, Genética (Universidad Complutense de Madrid), hay otras, como la Universidad de Murcia, donde se incluye en la comisión de selección profesorado de las áreas incluidas en la comisión de acreditación.
 - a. La aprobación del Real Decreto en la forma en la que está recogido en el proyecto de RD impediría una adecuada selección del profesorado que impartiera la disciplina de Inmunología.
 - b. Ello ocurriría también en muchas otras áreas de saber, como pueda ser Microbiología.
7. Inmunología es un campo del saber transversal e interdisciplinar. Ello queda de relieve como en directorios de la importancia de la UNESCO, JCR o Scopus se incluye Inmunología bien en la Rama de Ciencias de la Vida (UNESCO y Scopus) o en Medicina Clínica (JCR). En el catálogo de comisiones de acreditación, el área de Inmunología queda incluido, tal y como ya ha quedado reflejado, en la rama de Ciencias de la Salud, comisión de Biomedicina.
 - a. La transversalidad de Inmunología queda reflejada en el tratamiento que se hace de las 922 revistas encuadradas en la subcategoría 24 (inmunología y microbiología) en el directorio Scopus. Las 922 están incluidas en la categoría ciencias de la vida. Más de la mitad se encuentran también en la categoría de ciencias de la salud (medicina en la gran mayoría). En el 40% de los casos también estén las revistas incluidas en la subcategoría 13 de Bioquímica, genética y biología molecular. Ello pone de manifiesto la inoportunidad de la exclusión de inmunología como ámbito científico.
8. En el análisis del cambio normativo se justifica la sustitución de las áreas de conocimiento por ámbitos científicos en las siguientes consideraciones:
 - a. Los ámbitos son lo suficientemente amplios para permitir y favorecer la movilidad del profesorado, así como facilitar su carrera profesional y la necesaria interdisciplinariedad y colaboración entre especialidades
 - b. Los ámbitos quedan desvinculados de la homogeneidad en el objeto de conocimiento.
9. El análisis del cambio normativo tiene importantes deficiencias:
 - a. No analiza el efecto que tiene en selección de profesorado para ocupar los puestos de trabajo que implican investigación, docencia y gestión (PDI) ni el efecto perverso que va a tener en la composición de las comisiones de selección. El profesorado que investiga e imparte

docencia en la disciplina de inmunología, y que publicará en revistas recogidas en directorios como JCR o Scopus, que sí contemplan la categoría de inmunología, será seleccionado en una comisión en donde puede no haber ningún experto/a en inmunología, lo que no aporta nada a movilidad, carrera profesional, interdisciplinaridad o colaboración.

- b. Se ignora que gran parte del problema se ha producido por la clasificación de las áreas de conocimiento en las diferentes comisiones de acreditación al no permitirse que ciertas áreas estén simultáneamente en varias comisiones. En el caso de inmunología, los científicos/as que trabajan en Inmunología se pueden acreditar bien en Ciencias de la salud (biomedicina comisión B6) o en la rama de ciencias, comisión A5 (Biología celular y molecular). Ello hace que algunas universidades, aprovechando que la acreditación se realice por una u otra comisión, se impida optar a puestos de trabajo convocados al exigir una acreditación por una determinada comisión de acreditación. El proyecto de Real Decreto lejos de solucionar este problema, lo agrava sustancialmente dado que no se aborda la necesaria modificación de las comisiones de acreditación y no abre la posibilidad de que campos de conocimiento interdisciplinares como inmunología esté en diferentes comisiones de acreditación y que exista un mutuo reconocimiento de acreditación en Ciencias de la salud (rama B)

y Ciencias (Rama A). Desgraciadamente, la [modificación](#) del anexo I del Real Decreto 1312/2007, de 5 de octubre, por el que se establece la acreditación nacional para el acceso a los cuerpos docentes universitarios que tuvo lugar en abril del 2023 no ha satisfecho esta aspiración, lo que sí ha ocurrido con Microbiología que ahora se encuentra englobada tanto en la comisión A5 como en la B6.

Por todo ello se SOLICITA:

1. Reconsiderar la conversión de 190 áreas de conocimiento en 41 ámbitos de conocimiento ya que implicará una defectuosa selección de personal en los puestos de trabajo convocados, aspecto no analizado en el análisis del impacto normativo.
2. Mantener Inmunología como ámbito de conocimiento. Inmunología queda recogida como disciplina en el directorio de la UNESCO y JCR y como Inmunología y Microbiología en el directorio Scopus.
3. Proceder a la modificación de las comisiones de acreditación ANECA permitiendo que áreas científicas interdisciplinares como inmunología esté incluidas en varias comisiones de acreditación y que se reconozcan las acreditaciones en diferentes ramas (ciencias y ciencias de la salud). Estas consideraciones también se harán en la consulta previa sobre el proyecto de RD que regula la [acreditación estatal](#) y que debería de abordarse antes de la discusión del RD de cambio de áreas de conocimiento por ámbitos de conocimiento.

La reprogramación metabólica inducida por patrones moleculares de la pared fúngica regula la expresión de citoquinas

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 la **Doctora Cristina Mancebo Tejera**, con su Tesis, realizada en la Universidad de Valladolid.

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

Soy Farmacéutica por la Universidad de Granada. Al terminar la licenciatura realicé un Máster en Investigación Biomédica en la Universidad de Valladolid y tras esto, realicé mi tesis doctoral en el

Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) de Valladolid, en el Departamento de Inmunidad Innata e Inflamación, en el grupo de Dr. Mariano Sánchez Crespo.

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

Siempre me ha parecido un campo fascinante. Como se gestiona el curso de una infección desde la entrada del patógeno hasta su resolución final y la coordinación de funciones celulares necesarias para la reparación del daño tisular. Por otro lado, la capacidad del sistema inmunitario para distinguir lo propio de lo extraño y controlar la proliferación neoplásica desde sus inicios. La capacidad de reconocer patrones moleculares que amenazan al huésped y de esa manera evitar el daño de los tejidos es un mecanismo de la mayor importancia para el mantenimiento de la especie.

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

La tesis analiza las características del metabolismo energético de las células dendríticas derivadas de monocitos en la respuesta a la infección por hongos y su relación con la expresión de citoquinas. El trabajo se encuadra en lo que en la actualidad se denomina *Inmunometabolismo*, esto abarca el análisis de los flujos de los intermediarios metabólicos que ocurren durante la interacción de las células con patrones fúngicos y su papel en la regulación transcripcional de la expresión de citoquinas, particularmente la IL-23 y la IL-10.

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

La idea predominante al iniciar el estudio era el aumento de la glicólisis producido en las células inmunitarias innatas tras su activación, la cual iba acompañada de dos discontinuidades en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos; a nivel del citrato, tras ser expulsado fuera de la mitocondria y del succinato, tras la disminución de la actividad de la enzima encargada de su metabolización, la succinato deshidrogenasa, sin que se prestara atención suficiente a la actividad mitocondrial. Sobre esos antecedentes nos centramos en el efecto de los patrones fúngicos sobre poblaciones de células dendríticas derivadas de monocitos. Las preguntas concretas que nos planteamos fueron:



Mancebo Tejera, C. (2022). *La reprogramación metabólica inducida por patrones moleculares de la pared fúngica regula la expresión de citoquinas* (Tesis doctoral). Universidad de Valladolid, Escuela de Doctorado.

- ¿El aumento de la glicolisis es posible sin que se resienta la función celular con un patrón metabólico condicionado por una baja producción de ATP en la fosforilación oxidativa?
- ¿Cómo se compensa el balance energético negativo asociado con la exclusión del citrato y el succinato del flujo distal del ciclo de los ácidos tricarboxílicos?
- ¿Qué papeles desempeñan el citrato y el succinato en el compartimento núcleo-citosólico?
- ¿Qué papel juega el piruvato en el mantenimiento de los pasos iniciales del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y en la producción de citrato?
- ¿Cuáles son las funciones anabólicas de la glucosa a través de las ramificaciones de la glicolisis?
- ¿Cómo mantiene la glutamina las fases distales del ciclo de los ácidos tricarboxílicos?

- ¿Cuál es el papel de las lanzaderas mitocondriales en la expresión de citoquinas?

¿Cuál fue la metodología que utilizaste en tu investigación?

Las células dendríticas se obtuvieron a partir de la capa leucoplaquetaria que aparece entre el plasma y los glóbulos rojos tras la centrifugación de sangre anticoagulada. Esta fracción de células sanguíneas se conoce habitualmente con el término inglés *buffy coat* y se obtuvieron del Biobanco del Centro Regional de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. En la metodología destacan técnicas de PCR cuantitativa en tiempo real, estudios bioenergéticos en tiempo real con el analizador de flujo extracelular Seahorse XF, estudios fluxómicos con glucosa y glutamina uniformemente marcadas con ^{13}C , cromatografía líquida de ultrarrendimiento acoplada a espectrometría de masas, inmunodetección, citometría de flujo y microscopía confocal, así como inmunoprecipitación de la cromatina para

estudiar la participación de factores de transcripción y modificaciones postranscripcionales de las histonas.

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

Hemos pasado por numerosos desafíos durante la investigación, desde la puesta a punto de experimentos hasta mejoras en la eficiencia de los anticuerpos. Siempre se han superado, con la ayuda del grupo de investigación, todos hemos contribuido.

¿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 hallazgos más importantes de nuestra investigación fue demostrar la importancia de la fosforilación oxidativa durante la estimulación de las células dendríticas y su importancia en la expresión temprana de citoquinas, frente a la idea predominante que se reducía a una extensión del conocido metabolismo *Warburg* descrito en las células tumorales. Hemos aclarado el papel del citrato y las lanzaderas citrato/piruvato y malato/aspartato, y del sistema succinato/2-oxoglutarato en la producción de citoquinas. Estos resultados extienden los mecanismos a través de los cuales se puede modular la acción de las citoquinas recurriendo a intermediarios metabólicos, en lugar de utilizar terapias biológicas de alto coste económico y no exentas de efectos colaterales.

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

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular sintetizadas por las células del sistema inmunitario en respuesta a los patógenos o señales de daño. Tras su unión con receptores de membrana, transmiten señales de activación en la célula diana para iniciar cambios en la expresión génica que determinan las características de la respuesta inmune. La liberación de citoquinas está estrechamente regulada para evitar la aparición de daño tisular por exceso o por defecto.

La aplicación de tratamientos con citoquinas se ha desarrollado durante más de 30 años, pero su aplicación

es muy costosa y puede generar efectos adversos. Sin embargo, el Inmunometabolismo es un concepto muy reciente que ya ha permitido desarrollar medicamentos utilizados en la clínica. Por ejemplo, un fármaco utilizado en el tratamiento de diabetes tipo 2 es la metformina, cuya actividad como inhibidor del complejo I de la cadena de transporte de electrones se asocia con efectos antiinflamatorios. La aplicación de antimetabolitos como terapia inmunitaria es también una opción favorable para controlar la liberación de citoquinas asociada con ciertas enfermedades. El dimetilfumarato se emplea ampliamente como tratamiento de psoriasis y esclerosis múltiple.

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

El futuro de la Inmunología es cada vez más prometedor, las investigaciones sobre terapias inmunitarias tanto en cáncer como en enfermedades autoinmunes están poniendo de manifiesto la importancia de este campo como tratamiento frente a muchas enfermedades. El Inmunometabolismo va en aumento y creo que el conocimiento sobre las implicaciones metabólicas en la función inmunitaria permitirá en un futuro no muy lejano obtener terapias alternativas a las habituales.

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?

He colaborado con la Asociación Española Contra el Cáncer de Valladolid durante todo el desarrollo de mi tesis doctoral. La divulgación científica, la marcha contra el cáncer para promover la colaboración ciudadana ha sido muy gratificante y me ha ayudado a poner en valor la importancia de la investigación.

Cristina, muchas gracias por compartir tu tesis doctoral con nosotros durante esta entrevista. Ha sido realmente enriquecedor conocer en detalle tu investigación en el campo de la Inmunología y los avances que has logrado. Tu disposición para abrirnos las puertas de tu trabajo académico es valiosa y demuestra tu compromiso con la difusión del conocimiento.

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 Anticuerpo

Rafael Sirera

Departamento de Biotecnología, Universitat Politècnica de València

Posiblemente los dos términos más usados de la jerga inmunológica son antígeno y anticuerpo. Son tan importantes que los usan tanto los inmunólogos como la población en general y, si nos paramos a pensar un poco, lo hacemos sin conocer realmente el origen de las palabras. En el número de hoy nos centraremos en la palabra anticuerpo y para descubrir su origen haremos, dicho sea de paso, una breve recapitulación de la historia de la inmunología.

En 1889 se daba a conocer la obtención de la toxina diftérica por parte de dos investigadores del Instituto Pasteur, Roux y Yersin. Éstos demostraron que el filtrado de un cultivo de bacilo diftérico, que excluye la presencia de bacterias, seguía poseyendo acción patógena. Tenía que depender ésta de alguna sustancia (una toxina) formada por el germen y que segregaba hacia

el medio de cultivo. Podía esperarse, por tanto, que la reacción defensiva contra la toxina produjese inmunidad y que fuera trasladable a otros animales mediante inyección de suero de los que se habían inmunizado previamente (inmunidad pasiva). La demostración de esta transferencia de una inmunidad la realizó Behring, con la colaboración inicial de Kitasato. Realizaron experimentos inyectando dosis no letales de toxina tetánica a animales. Esto les llevó a descubrir en el suero de estos animales la presencia de algo que neutralizaba la toxina. Behring aún llegó más lejos y demostró un carácter dual al suero inmune, pues podía tanto actuar contra la enfermedad de un modo preventivo (cuando se le inyecta durante el periodo de incubación de la enfermedad infecciosa) como curativo (cuando se hace después de aparecer los primeros síntomas).



Paul Ehrlich

En su artículo de 1890 Behring y Kitasato, demostraron la capacidad neutralizante del suero sobre las toxinas y el mismo, Behring, en una nota unipersonal al pie de página, acuñó el término “antitóxico” a esa actividad o propiedad basándose en el término “antiséptico”, que ya había establecido Lister en 1870. Como desconocía el origen de esta propiedad solo habló de actividad y nunca usó un sustantivo para nombrarla. No habló de antitoxina y tampoco volvió a usar el término. Un año después, Tizzoni y Cattani, que intentaban aislar esa actividad antitóxica vieron que era una globulina (hoy en día decimos globulina) del plasma o suero, pues precipitaba con sulfato de magnesio, y la llamaron entonces antitoxina. A partir de entonces el término antitoxina corrió como la pólvora en el ámbito científico y se generalizó su uso.

Pero rápidamente se le descubrieron otras propiedades al suero inmune, como sería la capacidad de formar agregados o precipitar bacterias o incluso lisarlas. Términos como aglutininas, precipitinas o lisinas se abrían paso junto al de antitoxinas y quedaba patente que hacía falta un término con un denominador común. En este sentido, Ehrlich usa el término “Antikörper” (anticuerpo) en 1891 para referirse a estos mecanismos de defensa más relevantes del sistema inmunitario adap-

tativo y humoral, pero en un momento en el que la idea que se quería transmitir era realmente la acción antitóxica, el término anticuerpo fue olvidado rápidamente, hasta por el mismo Ehrlich.

Nombrar a esta globulina del suero se convirtió en tema de debate sin mucho consenso y en esa época era corriente oír nombres como “Immunkorper”, “Amboceptor”, “Immunisin”, “Zwischenkorper”, “substance sensibilisatrice”, “copula”, “philocytase”, o “fixateur”. El mismo Landsteiner se decantaba más por “Immunkorper” que “Antikörper”. En 1905 podemos decir que el anticuerpo gana la batalla y ya se generaliza su uso tanto en francés (anticorps) como en inglés (antibody).

El término anticuerpos era más general y no solo indicaba que esa molécula actuaba contra una toxina, sino que atacaba a cualquier tipo de cuerpo que hubiera en el suero o los fluidos corporales. Pero sin nos paramos a pensar realmente en el significado de los términos, un anticuerpo era un cuerpo presente en el suero (pues no deja de ser una globulina del plasma) contra otro cuerpo que aparece en condiciones patológicas en el suero. Nombrar y diferenciar a ese segundo de los cuerpos ya nos hace meternos en el ámbito de los antígenos y es algo que lo dejamos para la próxima entrega del inmunoglosario.



Behring y Kitasato

La medicina actual no existiría sin anticuerpos monoclonales (y sin los animales de experimentación)

M^a África González Fernández

Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO)
Universidad de Vigo

Francisco Javier Bermúdez Silva

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)

Marcos López Hoyos

Instituto de investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla
Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

César Cobaleda

Centro de Biología Molecular (CBM-CSIC)

Lluís Montoliu

Centro Nacional de Biotecnología (CNB - CSIC)

Margarita del Val Latorre

Centro de Biología Molecular (CBM-CSIC)

Uno de los aliados con los que hemos contado durante la pandemia han sido los anticuerpos monoclonales, algunos generados para reconocer al virus en técnicas de diagnóstico y otros con uso terapéutico y preventivo (neutralizar el virus).

En la mayoría de los casos, para obtenerlos ha sido necesario recurrir a la tecnología de hibridomas con animales de experimentación, creada hace más de 45 años. Algo que contradice la recomendación lanzada desde la Comisión Europea en 2020 y que instaba a dejar de usar animales de experimentación para el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Como se comenta más adelante, consideramos que esta recomendación es prematura y puede acarrear importantes perjuicios, tanto en investigación como en terapéutica.

Una célula híbrida con “súper poderes”

Corría el año 1975 cuando los investigadores César Milstein y Georges Köhler, del Medical Research Council de Cambridge, publicaron en la revista Nature un artículo que cambiaría la Inmunología para siempre. No solo eso: también supuso un antes y un después para muchas otras áreas del saber, sobre todo para la Medicina.

Lo que describía aquel artículo era una técnica novedosa que permitía obtener un anticuerpo dirigido frente a una diana concreta en grandes cantidades. Es decir, un anticuerpo monoclonal.

La técnica en cuestión permitía generar una nueva célula híbrida de otras dos: un linfocito B específico y una célula plasmática tumoral (mieloma). La célula híbrida (o hibridoma) es capaz de secretar grandes cantidades de anticuerpo en cultivo. También puede crecer durante largos periodos de tiempo, mantenerse congelada y ser descongelada cuando sea necesario. Todas ventajas, en suma.

¿Y para qué sirve? Pues imaginemos que queremos un anticuerpo que reconozca y neutralice al virus SARS-CoV-2. El procedimiento de la tecnología de hibridomas consiste en vacunar a un animal (habitualmente ratón o rata) varias veces con elementos del virus (la proteína S) para, posteriormente, obtener sus linfocitos B (de bazo, ganglios, etc.).

Una vez extraídos, los linfocitos B se fusionan en el laboratorio con la línea de mieloma y todo el resto del procedimiento de producción de anticuerpos continúa en el laboratorio. Así es como, a partir de un único animal, se pueden conseguir varios hibridomas y anticuerpos monoclonales diferentes frente al virus.

La técnica no fue patentada por el instituto donde trabajaban Milstein y Köhler, lo que ha permitido que muchos grupos de investigación desarrollen y patenten sus propios anticuerpos (que sí pueden patentarse individualmente). La investigación actual en muchos campos relacionados con la biomedicina no se podría llevar a cabo sin la ayuda de estos anticuerpos monoclonales.

Anticuerpos monoclonales multiusos

Además, los anticuerpos monoclonales se emplean en Medicina como inmunización pasiva en prevención de enfermedades (por ejemplo, neutralizando virus), en técnicas de diagnóstico (cuantificar hormonas, estudiar leucemias y tumores, identificar patógenos, evaluar pronóstico según tipo tumoral, etc.) y en la purificación de compuestos (factores de la coagulación, interferón...). Pero donde realmente despiertan es en las terapias.

Concretamente, los anticuerpos monoclonales se emplean desde hace muchos años con éxito para tratar el cáncer, lo que se suele unificar bajo el término inmunoterapia. También resultan útiles frente a las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Crohn. Asimismo, se han usado anticuerpos monoclonales frente a alergias, degeneración macular, hipercolesterolemia, osteoporosis y un largo etcétera.

A día de hoy, en el arsenal terapéutico hay más de 500 anticuerpos monoclonales autorizados o en distintas fases clínicas. La mayoría de ellos han sido obtenidos según la técnica original, aunque pueden mejorarse por técnicas de biología molecular e ingeniería genética, para hacerlos más compatibles con los seres humanos.

La obtención de los anticuerpos monoclonales a partir de la tecnología de hibridomas tiene numerosas ventajas. Al obtenerse tras realizar una inmunización específica, el propio animal puede mejorar la respuesta, obteniéndose anticuerpos con mucha afinidad y muy específicos. Estos dos aspectos resultan esenciales en la actividad del anticuerpo. Por si fuera poco, se trata de una técnica sencilla y relativamente barata, lo que permite que muchos grupos de investigación puedan realizarla.

De entrada, requiere de la colaboración de un servicio de bioexperimentación animal para el proceso de inmunización inicial. Pero luego todo el proceso se hace *in vitro* sin requerir más animales de experimentación. Se pueden emplear diferentes modelos animales, sobre todo ratones y ratas, pero también otros como llamas –que tienen la particularidad de producir unos anticuerpos más pequeños (nanobodies)–, hámsteres, pollos, etc.

A partir de esta técnica, que sigue siendo completamente válida, necesaria y empleada por muchos investigadores, se han diseñado alternativas que aún no son óptimas para todas las aplicaciones. Entre ellas el uso de virus que infectan bacterias (bacteriófagos) y la

creación de librerías de fagos, linfocitos B humanos procedentes de donantes, o el diseño de modelos animales modificados genéticamente para producir anticuerpos completamente humanos.

No es momento de renunciar a los animales de experimentación

Parece indiscutible que la tecnología de generación de hibridomas empleando modelos animales está más viva que nunca, sin que ello impida avanzar en el desarrollo de métodos alternativos. Sin embargo, dejar atrás la generación de hibridomas antes de que las tecnologías alternativas estén suficientemente desarrolladas e implementadas puede acarrear importantes perjuicios, tanto en investigación como en terapéutica.

Este comentario guarda relación con la recomendación que, como ya adelantábamos, consideramos prematura, y que fue lanzada desde la Comisión Europea en mayo de 2020, a través del comité ECVAM (Centro Europeo de Referencia para la Validación de Métodos Alternativos). Establecía que ya no era necesario seguir usando animales de experimentación para el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Y también que la generación de los mismos a través de las mencionadas librerías de fagos permitía obtener anticuerpos monoclonales para todas sus aplicaciones sin la participación de animales.

Desafortunadamente, la ciencia nos confirma que todavía no estamos en esa circunstancia. Los anticuerpos monoclonales obtenidos por métodos alternativos no siempre tienen ni la calidad, ni la afinidad, ni la diversidad que pueden seguir obteniéndose con la técnica de los hibridomas, a partir del uso limitado de animales en las fases iniciales del protocolo.

Adicionalmente, recurrir a estas tecnologías alternativas es mucho más sofisticado, caro y difícilmente accesible para la mayoría de los laboratorios. Por todo ello, el método establecido originalmente por Milstein y Köhler en 1975, la tecnología de hibridomas, sigue siendo válido y necesario hoy en día.

En conclusión, gracias a los anticuerpos monoclonales, y en concreto a la técnica de generación de hibridomas, se han producido grandes avances en Medicina. Conviene ser muy cautos y responsables a la hora de abordar una transición desde métodos convencionales hacia métodos alternativos, para asegurar que no nos dejemos en el camino ninguno de los grandes beneficios que han aportado los primeros.

Este artículo fue publicado originalmente en <https://theconversation.com>

<https://theconversation.com/la-medicina-actual-no-existiria-sin-anticuerpos-monoclonales-y-sin-los-animales-de-experimentacion-180254>

Estamos rodeados, de Jorge Laborda"

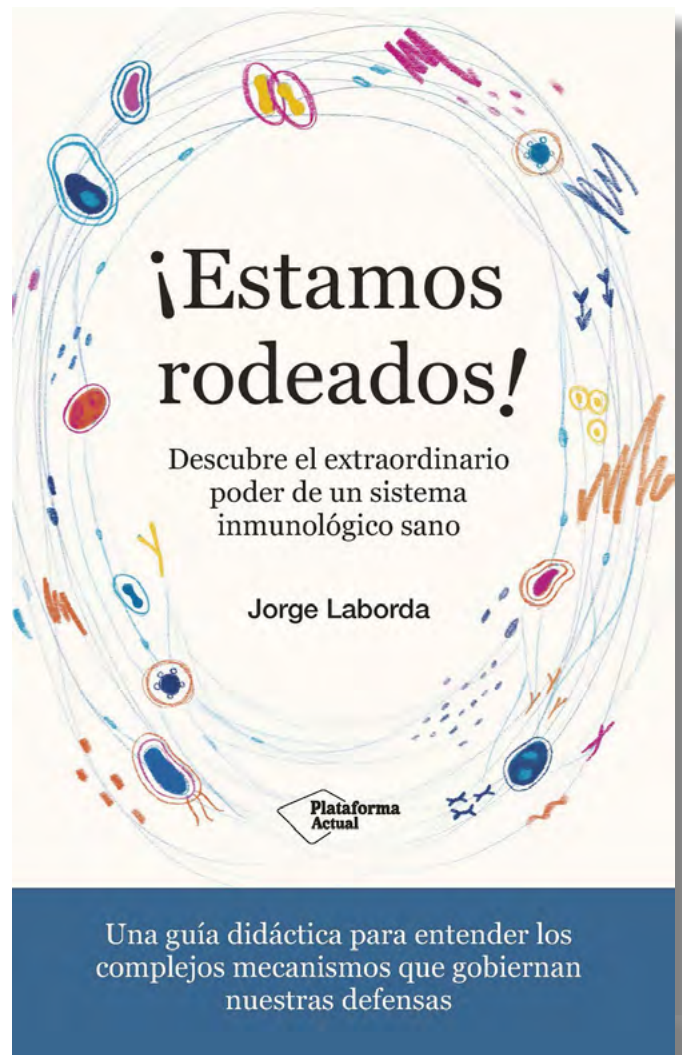
Eloísa Jantus-Lewintre

Departamento de Biotecnología, Universitat Politècnica de València

La divulgación científica es una tarea compleja que supone un enorme esfuerzo para lograr hacer comprensible a los lectores no especializados el conocimiento científico. Si el centro del mensaje es el sistema inmunológico, esta labor se convierte en fascinante, sobre todo cuando quien la acomete es Jorge Laborda.

En su libro ¡Estamos rodeados!, el autor muestra de una forma clara, atractiva y entretenida el funcionamiento del sistema inmunológico y cómo este nos ayuda a luchar contra cualquier agente externo como son los microorganismos que constantemente están desafiando a nuestras defensas y mantenernos en condiciones saludables. Pero, en este camino lleno de vías alternativas y "controles" de carretera, Laborda también nos introduce conceptos acerca de cómo, de forma orquestada, nuestras defensas son capaces de luchar contra el cáncer o incluso intervenir en procesos como la memoria inmunológica, una de las formas más exquisitas que caracterizan a nuestra inmunidad y de la que hacemos uso por ejemplo cuando nos vacunamos.

En ¡Estamos rodeados! también se explican los mecanismos que fallan cuando algunas de las piezas de nuestras defensas no funcionan adecuadamente, ya sea por defecto o por exceso. En el primer caso, el deficiente funcionamiento del sistema inmunológico causa las denominadas inmunodeficiencias, mientras que, en el segundo, nuestro sistema inmune actúa en contra de algunos componentes de nuestro organismo, no reconociéndolos como propios y causando las enfermedades autoinmunes.



*El libro representa una **GUÍA DIDÁCTICA** que nos introduce de forma **GRADUAL** a los complejos **MECANISMOS** que gobiernan nuestras **DEFENSAS** y que va descubriendo progresivamente el extraordinario **PODER** de nuestro sistema **INMUNITARIO***

Laborda también nos introduce conceptos enormemente complejos como son los mecanismos “exclusivos” con los que cuentan las células de nuestras defensas para crear un repertorio tan diverso de células asesinas o de anticuerpos que puedan ser capaces de actuar contra cualquier tipo de “ataque” externo que podamos sufrir, incluso de microorganismos nuevos como es el caso del SARS-CoV2.

Sin duda en el escenario post-pandémico ha quedado demostrado que existen muchos interrogantes acerca de porqué el sistema inmune funciona de forma diferente entre individuos de una misma población y que muchas de las respuestas a estas preguntas solo podremos encontrarlas si seguimos investigando acerca de la forma de actuar de las células que conforman nuestras defensas, así como de los elementos que ellas utilizan para comunicarse entre sí. Tras leer

este libro el lector quedará fascinado al descubrir como la evolución ha sido capaz de crear este sistema tan complejo estructural y funcionalmente que nos protege toda nuestra vida contra la amenaza ambiental que constantemente nos acecha, los microbios.

El libro representa una guía didáctica que nos introduce de forma gradual a los complejos mecanismos que gobiernan nuestras defensas y que va descubriendo progresivamente el extraordinario poder de nuestro sistema inmunitario. Además, el libro cuenta con un completo glosario que es sin duda una gran ayuda para el lector, ya que permite consultar términos y otras dudas en cualquier momento.

En definitiva, estamos ante un libro ameno, bien escrito y estructurado y que enganchará al lector desde el principio, permitiéndole conocer como funcionan nuestras defensas en la salud y la enfermedad.

✓	Título:	¡Estamos rodeados!
✓	Autor:	Jorge Laborda
✓	Editorial:	Plataforma
✓	Año de publicación:	2022
✓	Idioma:	Castellano
✓	ISBN:	978-84-19271-36-5
✓	Páginas:	248
✓	Encuadernación:	Tapa blanda. Con solapas
✓	Dimensiones:	22,0 x 14,0 cm

A lo largo de estos meses el grupo de embajadores de la SEI ha hecho difusión en redes sociales de diferentes fechas relacionadas con la ciencia y que son importantes en el campo de la Inmunología. Desde el mes de febrero de 2023 y a través de Instagram y Twitter, con la etiqueta @Inmunoembajada, desde el GESEI hemos desarrollado material informativo sobre las fechas importantes identificadas:



Imagen 1. Línea temporal de las actividades GESEI en redes sociales.



A través de contenidos sencillos e ilustrativos, queremos dar a conocer a todos los públicos datos relevantes sobre el calendario científico. Aquí os mostramos algunas de nuestras aportaciones para el **Día Mundial contra el Cáncer (4 febrero)**, la **Semana Mundial del Cerebro (13-19 marzo)**, el **Día de las Enfermedades Raras (29 febrero)** y el **Día Mundial de la Tuberculosis (24 marzo)**:



Imagen 2. Ejemplos de publicaciones en Instagram del grupo GESEI (@inmunoembajada).

De las actividades realizadas destacamos la celebración del **Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia** (11 febrero), para la cual el GESEI desarrolló un [vídeo](#) que podéis visitar en la página web de la SEI y en el que participaron compañeras de distintos hospitales y centros de investigación, a las cuales queremos agradecer su colaboración y ganas de transmitir su opinión a través de este vídeo.

Si quieres participar en estas acciones únete al grupo o quieres dar visibilidad a las actividades de vuestro centro, o tienes alguna idea para difundir la inmunología, solo tienes que escribir a

embajadoresei@inmunología.org

Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología