Volumen 38 • Número 1 • Enero - Marzo 2019

Inmunología

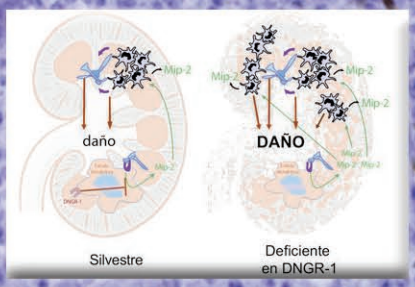
Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología

SEI

Inicio de la serie "Imágenes en Inmunología": macrófagos infiltrantes en melanoma

Curso en la UIMP: "Inmunología e inmunoterapia: herramientas del siglo XXI"

Las células dendríticas: más allá de la presentación antigénica



Abusos policiales

Tribuna Panorama Investigación Docencia Clínica Divulgación

www.inmunologia.org

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

Coordinación: Rafael Sirera (General), M. Luisa Vargas (Clínica) y Jesús Gil (Divulgación)

Asistente editorial: Laura Grau

Comité editorial:
Carmen Cámara, Javier Carbone, Alfredo Corell, Fernando Fariñas, Carmen Martín, Manuel Muro, Pedro Roda, Jesús Sánchez, Silvia Sánchez-Ramón, David Sancho

Secretaría Técnica: C/ Melchor Fernández Almagro 3. 28029 Madrid
(laura.grau@cnic.es) Tel: (+34) 91 4531200 ext. 1166

Edición: Alicia Irurzun (Editorial Hélice)
Diseño y maquetación: Antonio Robles (675 651 107)

- *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, 2019***
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.

Con el patrocinio de:

BD

inmunotek
alergia e inmunología

Volumen 38 • Número 1 • Enero - Marzo 2019

Inmunología

ÍNDICE DEL CONTENIDO

SEI
Sociedad Española de Inmunología

PORTADA

2 Créditos

Índice

Nota del Editor 5

6 **TRIBUNA**

Carrillo: **Primera convocatoria de proyectos SEI para micromecenazgo…** 6

10 **PANORAMA**

Sei fellowship recipients: **Curso en la UIMP: "Inmunología e inmunoterapia: …** 10

Castell y Pérez-Cano: **XI International Conference on Immunonutrition…** 15

20 **INVESTIGACIÓN**

Aramburu y López-Rodríguez: **Macrophage-specific MHCII expression is …** 20 Visión del autor

Del Fresno y Saz-Leal: **DNGR-1 in dendritic cells limits tissue damage-…** 21

Nicolás-Ávila, Hidalgo *et al*: **Neutrophils instruct homeostatic and …** 22

23 **CLÍNICA**

Muro: **¿Qué papel juega la respuesta humoral en el…** 23 Minirrevisión

Moga y Hernández : **Reunión del GIQ y taller sobre IgA Hevylite®** 26 Talleres

Martín: **En busca de la armonía** 29 Calidad

32 **DOCENCIA**

de los Toyos : ***Inmunotecnología y sus aplicaciones*. Editorial Ediuno** 32

Jantus-Lewintre y Sirera: ***Inmunoterapia del cáncer. Realidades y…*. Editorial Elsevier** 33

Imágenes en Inmunología 34

35 **DIVULGACIÓN**

Juárez: **Miastenia gravis** 35 A pacientes

Pregunta al experto: ASEM 38

Pérez-Cano: **Microorganismos propios y cómo nos…** 39 A todos los públicos

Juárez: **Autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes** 42 Qué investigas

Sánchez: **Nº 17: Abusos policiales** 44 Tira cómica

PORTADA: Foto central: Tinción IHC (hematoxilina + anti-F4/80) de melanoma. La muestra revela un importante infiltrado macrofágico exclusivamente en la periferia del tumor pero no en la zona central donde se localizan las células neoplásicas (Autores: Rafael Sirera, Ángel Corbí y Víctor Alegre). Los créditos de las restantes imágenes de portada pueden verse en sus respectivos apartados.

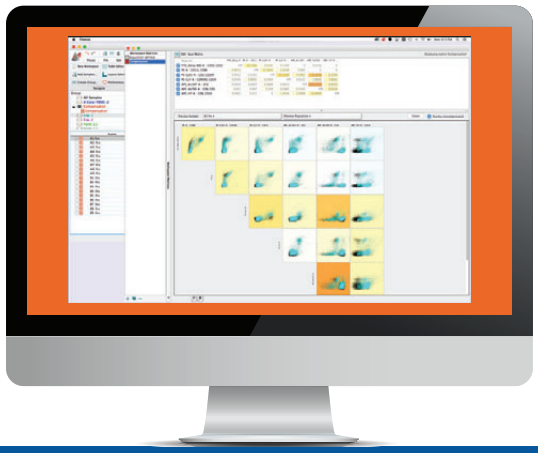
Deep exploration tools from BD Biosciences

BD presents the high-parameter solution

Figure 1: BD FACSymphony™ flow cytometer

Figure 2: BD Horizon™ Brilliant dyes (Brilliant Violet, Brilliant Ultraviolet and Brilliant Blue)

Figure 3: FlowJo™ version 10.5 advanced data analysis software



To find about a 27-color experiment in a BD FACSymphony™ flow cytometer, click here

Cambios para mejorar la difusión

Estimado lector,

En estas líneas vamos a informaros de los cambios e implementaciones que estamos realizando en la revista durante este año 2019 para mejorar la difusión, referenciación y ampliar contenidos.

En primer lugar, en este primer número del año no vamos a incluir, como venía siendo habitual, el "Anuario SEI 2018" elaborado por la presidenta de la SEI, África González-Fernández. Como es un documento muy extenso y detallado, y además tiene consideración por sí solo, hemos decidido elaborar un suplemento de la revista al que se le dé la difusión pertinente (volumen 38, suplemento 1) y que se publicará tras el volumen 38, número 1.

La revista está indexada en Medes, que es la base de datos que recoge las revistas en español sobre Biomedicina y Ciencias de la salud. Esta fuente es importante para todos los autores que busquéis la forma de citar vuestros artículos. Así mismo, en el Índice H de las revistas científicas españolas según Google Scholar Metrics (2013-2017), que nos sitúan entre las revistas de Ciencias de la salud, ya nos da un importante avance frente al año pasado habiendo aumentado un punto (hemos pasado de 3 a 4). Habida cuenta de los datos de difusión, pensamos que podríamos volver a los inicios de los libros de *abstracts* de congresos y, una vez creemos el primer suplemento, nos planteamos que sería muy apropiado crear un segundo suplemento que abarcara los congresos anuales de la SEI. Y, en este sentido, hemos llegado ya a un acuerdo para empezar con el 41.º Congreso de la Sociedad Española de Inmunología, que se celebrará en Sevilla, del 29 de mayo al 1 de junio de 2019. Así, el suplemento 2 del volumen 38 se publicará puntualmente antes del congreso para darle su debida cobertura. De esta forma los autores de las comunicaciones al congreso tendrán un soporte indexado de sus contribuciones, que sin duda facilitará su referenciación curricular. Adicionalmente, en el número 3 del presente año, y una vez haya finalizado el congreso, se publicarán los *abstracts* que hayan sido premiados en cada una de sus categorías.

Además, paulatinamente, vamos a incorporar tres minisecciones más:

- "Imágenes en inmunología", y que en este número hemos destacado en la portada. La inmunología y nuestras técnicas analíticas nos brindan un gran número de bellas imágenes, iconografía o diagramas. En esta sección queremos hacernos eco de todas las que consideréis son singularmente atractivas o ilustrativas.
- "Inmunoensayo", una sección en la que el autor aporta su opinión personal, su punto de vista, una reflexión o controversia en un tema de ámbito inmunológico.
- "Monoclonales", donde repasaremos las características más destacadas y el uso terapéutico de los anticuerpos usados en inmunoterapia.

Las TIC, tan dinámicas y activas, hacen que la información y la comunicación vuelen; y gracias a que tenemos expertos en el ámbito, queremos aprovecharlas para darle la máxima difusión a la revista. Actualmente disponéis de cada número completo de la revista en la plataforma "issuu" y en la web de la SEI. Pues bien, durante este año comprobaréis que estamos fragmentando la revista, para poder hacer reseñas en las redes sobre cada uno de los contenidos de esta. Ello nos va a llevar a disponer adicionalmente de un espacio en la web de la SEI donde, en cada uno de los números de la revista, tendremos una detallada exposición de los contenidos, con pequeños resúmenes, algunas imágenes y enlaces al documento en formato pdf de cada sección.

Otros de los objetivos que nos hemos planteado es conseguir, poco a poco, publicar cada número al inicio del periodo que cubre, y no al final, de forma que queremos llegar a lanzar el número 1 del volumen 39 en enero del año 2020. Otra de las medidas que vamos a implementar es citar a los investigadores que hayan contribuido a la revisión de los manuscritos que se publican, principalmente en la sección de CLÍNICA. Y aún tenemos en mente más cambios de futuro que doten de más contenidos científicos y de difusión para hacer cada vez más atractiva la revista y de los que os haremos partícipes a medida que podamos ir haciéndolos realidad.

Por último, los coordinadores de la revista queremos resaltar y agradecer todo el apoyo que estamos recibiendo de todos vosotros, la comunidad inmunológica en español. Vuestra aportación y participación tras el cambio editorial que se realizó en el año 2015, está siendo fundamental para lograr hacer real uno de nuestros objetivos: que la revista vuelva a ser el órgano de comunicación, referencia y difusión de la inmunología en español.

Gracias a todos.

Rafael Sirera

Primera convocatoria de proyectos SEI para micromecenazgo

Jorge Carrillo Junta de la Sociedad Española de Inmunología (SEI)

Aprovechamos la sección de Tribuna para presentaros la campaña de micromecenazgo que la Sociedad Española de Inmunología (SEI) ha impulsado en los últimos años. Esta iniciativa surgió en febrero de 2017 de la mano de David Sancho, con el objetivo de potenciar el micromecenazgo como una actividad que vincula directamente a la sociedad con la investigación en general y, muy particularmente, con la investigación en inmunología. Se trata de dar visibilidad a la inmunología como disciplina transversal que juega un papel clave en el desarrollo de la sociedad y de las ciencias de la vida, y que contribuye de forma decisiva en la lucha contra enfermedades tan terribles como las que englobamos dentro de la palabra 'cáncer'. El micromecenazgo permite que la sociedad se involucre de forma activa en la búsqueda de una solución a los grandes problemas que nos atañen. Implica un cambio conceptual fundamental: pasamos de pensar en qué deben hacer las agencias para solucionar nuestros problemas, a cómo "Yo", individuo activo, contribuyo a la solución de ese problema. El prefijo *micro-* tiene, además, una gran importancia en sí mismo: implica que cualquiera, indistintamente de su poder económico, puede contribuir y ayudar al desarrollo de un proyecto particular.

Por otro lado, y no como un objetivo secundario, la campaña de micromecenazgo impulsada por la SEI pretende ayudar en la financiación de varios proyectos de investigación centrados en la inmunoterapia del cáncer. Estamos viviendo unos tiempos particularmente difíciles para la ciencia española: los recortes en investigación, así como la burocratización de la ciencia, han hecho un flaco favor a su desarrollo. Por tanto, es crucial buscar vías de financiación alternativas, en las que la sociedad pueda participar directamente. Cada donación que se recibe comporta un triple éxito: obviamente el económico, que contribuirá a que un compañero/a pueda realizar su actividad investigadora, pero también el de concienciación y el de difusión de la inmunología.

Un reto de esta campaña de micromecenazgo es la difusión. Desde la Junta de la SEI hemos diseñado un plan de difusión que incluye el envío de correos electrónicos periódicos a los socios, la presentación de la campaña en este artículo y la difusión a través de las redes (Facebook, Twitter e Instagram). Además, se contactará con asociaciones de pacientes y otras sociedades científicas para invitar a sus socios a participar en la donación. Sin embargo, todo este esfuerzo será inútil sin la contribución decidida de los equipos de investigación implicados. Es fundamental que estos grupos participen de forma activa publicitando sus proyectos a través de sus propios canales de difusión y los de sus centros de investigación. Toda publicidad será poca para conseguir el objetivo final. Así mismo, desde la Junta queremos también invitar a todos los socios de la SEI a participar en esta campaña, no solo contribuyendo económicamente, sino también participando activamente en su difusión. Sin duda, la visualización de la inmunología y de la SEI repercutirá en un beneficio colectivo.

La inmunoterapia del cáncer ha sido el tema elegido para esta primera edición que esperamos que se pueda ampliar a otras temáticas en futuras convocatorias. Aunque la campaña se inició en 2017, no ha sido posible activarla hasta diciembre del 2018. En este retraso han intervenido diversos factores, como son la constitución de la Fundación Inmunología y Salud (FIyS) y la adaptación de la página web para permitir la donación.

A continuación detallamos un breve resumen de cada una de las propuestas seleccionadas. Estos resúmenes han sido redactados por los investigadores responsables de cada proyecto y os animamos a colaborar con esta iniciativa pionera.

Propuestas seleccionadas en la primera convocatoria de proyectos SEI para micromecenazgo:

Cómo eliminar células que ayudan al crecimiento tumoral

Estela Paz-Artal
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

El grupo de investigación de Estela Paz-Artal, en el Hospital 12 de Octubre, sabe que en situaciones de cáncer la médula ósea produce las *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC), que se infiltran en los tumores favoreciendo su crecimiento. Por ello existe interés en desarrollar fármacos para eliminarlas. En trasplantados renales, estos investigadores observaron una reducción de MDSC en los pacientes que recibieron basiliximab como inducción. Comprobaron que, efectivamente, las MDSC expresan CD25, cadena α de IL-2R y diana del basiliximab. Por tanto, el basiliximab podría ser útil en cáncer, ya que mediante el bloqueo o eliminación de MDSC la respuesta inmune

antitumoral resultaría potenciada. De confirmarse los resultados, el proyecto que plantean, denominado ***"Cómo eliminar células que ayudan al crecimiento tumoral"***, permitiría el reposicionamiento de un fármaco ya comercializado y con buen perfil de seguridad, lo que favorecería su rápida traslación a la Oncología y a un coste muy inferior al de moléculas nuevas.

Estudio del papel de los inhibidores de tirosina quinasa en la activación del sistema inmunológico en pacientes con leucemia crónica mieloide

Mayte Coiras y Esther San José
Universidad Europea de Madrid.

La inmunoterapia frente al cáncer se ha posicionado como uno de los mejores avances en el tratamiento de tumores de forma específica, de tal forma que se reduzcan los efectos altamente tóxicos derivados de las terapias actuales, la quimioterapia y la radioterapia. Esta terapia se basa en estimular las defensas del cuerpo (que son altamente específicas y tienen memoria) para que puedan combatirlo. La base de nuestro proyecto consiste en analizar el papel inmunoterapéutico de fármacos que se utilizan habitualmente para tratar la leucemia mieloide crónica. Los tratamientos habituales (inhibidores de tirosina quinasa) reducen las células tumorales mejorando la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes y se ha demostrado que estos inhibidores, además, tienen un efecto potenciador sobre el sistema inmunológico, permitiendo de esta forma que los pacientes puedan dejar de tratarse. Nuestro estudio se basa en establecer marcadores eficaces para poder determinar cuándo se ha potenciado suficientemente el sistema inmunológico y poder suspender la terapia.

Prevención de metástasis pulmonares por activación de leucocitos circulantes

Alicia G. Arroyo
Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC), Madrid.

Una de las principales causas de muerte en pacientes con cáncer es la diseminación de las células tumorales a órganos vitales como el pulmón. La lucha contra el tumor primario se consigue mediante fármacos que matan al tumor (quimioterapia) o aumentando las defensas del organismo (inmunoterapia). Es más difícil evitar la diseminación del tumor primario, dado que cada tumor es diferente en el *cómo, cuándo* y *dónde* se extenderá. Una característica común es que las células del tumor primario tienen que circular en la sangre para alcanzar y crecer en los sitios secundarios. Atacar las células tumorales circulantes sería una estrategia eficaz para evitar su colonización en sitios distantes. Proponemos aumentar la capacidad natural de un grupo de leucocitos para detectar células tumorales circulantes, prevenir su migración al pulmón, y favorecer su destrucción. Esta estrategia sería valiosa para prevenir la diseminación tumoral y mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer.

Desarmando el escudo protector del cáncer

David Escors
Navarrabiomed-Centro de Investigaciones Biomédicas de Navarra, Pamplona.

Nuestro grupo de investigación se propone como reto la mejora de las inmunoterapias contra el cáncer. Estas inmunoterapias están consiguiendo buenas eficacias clínicas frente a una gran variedad de distintos cánceres. Sin embargo, no son eficaces para todos los pacientes porque los tumores pueden neutralizarlas. Este es el caso del cáncer de pulmón, páncreas, gástrico y colorrectal. Los tumores se han ingeniado la manera de neutralizar las "bombas" anticáncer que producen los soldados (linfocitos T) de nuestro sistema inmunitario. Utilizan la molécula PD-L1 para hacer a las células tumorales resistentes frente a los ataques. Nosotros queremos averiguar cómo la PD-L1 inhibe la acción terapéutica de los interferones, y cómo evitarlo. Hemos obtenido recientemente resultados esperanzadores que nos apuntan la dirección que debemos seguir, pero necesitamos una ayuda, un impulso extra para poder perseguir este objetivo. Queremos que las inmunoterapias funcionen para todos los pacientes, y creemos que estamos en el camino correcto.

Papel de PSGL-1 en la patogénesis de la leucemia linfocítica crónica y su evaluación como marcador y diana terapéutica de la enfermedad

Ana Carmen Urzainqui
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

La leucemia linfocítica crónica (LLC), una de las más frecuentes en adultos, es un tipo de cáncer en el que la médula produce demasiados linfocitos B, que son anormales y no combaten bien las infecciones. Las células madre de los linfocitos B tienen en su superficie la

molécula PSGL-1, pero la pierden durante el proceso de generación de linfocitos B en las personas sanas. Nuestro laboratorio ha detectado que los linfocitos B neoplásicos no han perdido esta molécula, por lo que pensamos que el receptor PSGL-1 podría estar contribuyendo a su malignización, confiriéndoles propiedades invasivas, de supervivencia y de mayor proliferación. Nuestra propuesta de trabajo es estudiar si la proteína PSGL-1 está implicada en la proliferación y supervivencia de estas células B malignas y evaluar si esta molécula pudiera ser utilizada como terapia para impedir la proliferación y la infiltración de los linfocitos B tumorales y aumentar su susceptibilidad a los fármacos antitumorales.

Activación del sistema inmune para combatir el cáncer de páncreas

José Yélamos López
Hospital del Mar-IMIM, Barcelona.

Las células tumorales, una vez establecido el tumor, desarrollan mecanismos para hacerse "invisibles" al sistema inmune y, por tanto, no ser eliminadas. Uno de estos mecanismos es la producción de una proteína llamada galectina-1, que induce la muerte de los linfocitos T, unas células clave en la respuesta inmune antitumoral. Utilizando modelos de ratón con tumores de páncreas, hemos demostrado que la eliminación de galectina-1 mediante ingeniería genética, restablece la respuesta inmune antitumoral a través del incremento de la infiltración de linfocitos T y neutrófilos, retrasando el crecimiento del tumor y aumentando la supervivencia. Nuestro objetivo es demostrar la utilidad de los anticuerpos monoclonales que bloquean la galectina-1, generados recientemente en nuestro laboratorio, en la activación del sistema inmune frente al cáncer de páncreas y, por tanto, validar su utilidad como herramientas terapéuticas para abordar el tratamiento de este tumor letal.

En búsqueda de una nueva terapia para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped

Cecilia Muñoz
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

La enfermedad "injerto contra huésped" (EICH) es una de las complicaciones más frecuentes del trasplante de médula ósea, el cual sigue siendo la única terapia curativa para muchos cánceres hematológicos. En los grados más graves de la enfermedad de injerto contra huésped la mortalidad es muy alta, y las secuelas para los que sobreviven pueden ser muy invalidantes, por lo que la calidad de vida del paciente empeora notablemente. El objetivo de esta investigación es prevenir la enfermedad de injerto contra huésped o minimizar sus efectos más deletéreos. Para ello hemos desarrollado una nueva terapia que tiene como objetivo el bloqueo de la capacidad migratoria de los linfocitos del donante, ya que nuestro grupo de investigación ha demostrado recientemente que, cuanto mayor es dicha movilidad, mayores son las probabilidades de sufrir la EICH. La colaboración con nuestro proyecto servirá para financiar al investigador que probará la eficacia de esta terapia.

Estudio de una nueva inmunoterapia para tumores sólidos con nanopartículas de oro basadas en *Listeria monocytogenes*

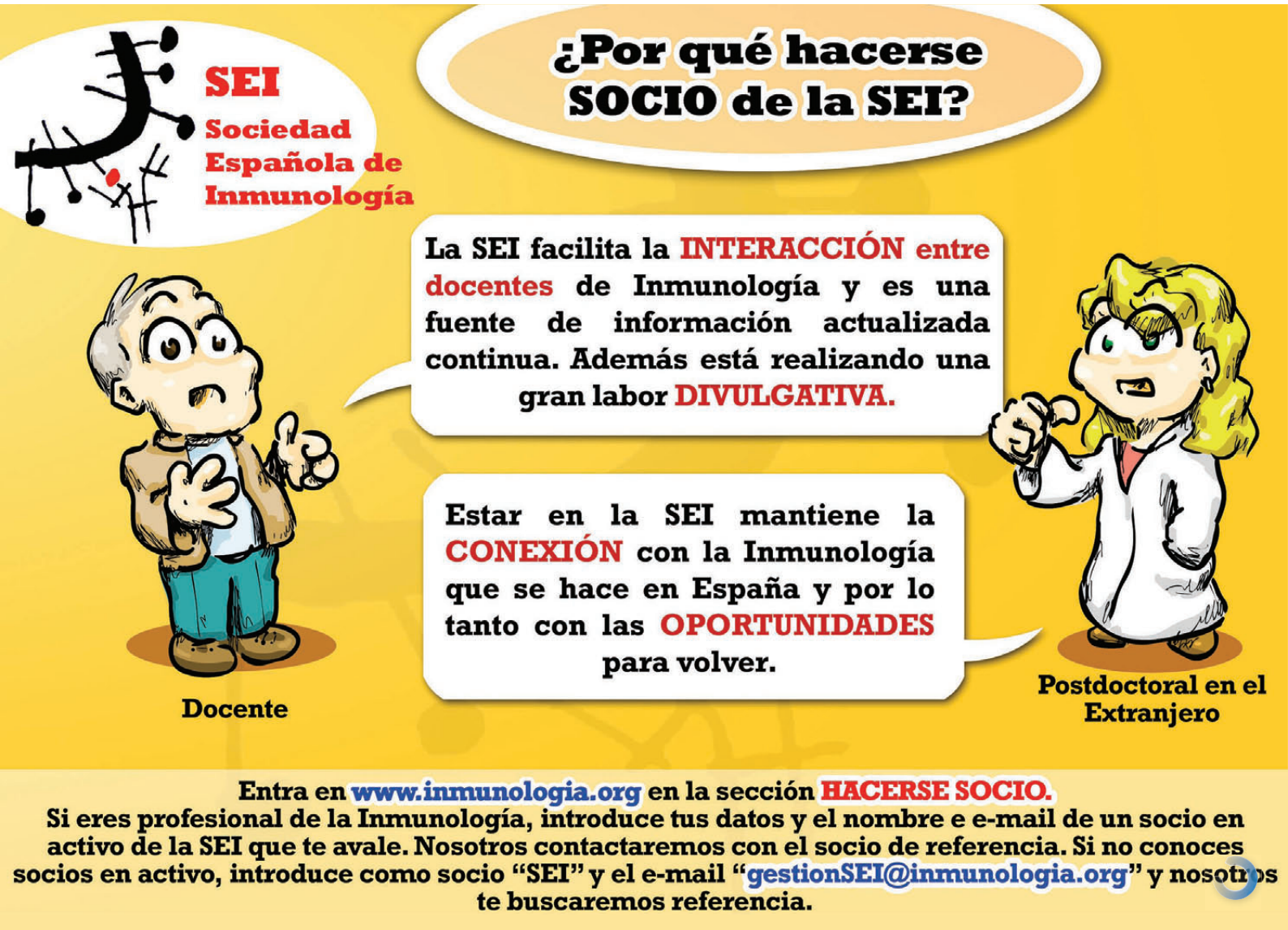
Carmen Álvarez
Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander.

Nuestro grupo presenta una nueva inmunoterapia tumoral sintética con nanopartículas de oro unidas a un péptido pequeño de una toxina bacteriana que es capaz de inducir la muerte de los tumores sólidos, y por otro lado, unidas a una molécula de un azúcar. Esta inmunoterapia presenta una acción doble, ya que *despierta* a las células inmunes que inician la respuesta inmunológica para que activen el ataque al tumor, y, además, se dirige a los tumores induciéndoles a un tipo de muerte que se denomina "muerte celular programada inmunológica". Asimismo, es una inmunoterapia que combina muy bien con otras existentes a las que potencia su acción, sobre todo para aumentar la supervivencia y para permitir la remisión total de los tumores. Hemos probado esta inmunoterapia con éxito en melanoma, cáncer de pulmón y glioblastoma y estamos investigando su efecto en cáncer de colon y de vejiga.

Desarrollo de anticuerpos biespecíficos antitumorales más efectivos mediante su adaptación a la sinapsis inmunológica

Pedro Roda-Navarro
Universidad Complutense de Madrid.

Diseñaremos anticuerpos biespecíficos (AcBis) asimétricos, molecularmente adaptados a la sinapsis inmunológica (SI), que permitan la activación de los linfocitos T citotóxicos a través del receptor de antígeno de las células T con el bloqueo simultáneo de la interacción del receptor de control de la activación (PD-1) con su ligando PD-L1. El proyecto tendrá un claro impacto en el desarrollo de estrategias de inmunoterapia del cáncer más específicas, eficientes y seguras, ya que conocer la localización de los AcBis durante el ensamblaje de la SI permitirá entender el efecto que estos fármacos tienen más allá de movilizar los linfocitos T frente al tumor. El trabajo requerirá la experiencia en biología molecular y celular aportada por los grupos participantes: el de Pedro Roda-Navarro, experto en sinapsis inmunológica y señalización; y el grupo de Luis Álvarez-Vallina, con una dilatada trayectoria en la generación de anticuerpos AcBis para inmunoterapia del cáncer.



Coordinador de sección:
Rafael Sirera, Laura Grau

Santander, del 13 al 17 de agosto 2018

INMUNOLOGÍA E INMUNOTERAPIA: herramientas del siglo XXI

UIMP Universidad Internacional Menéndez Pelayo

Reported by the indicated SEI fellowship recipients
Compiled by Laura Grau and reviewed by Rafael Sirera

Monday, August 13

Nowadays, immunotherapy is a topic that has become very important when it comes to Cancer treatment and other different diseases. This course presents a summary about the latest news which will be offered throughout the week.

The opening day, we did a brief summary about the basic aspects of immunology throughout the history of medicine by **Alfredo Corell**. Two of the most interesting topics of the day were: monoclonal antibodies, where **África González** showed a review of the evolution of the mAbs and future perspectives, in which she insisted on the importance of molecular biology and genetic engineering for the generation of the new mAbs and the breakthrough that this has meant for the medicine.

And, on the other hand, the session proposal by **David Sancho** in which he showed us dendritic cells as a bridge between innate and adaptive immunity. Perhaps one of the most interesting points was his approach to a combined therapy of genetically modified dendritic cells plus monoclonal antibodies (antiPD-1, antiCTLA-4), showing very promising results in cancer immunotherapy and shaping the idea of facing cancer with a combination of therapies and not just a monotherapy. Topic on which all the speakers discussed during the course.

–Ángel Ramírez Fernández

Adaptive immunity - **Belén de Andrés** began her talk with a brief comparison about the recognition of antigen by the innate system and by the adaptive system, followed by an interesting review of the differentiation of T and B lymphocytes.

Immunity and microbiota - **David Sancho**. Nowadays, microbiota is one of the current issues. It is an environmental factor that is in balance with the immune system. This environmental factor keeps a balance with immune system. Failure in this immune-microbiota balance leads to dysbiosis and leaky gut, which are associated to numerous systemic diseases (inflammatory bowel disease, gastro-intestinal tract malignancies, obesity and metabolic syndrome, allergy, type 1 diabetes, cardiovascular disease etc). Targeting the immune-microbiota balance to restore homeostasis will pave the way to new therapies to treat and prevent disease.

Nutrition, sports and sleep - **Alfredo Corell**. This was an interesting review about a wide range of factors that affect the immune response such as: psycho-social factors, lifestyle (diet, physical exercise, sleep etc), environmental factors (infections, microbiota, toxins, carcinogens, pharmacological treatments, temperature). There is recent scientific evidence that more than 50% of our immune variability is not inheritable. He focused mainly on food and its impact on the immune system, but it is very important to have a critical spirit with the large amount of information on the subject.

Immunosenescence - **Rafael Solana**. He highlighted the main idea that innate and adaptive immunity are compromised by aging and results in an increased risk of infections. Potential mechanisms of immunosenescence are stem cell exhaustion, altered intercellular communication and expansion of effector-memory cells. CMV is a major driving force of T cell immunosenescence. CMV infection plays a role in the expansion of NK $CD57^{+}$ (marker of polyfunctionality) and T cells in healthy individuals. In conclusion, CMV infection has a beneficial role in the immune response in early stages of life but can be deleterious in middle-aged and elderly individuals.

–Daniela Ionescu

Tuesday, August 14

The conference on Tuesday morning was opened by **José Carlos Rodríguez Gallego**, who focused on primary immunodeficiencies (PID). He highlighted the importance of new integrated management into the immunological and genetic fields in order to clarify previously unknown PID. Another important aspect described was the prevalence of these pathologies in Spain and the emergence of new therapeutic targets for their management. One of the most important aspects was the value of a comprehensive immunological assessment in patients with suspected PID, as well as the usefulness of new tools for the increasingly accurate detection of the immune defect.

Then, in the same order of ideas, **José Ramón Regueiro** emphasized the importance of neonatal screening for PID, underscoring his concern on the current situation in Spain, where despite the existence of a large initiative for its implementation, this tool is only available in some autonomous communities. Regueiro stressed the pivotal role of early diagnosis for the clinical evolution and prognosis of patients suffering from these diseases and commented on cutting-edge immunological tests under development. He further highlighted the relevance of advances in gene therapy and the transplantation of hematopoietic stem cells.

Next, the conference explored autoimmunity or "when your defenses attack you", where **Ricardo Pujol** explained the fine-tune mechanisms of different autoimmune diseases, particularly focusing on immune tolerance.

To conclude the cycle of seminars on Tuesday, José Carlos Rodríguez Gallego provided expertise about the implicit process underlying auto-inflammatory diseases, their genetic component and the great diversity in terms of clinical presentation in each patient. Such elusive mechanisms, along with the current burden of disease and therapeutic challenge, led Rodríguez Gallego to underscore the importance of advances in immunotherapy to control autoimmune inflammation.

–Kissy Guevara-Hoyer

On Tuesday afternoon started the section "DEFENSES ON THE EDGE OF A NERVE ATTACK: ALLERGY" lead firstly by **Alfredo Corell** (University of Valladolid) speaking about the hypothesis of hygiene. One of the most interesting points that Alfredo explained was the fact that in developed countries, more hygienic countries, there are higher percentages of atopic diseases, asthma, allergies and autoimmune diseases; all of them related to a dysregulation of the immune system because of dysbiosis.

The next seminary was conducted by **José Luis Subiza** (Inmunotek CEO) who delighted us with his talk about allergies. José Luis described the different types of allergens and the way the phases of the immune response are developed. He also enlightened the immunotherapy of allergic diseases and the possibility of being based on vaccines with antigens or based on monoclonal antibodies.

Meanwhile, **Carmen Cámara** (La Paz University Hospital) clarified how the allergic response always requires a prior sensitization and she also enumerated the different types of diagnosis of these diseases.

–Raquel Benítez Ruiz

Wednesday, August 15

Manel Juan in the first morning session discussed the physiological anti-tumor activity of the immune system (IS). He described the principles of the two types of immunotherapy that have emerged showing impressive results: the use of immune checkpoint inhibitors and the adoptive cell therapy. He presented the AEMPS approval for the academic Chimeric Antigen Receptor-T (CART-19), and the outcome of the first patients treated in Hospital Clinic (Barcelona).

In line with the above talk, **África González** focused on the pro-tumorigenic environment found within the tumor bed and how the use of cytokine therapy and immune-checkpoint blockers can disrupt this immune suppression and promote tumour immunity by direct destruction, blocking membrane receptors, blocking angiogenesis and using toxines or enzimes-conjugated monoclonal antibodies.

The crosstalk between the IS, central nervous system (CNS) and endocrine system (ES) was introduced by **Mercè Martí** who remarked how essential this is for homeostasis maintenance and exemplified it by bringing in a research which showed high IL-6, IL-1b and TNFα levels found in serum of patients with depressive disorders.

Non-conventional T cells (NKT and iNKT) markers and functions were reviewed by **Francisco Borrego** who convinced us that lipids are also recognized by the immune system in the context of CD1d presentation. Mouse models have shown how tumors produce high amounts of lipid antigens, which trigger the cytotoxic activity of iNKT cells. There are nowadays ongoing clinical trials aimed at enhancing the anti-tumoral effect of these cells by injecting intravenously a-GalCer or by vaccinating patients with a-GalCer-pulsed antigen presenting cells.

Mercè Martí depicted the timeline of T_{reg} cell discovery putting emphasis in the initial murine experiments held in 1969, the discovery of CD25 and its role in the cytokine-mediated deprivation of the effector cells, and FoxP3 as a "master regulator" of natural T_{reg} mutations in which cause the well-known immunodeficiency IPEX. Other regulatory cell that require a better understanding of their activity were also mentioned: B_{reg} which secrete immunosuppressive cytokines, and Tr1 which are induced upon antigen recognition in a high IL-10 microenvironment.

The day ended with **Dolores Planelles** lectures on organ transplantation. She explained how epitope matching has revolutionized this field, illustrated the importance of the interaction HLA-KIR in

haematopoietic progenitor cell transplantation and showed how Spain is leader in transplants since 1992 thanks to the ONT system.

–Gemma Vila-Pijoan and Sergio Navarro-Velázquez

Thursday, August 16

On Thursday, during the first session, where the topic of monitoring immunotherapy drugs was discussed, **Sara Calleja**, from the University Health Care Complex of León, spoke about the importance and benefits of monitoring patients treated with monoclonal antibodies. The fact that there are differences between patients in the efficacy and survival of biological drugs makes it necessary to know what happens in each of the patients, and that is achieved with monitoring the drugs through the use of pharmacokinetic models. Calleja emphasized on how drug monitoring improves the control and optimization of the treatment while minimizing the costs. In the same session, **Alfredo Minguela**, from Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital, spoke about two clinical situations in which the monitoring of a patient is imperative and allows a more personalized medicine: 1) the study of the minimal residual disease, which allows the detection of very low number of leukemic cells, thus becoming a prognosis predictive factor for patients with hematological malignancies; and 2) the study of post-transplant hematopoietic stem cell chimerism, which allows the follow-up of the bone-marrow repopulation and the detection of graft-versus-host disease. In both cases, optimal monitoring is achieved by complementing cytometry studies with molecular techniques such as the study of microsatellites, digital PCR, FISH...

In the second session about the immunologist in the consultation, Sara Calleja spoke about two big challenges in the therapeutic of immunopathologies: healing and prevention. To achieve these two major challenges, the tools to exploit would be new indications for existing drugs, identification of new targets, and identification of new treatment methods. Next, **Carmen Cámara** spoke about the multidisciplinary approach of immunopathologies. She talked about her own experience as a clinical immunologist and about the integrating vision immunologists must have. She emphasized on the importance of having a complete training before starting to see patients, focusing on the importance of the diagnosis of both, laboratory and clinicians. To close the session, we had the opportunity to listen to **Silvia Sánchez-Ramón**, from San Carlos Clinic Hospital, who spoke about reproductive immunology. We were able to know that innate immunity has a fundamental role in maternal tolerance. She talked about decidual NK cells, the importance of T_{reg} cells in maternal-fetal tolerance, etc., highlighting the importance of the immune system in the pathology of infertility.

In the third session entitled "OMICS IN IMMUNOLOGY", **María Bravo**, from the Molecular Immunology Laboratory of La Paz University Hospital in Madrid, talked about the use of massive sequencing applied to the diagnosis of Primary Immunodeficiencies. She briefly introduced different types of mutations as well as different massive sequencing methods used to diagnose those gene mutations. In the same session, Bravo briefly explained how epigenetic and transcriptomic modifications can modify the immune response at different levels, including immune cells maturation, differentiation and functional expression both in the innate and adaptive immune response. Ikerbasque Research Professor **Francisco Borrego**, from Biocruces Bizkaia Health Research Institute, focused his talk on metabolomics (including immunometabolomics) and proteomics. He explained how the systematic study of the metabolites from a biological sample (metabolomics) helps with the understanding of the cell physiology. Proteomics, the systematic study of the structure and function of proteins, could help to identify proteins involved in pathological situations such as sepsis. In the last part of the session, Carmen Cámara talked about cytomics, discipline that studies heterogeneous cellular systems at the level of the individual cells, with the methodological basis of flow cytometry and high content image cytometry. Cámara related the importance of flow cytometry in the discovery and description of different immune cell populations.

–Ana Alcaraz and *Olatz Zenarruzabeitia*

Friday, August 17

On Friday, the first seminary was conducted by **Margarita del Val**, IP at CBMSO. Her talk was focused on the immunological basis and future of vaccines. Margarita started explaining molecular mechanisms of vaccines and its relationship with immunological memory and T-cells. She emphasized on the small quantity of vaccines that exists today and several problems that cause not to get vaccines against some infectious agents. Margarita also outlined some of the possible solutions: the huge genomic variability of many pathogens for whose is necessary to find conserved antigens, lack of immunogenicity and search of new adjuvants or rare illnesses and their shortage of research, between others. One of the most notable points was her strong support of vaccination and the need of a better education in this aspect, a vital issue, without any doubt, nowadays.

Lastly, **África González** was the responsible for ending the course by putting the course's golden clasp. She made a short and panoramic review of the state of immunonanotechnology. África showed the big potential of this field giving various practical examples, like the use of magnetic nanoparticles to remove brain tumours thanks to the hyperthermia they produce, or the approved use of Nps for pre-treatment in breast cancer. She also focused on nanoparticles use not only in therapeutics, but also in diagnosis between many others: antibodies conjugated to gold nanoparticles and electrochemical quantification for tumour cell detection was one of her examples.

–Gonzalo Mercado

Foto: Juan Manuel Serrano | UIMP 2018

Foto: Juan Manuel Serrano | UIMP 2018

Foto suministrada por Alfredo Corell

Foto suministrada por Alfredo Corell

XI International Conference on Immunonutrition:
Immunonutrition in Health and Disease

London, 10th - 12th September 2018

Margarida Castell Francisco J. Pérez-Cano

Secció de Fisiologia; Dept. Bioquímica i Fisiología
Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació
Universitat de Barcelona

The International Society for Immunonutrition (ISIN) held its 11th conference in London from 10th to 12th September 2018, under the presidency of Laurence S. Harbige (School of Human Sciences, London Metropolitan University, UK) and Philip C. Calder (Faculty of Medicine, University of Southampton, UK). On the scientific committee, there were, in addition to the society's board members, Mireille Dardenne (National Institute of Health and Medical Research, INSERM, Paris, France), Ascensión Marcos (Institute of Food Science, Technology and Nutrition, Spanish National Research Council, ICTAN-CSIC, Madrid), Gabriela Perdigón (Microbiology Institute, Faculty of Biochemistry, Chemistry and Pharmacy, National Universiy of Tucumán, Argentina), Francisco J. Pérez Cano (Section of Physiology, Faculty of Pharmacy and Food Science, University of Barcelona), Wilson Savino (Laboratory on Thymus Research, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil), Nora H. Slobodianik (Department of Nutrition and Food Sciences, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Buenos Aires, Argentina), Liseti Solano (Institute of Research in Nutrition, Faculty of Health Sciences, University of Carabobo, Venezuela) and Roxana Valdés-Ramos (Faculty of Medicine, University of the State of Mexico, Toluca, Mexico).

The conference, one of the world's most important meetings for researchers working on the interactions between nutrition, immunity, infection and inflammation, brought together more than a hundred of researchers from 12 countries from across the globe. This was the 11th meeting following the first few conferences held mainly in Spain, and later alternating with Latin America (Argentina, Brazil, Mexico, Ecuador and Venezuela), and also held in Italy. The ISIN originates from the International Forum for Immunonutrition Education and Research (i-FINER) group created in 2007 and was renamed the ISIN at the seventh International Immunonutrition Workshop in Brindisi (Italy) in 2014. Immunonutrition, also known as "nutritional immunology", is a branch that is not well known among immunologists and focuses on the study of the processes by which essential nutrients maintain or affect the normal physiology of the immune system and the extent to which these processes are altered by deficiency, overnutrition, supplementation and disease.

The London conference included 28 invited speakers and session chairs. During the conference there were 11 sessions, oral communications between lectures, and poster communications. Abstracts from some of the lectures, oral communications and poster communications have been published (see next page):

XI International Conference on Immunonutrition 2018: ISIN. *Ann. Nutr. Metab.* (2018) **73**: 184-226

On the first day of the workshop (Monday 10th), **Andrew Prentice** (London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK) gave the special opening lecture entitled "Immunonutrition – global perspectives". Prentice founded the MRC International Nutrition Group in The Gambia. From his long and in depth study on nutrition and health problems in The Gambia, he reviewed the importance of nutrients such as vitamins, minerals, proteins, lipids and fibre in terms of the correct immune functionality.

Session I of the workshop was devoted to "Molecular and cellular roles of nutrients in the immune system". In this session, **Catharine Ross** (Penn State University, Pennsylvania, USA) spoke about "Vitamin A and the immune system". In her lecture, she associated the deficiency of vitamin A with increased susceptibility to gastrointestinal infections. In particular, she explained her experiments in a model of human *Escherichia coli* infections induced in mice by *Citrobacter rodentium* and how her group demonstrated that interventions with vitamin A and/or retinoic acid were able to protect immunodeficient mice from the lethality of infection. In the same session, **Inga Wessels** (Aachen University, Germany) delivered a lecture entitled "Zinc and the immune system". She highlighted the importance of zinc for the development and functioning of the immune system. Specifically, she reported on the symptoms related to zinc deficiency such as lymphopenia, decreased ratios of T helper cells to cytotoxic T cells, decreased natural killer activity, and altered monocyte cytotoxicity, which eventually increased susceptibilities to infections. Wessels reviewed the molecular mechanisms underlying the effects of zinc, which involve over 300 enzymes, and concluded by suggesting therapeutic use of zinc to normalize disruptions in immune responses.

Session II was about "Immunometabolism" and also included two lectures. **Catherine Thornton** (Swansea University, Swansea, UK) spoke about "Immunometabolic adaptation in pregnancy". She explained the metabolic changes and the immune homeostasis alterations present during pregnancy. She linked glycolysis and *de novo* fatty-acid synthesis to functions of T lymphocytes, and lipid metabolism in controlling the Treg/Th17 cell balance. Thornton concluded that reprogramming of leukocyte cellular metabolism could explain many of the functional adaptations that occur in pregnancy. On the other hand, **Nancy MacIver** (Duke University School of Medicine, USA) focused on "Metabolism in T cells: nutrients, signals and function". She remarked that both under- and overnutrition are associated with impaired protective immunity, vaccine response and higher susceptibility to autoimmune disease. She summarized her research focused on both mice and humans with undernutrition or obesity and immunity. The group of MacIver identified nutritionally regulated hormones, such as leptin and insulin, as key players in regulating immunometabolism and function.

The relationship between "Nutrition and inflammation" was addressed in Session III. In this session, **Philip C. Calder**, co-president of the meeting, centred his speech on "Fats as triggers and modulators of inflammation". Calder recalled the role of polyunsaturated fatty acids as precursors of chemical mediators of inflammation. He differentiated omega-6 (n-6) from omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids and highlighted the role of n-3 products in the inhibition of inflammation by means of their involvement in the synthesis of mediators with lower biological potency and also of mediators favouring inflammation resolution. The cellular mechanisms underlying the n-3 fatty acid actions were summarized. In the same session, **Harry Wichers** (Wageningen University, the Netherlands) spoke about "Nutrition and inflammatory signalling pathways: The possible involvement of FAMPs". In his lecture, Wichers explained that the relationship between nutrition and immunity depends on the enormous genetic and phenotypic variability of humans. He highlighted the high variability of nutrition-providing antigens and the effect of food processing

on their antigenicity. Wichers introduced the concept of a Food-processing Associated Molecular Pattern (FAMP).

On Tuesday 11th September, the first session in the morning was about "Micronutrients and immunity". This session was developed ever two lectures focused on vitamin C and vitamin D. First of all, **Harri Hemilä** (University of Helsinki, Finland) gave a speech entitled "Vitamin C, immunity and infection". Hemilä summarized the relationship between vitamin C and infections. He focused on the effect of vitamin C on the common cold, commenting on the randomized trials performed, summarizing the preclinical studies and discussing the doses used. He concluded that the importance of therapeutic vitamin C in common cold treatment is still open for discussion. On the other hand, **Fritz Gombart** (Oregon State University, USA) focused on "Vitamin D, immunity and infection" and detailed the relationship between vitamin D deficiency and infections, analysing recent published meta-analyses. He also explained cellular mechanisms involved in vitamin D signalling and described the results of studies carried out in elderly people with Redoxon VI supplementation.

Session V, about "Fats, immunity and inflammation", began with a lecture entitled "Omega-6 fatty acids and autoimmunity" by **Laurence S. Harbige**, co-president of the meeting. Harbige provided a different vision of the role of omega-6 fatty acids in the inflammatory response. He presented evidence about the protective effects of such fatty acids, particularly gamma-linolenic acid, in animal models of rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. Moreover, he reviewed clinical trials carried out with gamma-linolenic and linoleic acid in multiple sclerosis. In the same session, **Jesmond Dalli** (William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, UK) delivered a lecture entitled "Omega-3 fatty acids and resolution of inflammation". Dalli introduced the lipid mediators specialized in resolving inflammation (specialized pro-resolving mediators or SPMs), capable of controlling leukocyte pro-inflammatory signals and orchestrating tissue cellular trafficking. He showed the four new mediator families identified as having these functions, including resolvin and protectin conjugates in tissue regeneration.

Dalli also demonstrated a link between SPM concentrations and outcomes, which makes it feasible to suggest that functional lipid mediator profiling may represent a useful tool in patient stratification for assessing treatment responsiveness.

After lunch, Session VI was devoted to "The Mediterranean diet, immunity and inflammation". In this session, the first speaker was **Francisco J. Pérez-Cano** and his lecture was about "Flavanoids and allergy". He reviewed the role of flavonoids as bioactive compounds in food in the modulation of allergy. His lecture comprised the explanation of *in vitro* studies showing the ability of flavonoids to down-modulate specific IgE-derived degranulation of mastocytes, as well as the associated release of cytokines and eicosanoids. He also reported on *in vivo* studies in animal models in which inhibition of eosinophil accumulation, regulation of the Th1/Th2 balance and a decrease in the production of inflammatory mediators were observed with a diet high in flavonoids. He concluded that a better understanding of mechanisms and more human clinical trials to substantiate the anti-allergic efficacy of flavonoids are still required. In the same session, **Ascensión Marcos** focused on the topic of "Beer, the immune system and microbiota". She based her lecture on the Baltimore study, which revealed a U-shaped relationship between the amount of alcohol intake and the rate of total mortality, showing a decreasing effect on mortality when moderate alcohol is consumed in comparison with non-consumption or excessive intake. On the basis that moderate alcohol consumption seems to have a more beneficial impact on the immune system than alcohol abuse or abstinence, she declared that the link between alcohol consumption, immune

response, and infectious and inflammatory processes is still not completely understood.

The last session of the day (Session VII) was entitled "Nutrition and infectious disease". In this session, the first lecture was given by **Adrian Martineau** (Queen Mary University of London, UK) and was about "Vitamin D and infection". He reviewed the latest meta-analyses showing a potential role for vitamin D supplementation in the prevention of acute respiratory infections and asthma exacerbations, and in the treatment of pulmonary tuberculosis. He also presented data suggesting that *Mycobacterium tuberculosis* may dysregulate vitamin D metabolism. Martineau concluded by suggesting that vitamin D deficiency might be a cause or a consequence of respiratory infections. The next lecture in the same session was about "Iron and infection" and was delivered by **Alexander Drakesmith** (Oxford, UK). He focused on the iron regulatory hormone hepcidin which controls both total body iron levels and its distribution. Hepcidin expression is regulated by iron status, inflammation and erythropoiesis. Drakesmith showed evidence concerning the regulation of hepcidin during different types of infection, and focused on malaria. In addition, he described experiments carried out in mice showing that hepcidin was able to control growth of the liver-stage of *Plasmodium* infection. He concluded that iron and hepcidin may directly regulate both the innate and the adaptive immune responses.

Wednesday 12th September began with a session (Session VIII) about "Microbiota and immune health". The first speaker was **Marie Lewis** (University of Reading, UK) who delivered a lecture entitled "Microbiota and GALT". She demonstrated that the environment and early nutrition have an impact on the gut microbiota and, as a consequence, on the intestinal immune system. Thus, for example, she proved that an overly hygienic environment among new-borns leads to T-cell differentiation at the mucosa surfaces, possibly reducing the potential for immune regulation. She concluded that both the first days of life and weaning are critical points in which it is possible to carry out nutritional interventions with great potential to promote long term health and emphasized the importance of this finding in infants with increased risk of developing metabolic and immunological disorders in later life. After Lewis's lecture, **Gabriela Perdigón** talked about "Probiotic interaction with host immunity". Perdigón evidenced the effects of probiotics interacting with macrophages, epithelial cells, goblet cells and Paneth cells, favouring the innate immune response and the expression of regulatory proteins as well as enhancing intestinal IgA production.

Session IX was devoted to "Obesity, immunity and inflammation". Firstly, **Jaswinder K. Sethi** (University of Southampton, UK) gave the lecture "Why obesity is an inflammatory disease?" in which she reviewed obesity as a low-grade chronic inflammation process. She described the possible immune mechanisms that could be involved in regulating adipose tissue function. Sethi underlined the importance of these results in establishing new therapeutic strategies for the treatment of metabolic diseases. Afterwards, the lecture "Adipose tissue as an inflammatory focus" was given by **Fátima Pérez-Heredia** (Liverpool John Moores University, Liverpool, UK). She also focused on the relationship between adipose tissue and the immune system, explaining how immune cells regulate adipocyte metabolism and, in turn, how adipocytes modulate immune cell functions by means of adipokines such as visfatin, among others. Pérez-Heredia listed the possible triggers of adipose tissue to initiate an inflammatory response, which include hypoxia, oxidative and endoplasmic reticulum stress.

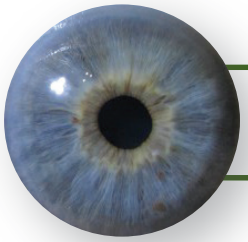
The first session in the afternoon, Session X, was focused on "Nutrition and immunosenescence". The first speaker was **Parveen Yaqoob** (Food and Nutritional Sciences, University of Reading, UK) who talked about "Probiotics and the ageing immune system". She centred on the impairment of influenza vaccine efficacy in senescence and the attempts to prevent it by means of probiotics.

Yaqoob showed that the immune system in young and older subjects responds differently to probiotics and demonstrated the importance of investigating the influence of probiotics on respiratory infections and on the immune response to vaccination in the elderly. Afterwards, **Dayong Wu** (Tufts University, Boston, USA) gave a lecture entitled "Vitamin E and the ageing immune system". He described how vitamin E enhances the immune functions and showed that vitamin E supplementation prevents respiratory infections in aged mice and older adults. He explained the possible molecular mechanisms involved in these facts.

Session XI was devoted to "Nutrition and immune development". The first lecture was about "Breast feeding, microbiota and immune development in early life" and was given by **Aletta Kraneveld** (Dept. Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, Utrecht University, the Netherlands; Nutricia Research, the Netherlands). During this talk, Kraneveld emphasized the role of breastfeeding in the development of the immune system, attributing it to both specific milk components and milk-induced changes in the gut microbiota. She documented the relationship between breastfeeding and the prevention of diseases and also demonstrated that reduced gut microbial diversity is even associated with consequences in the brain, reporting the importance of the gut-immune-brain axis. On the other hand, **Sharon Donovan** (University of Illinois, USA) talked about "Breast milk oligosaccharides and the developing immune system". She focused on human milk oligosaccharides (HMOs), showing positive effects on the immature immune system of the neonate. HMOs are able to protect infants from infections, facilitate the establishment of the gut microbiota, promote intestinal development and stimulate the maturation of the mucosal and the systemic immune system. Donovan described findings of clinical trials carried out with specific HMO. The third lecture in this session was called "T-cell development in malnutrition: consequences for acute infections", and was given by **Wilson Savino**. In this lecture, Savino summarized the role of hormones in enhancing or decreasing T-cell development; in particular, he described the influence of growth hormone and prolactin as enhancers, and that of glucocorticoids as inhibitors of developing cells. Moreover, he reported the effects of malnutrition both on the cellularity of the thymus and spleen, and on modifying thymocyte migration. He postulated the role of this disturbance in T-cell migration in the pathophysiology of infection in malnourished individuals.

To finish the congress, there was a special closing lecture entitled "The immunology of asthma" given by **Stephen Holgate** (University of Southampton, UK). He reviewed the immune mechanisms involved in asthma pathogenesis from the activation of dendritic cells to Th2 cell differentiation and IgE synthesis. He also explained an alternative route involving T2 innate lymphoid cells that are implicated in non-allergic eosinophilic forms of asthma. To finish, he described the mechanisms involved in the immune tolerance favoured by early-life exposure to farm animals or household pets.

After three days of intensive work with lectures, oral communications and poster presentations, the congress closed with awards presented to the best communications and the announcement of the next congress and the city that will host it. The next congress, the XII ISIN Workshop, will be held in Barcelona in July 2020, under the organization of the Autoimmunity and Tolerance group at the Department of Biochemistry and Physiology, Faculty of Pharmacy and Food Science, University of Barcelona. We encourage all Catalan and Spanish immunologists to attend and to participate in the next conference focused on this interesting strategy to modulate immunity: feeding our defences!!



Visión del autor

Coordinadores de sección: Pedro Roda, y David Sancho

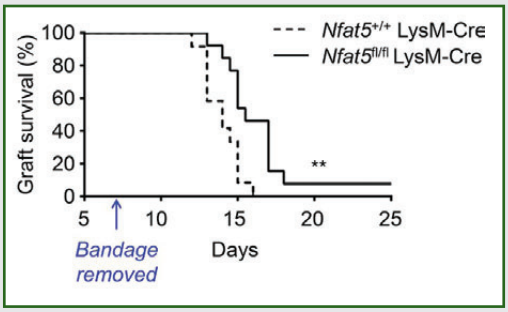
J. Exp. Med. **215**: 2901-2918. 5 noviembre 2018

Macrophage-specific MHCII expression is regulated by a remote Ciita *enhancer controlled by the transcription factor NFAT5*

Maria Buxadé, Hector Huerga Encabo, Marta Riera-Borrull, Lucía Quintana-Gallardo, Pilar López-Cotarelo, Mónica Tellechea, Sara Martínez-Martínez, Juan Miguel Redondo, Juan Martín-Caballero, Juana María Flores, Elena Bosch, José Luis Rodríguez-Fernández, Jose Aramburu & Cristina López-Rodríguez.

Macrophages are immune cells that act as sensors of the tissue microenvironment. This makes them not only relevant players in the regulation of the homeostasis that controls tissue integrity but also in the pathogenesis and progression of numerous diseases. In this regard, macrophages are central drivers of conditions such as transplant rejection and autoimmune diseases. Macrophages are classically viewed as producers of proinflammatory mediators, but another function they perform is presenting antigens to T lymphocytes. Depending on the context of tissue homeostasis, inflammation or infection, antigen presentation by macrophages can lead to different outcomes, from inducing T cell tolerance towards homeostatic tissues to activating effector T cell immunity and subsequent memory to pathogen or damage-associated antigens.

We have identified a chromatin-regulatory mechanism in mouse macrophages that promotes antigen presentation to CD4 T lymphocytes. The genes that encode for the antigen-presenting complex major histocompatibility complex II (MHCII) are regulated by the transcription factor NFAT5 in macrophages through the control exerted by this factor on CIITA, the essential MHCII coactivator. NFAT5 activates a distal *Ciita* enhancer that interacts with the myeloid promoter of *Ciita* through a three-dimensional chromatin loop. This loop is disabled in macrophages lacking NFAT5, which leads to reduced expression of CIITA and therefore its targets, the MHCII genes, in macrophages. In agreement with these findings, NFAT5-deficient macrophages show impaired capacity to mount functional immunological synapses with T lymphocytes and are poor activators of CD4 T cells. Also, a mouse model of partially mismatched skin grafts shows that lack of NFAT5 in macrophages improves graft survival and ameliorates T cell activation responses *in vivo*. This NFAT5-regulated mechanism operates in macrophages, whereas other closely related antigen presenting cells (APC) such as myeloid dendritic cells do not require NFAT5 for expressing MHCII, which reveals that even closely related APC have developed distinct



Survival of skin grafts from *Nfat5*$^{+/+}$ LysM-Cre and *Nfat5*$^{fl/fl}$ LysM-Cre male donor mice transplanted in wild-type female recipients. Results correspond to 10 independent transplant experiments, ** p = 0,0023. Transplant rejection was monitored after day 7, when the protective postsurgery bandage was removed (indicated by the arrow). Image from the authors of the publication that corresponds to Figure 3B of the article: *The Journal of Experimental Medicine* **215**: 2901-2918.

mechanisms to control MHCII expression. Altogether, our work shows how a specific chromatin interaction that takes place in macrophages sustains their antigen presentation function to activate T lymphocytes.

Por Jose Aramburu y Cristina López-Rodríguez. Immunology Unit, Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, y Barcelona Biomedical Research Park, Barcelona.

Science. **362**: 351-356. 19 octubre 2018

DNGR-1 in dendritic cells limits tissue damage by dampening neutrophil recruitment

Carlos del Fresno, Paula Saz-Leal, Michel Enamorado, Stefanie K. Wculek, Sarai Martínez-Cano, Noelia Blanco-Menéndez, Oliver Schulz, Mattia Gallizioli, Francesc Miró-Mur, Eva Cano, Anna Planas & David Sancho.

El sistema inmune reacciona ante infecciones u otro tipo de agresiones generando inflamación. La inflamación es un mecanismo de defensa que facilita la llegada de células del sistema inmunitario al sitio de la agresión, por ejemplo, al páncreas durante una pancreatitis, al riñón tras una infección en sangre con el hongo *Candida albicans* o al corazón en situaciones de infarto. La función de estas células es eliminar el daño causante de dicha inflamación y contribuir a la reparación del tejido dañado.

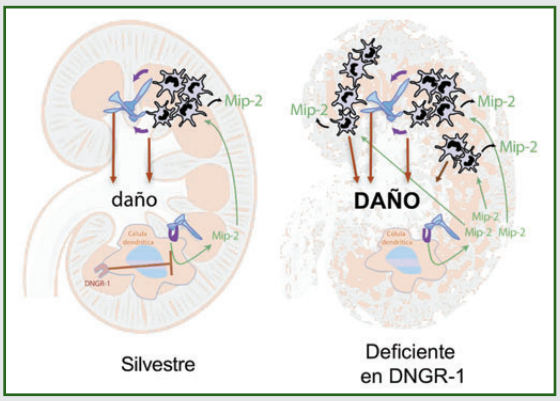


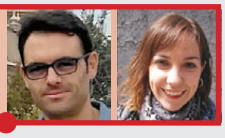
Figura elaborada por Carlos del Fresno

Los mecanismos inflamatorios que utilizan estas células cuando llegan son muy potentes. Esto hace que no sólo eliminen la agresión, sino que también afecten a los tejidos propios, causando un daño. Este proceso se conoce como "inmunopatología". Por todo esto, el organismo desarrolla mecanismos para controlar estas respuestas inflamatorias tempranas tan potentes y evitar así que pueda generarse un daño mayor.

En este trabajo se ha caracterizado un nuevo mecanismo por el que las células dendríticas, concretamente las de tipo 1 –que hasta ahora se conocían como responsables de las respuestas a vacunas o inmunoterapia en cáncer–, son las responsables de regular el reclutamiento de neutrófilos tras reconocer la existencia de daño en diferentes órganos.

Estas células dendríticas expresan el receptor DNGR-1, que es capaz de reconocer el daño en los tejidos. Esto se debe a que identifica componentes del interior de las células, que sólo son accesibles cuando la célula está dañada. Cuando el receptor DNGR-1 detecta esa lesión, las células dendríticas controlan la producción de Mip-2, una molécula clave para reclutar neutrófilos. De este modo, se frena la llegada excesiva de neutrófilos al órgano dañado. Así se evita que se genere una lesión mayor, que puede llegar incluso a comprometer la integridad del organismo.

Por Carlos del Fresno y Paula Saz-Leal. Immunobiology Laboratory. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (cnic). Madrid.



J. Exp. Med 215: 2778
5 noviembre 2018

Neutrophils instruct homeostatic and pathological states in naive tissues

María Casanova-Acebes, José A. Nicolás-Ávila, Jackson LiangYao Li, Susana García-Silva, Akhila Balachander, Andrea Rubio-Ponce, Linnea A. Weiss, José M. Adrover, Kyle Burrows, Noelia A.-González, Iván Ballesteros, Sapna Devi, Juan A. Quintana, Georgiana Crainiciuc, Magdalena Leiva, Matthias Gunzer, Christian Weber, Takashi Nagasawa, Oliver Soehnlein, Miriam Merad, Arthur Mortha, Lai Guan Ng, Héctor Peinado & Andrés Hidalgo.

La protección inmune depende de la capacidad de los neutrófilos para migrar a los tejidos tras una infección o daño, donde estas células participan en la eliminación de patógenos tanto por fagocitosis como mediante la liberación de agentes citotóxicos. Por tanto, los neutrófilos representan un arma de doble filo, pudiendo dañar el tejido sano en su intento por eliminar la infección. Estas propiedades tan particulares han llevado a pensar que los tejidos sanos están privados de neutrófilos.

En este trabajo, nuestro grupo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) ha demostrado que los neutrófilos tienen la capacidad de infiltrar múltiples tejidos de manera homeostática. En la mayoría de los casos, los neutrófilos liberados de la médula ósea a la circulación infiltran múltiples tejidos siguiendo un patrón circadiano, que ocurre en antifase con la desaparición de los neutrófilos de la sangre. Curiosamente, en el caso del hígado, tejido adiposo e intestino, encontramos que la infiltración es arrítmica (*véase* figura, ritmo indicado en el recuadro al lado de cada tejido).

Un análisis detallado demostró que la infiltración de los neutrófilos tiene un impacto fisiológico en estos tejidos. En el intestino, los neutrófilos son fagocitados por macrófagos residentes en los folículos linfoides aislados (ILF, del inglés *Isolated Lymphoid Follicles*), provocando la regulación remota de los nichos hematopoyéticos a través de la modulación de un eje que implica a la IL23 y al G-CSF (*véase* figura, abajo y a la izquierda). En los pulmones, sin embargo, la acumulación circadiana de neutrófilos regula la transcripción de una serie de genes asociados con carcinogénesis y migración. Consistentemente, los neutrófilos en este tejido regulan la susceptibilidad a la invasión metastásica por células de melanoma (*véase* figura, abajo y a la derecha).

En resumen, nuestro trabajo demuestra que los neutrófilos están presentes en la mayoría de los tejidos en ausencia de daño, realizando funciones tanto inmunes como homeostáticas.

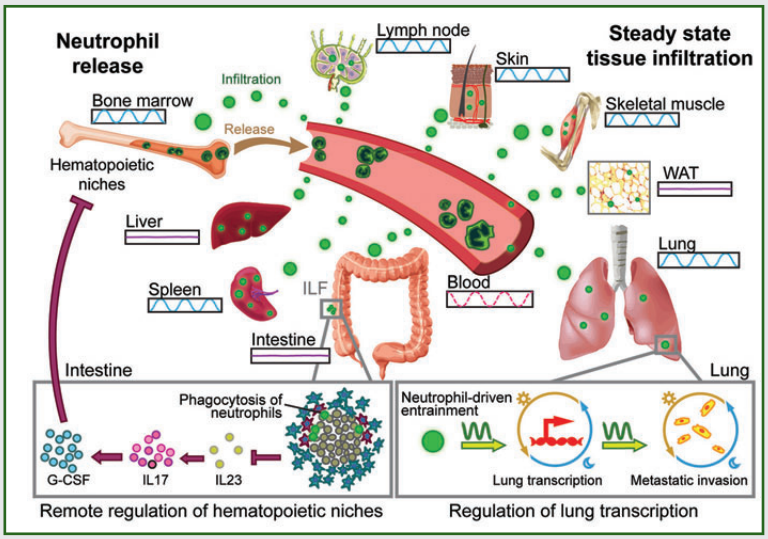
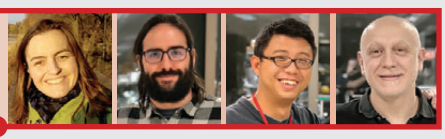


Figura elaborada por Jackson LiangYao Li

Por María Casanova-Acebes, José Ángel Nicolás-Ávila, Jackson Liangyao Li y Andrés Hidalgo. Área de Biología Celular y del Desarrollo. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Madrid.



Minirrevisión

¿Qué papel juega la respuesta humoral en el trasplante hepático?: Realidad o ficción

Este trabajo fue financiado por los proyectos CIBERehd, PI11/02686 y PI15/1370.

Manuel Muro
Jefe de Servicio de Inmunología
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). Murcia
Coordinador Grupo Español de Trabajo en Histocompatibilidad e Inmunología del Trasplante GETHIT

El papel claro de los anticuerpos anti-HLA específicos del donante (DSA) se reconoce en la mayoría de los trasplantes con la única excepción del hígado. Este es un órgano "inmunológicamente privilegiado" y es bien sabido que, por su tolerancia alogénica especial, los injertos de hígado generalmente se trasplantan con una prueba cruzada (PC) positiva, con incompatibilidad HLA total, e incluso con DSA, pareciendo relativamente resistente al rechazo mediado por anticuerpos (RMA). Sin embargo, últimamente existe una renovación importante del interés por los anticuerpos anti-HLA y no-HLA en trasplante hepático (TH), siendo el HLA y la glutatión-S-transferasa T1 (GSTT1) los antígenos más relevantes, aunque también el receptor-angiotensina-tipo-1 (AT1R) parece estar implicado en fibrosis hepática. Así, HLA-DSA (+) se han asociado con un mayor riesgo de rechazo crónico (RC) o rechazo agudo (RA) con ductopenia, fibrosis acelerada del injerto, complicaciones biliares, peor supervivencia e incluso con hepatitis autoinmune *de novo*, aunque las publicaciones son ciertamente contradictorias [Figura 1].

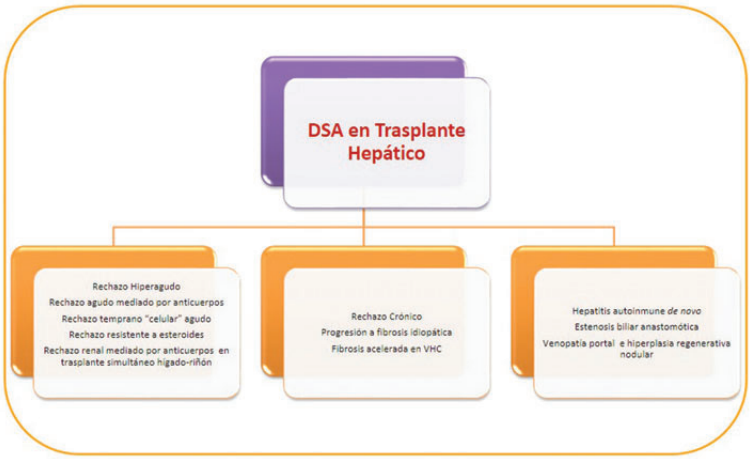


Figura 1. Diferentes asociaciones potenciales de anticuerpos específicos frente a HLA del donante (DSA) con la evolución del trasplante hepático [*Figura* elaborada por el autor].

El RMA se produce en TH generalmente debido a incompatibilidad AB0, aunque también a incompatibilidad HLA, se asocia con un mal pronóstico y los avances recientes en inmunoterapia de desensibilización del RMA en trasplante renal están comenzando a utilizarse en los receptores hepáticos. También existe la creencia clásica de que en trasplante hepatorrenal simultáneo, el hígado proporciona al injerto renal una resistencia total a DSA. Sin embargo, la literatura reciente ha descubierto también que esta resistencia podría ser incompleta, lo que hace que los pacientes con DSA clase II con intensidad media de fluorescencia (MFI) elevada, sean susceptibles a RAM renal y perdida del injerto.

Se han propuesto varias hipótesis de la resistencia del hígado al RMA que contemplan la presencia de una única circulación hepática microvascular sinusoidal, secreción de moléculas HLA solubles, formación de inmunocomplejos, fagocitosis de agregados de plaquetas y componentes del complemento por células de Kupffer (cKp), circulación dual arterial y portal del hígado, una fuente de complemento homologo, papel de Treg y la habilidad del hígado para regenerarse, entre otros [Figura 2]. En contra, incrementa la susceptibilidad al daño por anticuerpos, tener un elevado nivel de sensibilización, presencia de anticuerpos IgG (especialmente fijadores de complemento y mediando ADCC), injertos de tamaño reducido, inactivación o depleción de las cKp y anticuerpos dirigidos a antígenos de la célula endotelial.

Si realmente parece existir un estado especial de tolerancia en TH para evitar la alorrespuesta lógica contra un órgano extraño, ¿cuál es la causa principal de este hipotético estado de alotolerancia?

Primeramente, un desequilibrio de determinadas quimiocinas, citocinas y células inmunitarias puede producir tolerancia o respuesta al injerto. Diferentes artículos vinculan la evolución del TH con una desregulación en la producción de citoquinas por células inmunita-

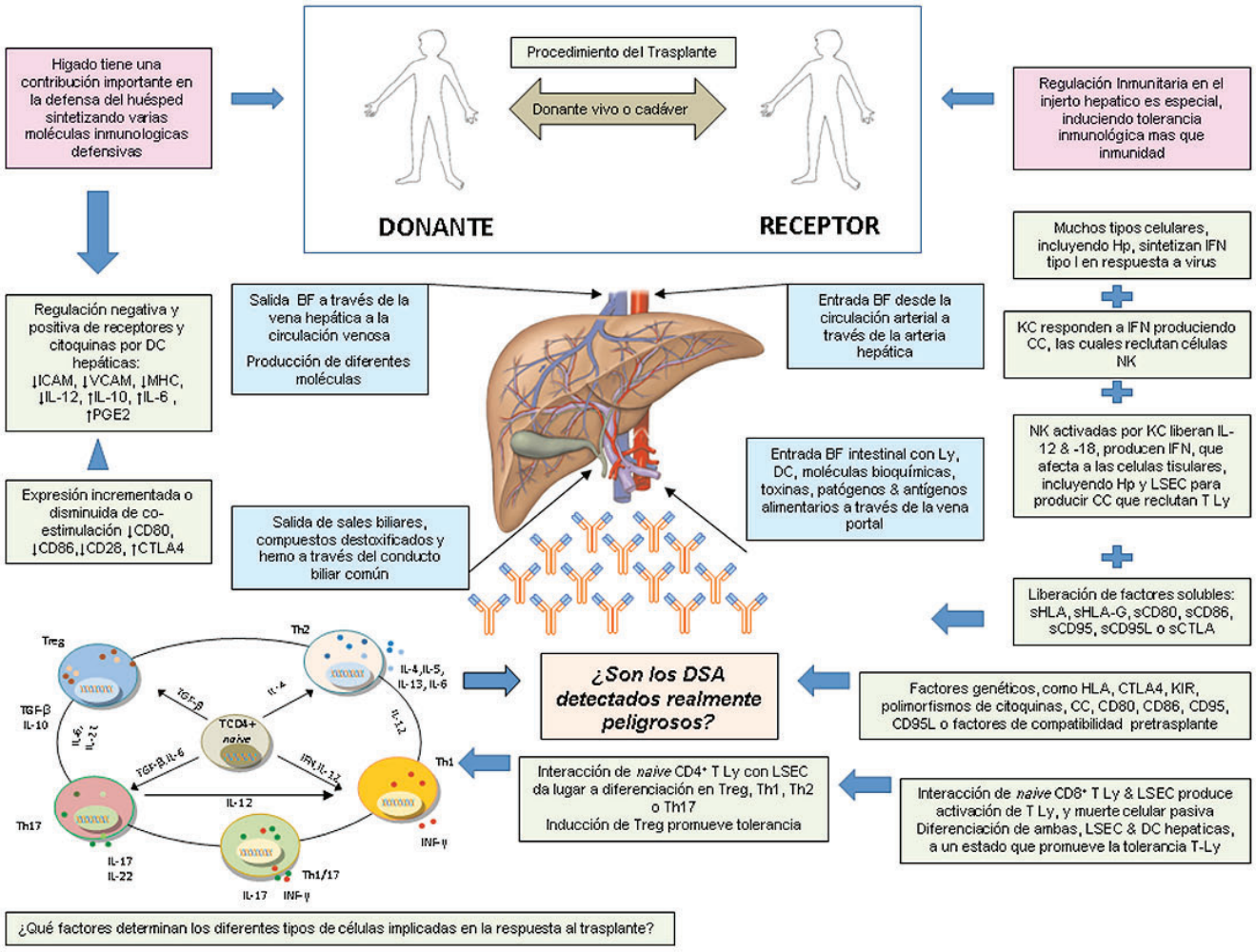


Figura 2. Diferentes vías e hipótesis para explicar el estado especial de tolerancia al trasplante de hígado. El hígado hace una contribución importante a la defensa del huésped al sintetizar varias moléculas inmunológicas defensivas, como factores solubles y celulares. Además, la regulación inmune en el injerto hepático es especial, ya que las señales reguladoras locales emitidas por células no inmunitarias residentes de órganos, así como las células inmunitarias derivadas de la médula ósea contribuyen a la generación de un microambiente que induce tolerancia inmune en lugar de inmunidad. El hígado también produce diferentes moléculas: CRP, componentes del complemento, factores de coagulación de las proteínas, proteínas de fase aguda, que salen a través de la vena hepática a la circulación venosa, y sales biliares, compuestos químicos desintoxicados y hemo que salen a través del conducto biliar común. La inducción de Treg también se produciría por interacción de células T $CD4^+$ vírgenes con LSEC provocando (por producción de IL-10) la diferenciación de las células T en Treg, Th1, Th2 o Th17. La inducción de Treg promueve la tolerancia. La interacción de células T $CD8^+$ no tratadas con endotelio sinusoidal también da como resultado la activación parcial de las células T, seguida de muerte celular pasiva. También es posible la diferenciación de las LSEC y las DC hepáticas a un estado que promueva diferentes formas de tolerancia de las células T en las células T $CD4^+$ y $CD8^+$. *Abreviaturas*: BF, flujo sanguíneo; DC, células dendríticas; Hp, hepatocito; KC, células de Kuppfer; Ly, linfocitos; LSEC, célula endotelial sinosuidal lineal; IL, interleuquinas; CC, quimiocina; Treg, célula reguladora T; IFN, interferón; ICAM, molécula de adhesión intercelular; VCAM, molécula de adhesión celular vascular; CRP, proteína C-reactiva; APP, proteína de fase aguda; PGE, prostaglandina; DSA, anticuerpos específicos de donante [*Figura* elaborada por el autor].

rias, implicando sobre todo a IL-2, IL-17 e IFN-γ con RA. Otras citoquinas/quimioquinas posiblemente implicadas podrían ser IL-6, IL-10, TGF-β, IL-12, IL-18, PGE2, CCL3 o CCL9, entre otros [Figura 2]. Por lo tanto, no es inverosímil que un equilibrio especial de citocinas pueda desempeñar un papel adicional en este estado especial de tolerancia. El problema siempre es decidir si este equilibrio/desequilibrio es causa o consecuencia del rechazo.

En segundo lugar, es posible que la diferente expresión de moléculas coestimuladoras, moléculas solubles o receptores, también modifique este estado de tolerancia. Así, determinados receptores como CD28, CD95, CD95L, CTLA-4, CD80, CD86, KIR, moléculas solubles como sHLA-I, sHLA-G, sCD86, sCD95 o sCD95L, desempeñen un papel interesante en el rechazo hepático modulando la alorrespuesta postrasplante.

En tercer lugar, también es posible que los diferentes perfiles genéticos de moléculas inmunitarias de receptores o donantes hepáticos puedan determinar si un receptor será respondedor o tolerante, algo ya publicado con diferentes moléculas (CD80, CD86, DQB1, CCLA5, CTLA-4, CD95, CD95L o TGF-β, entre otros).

En cuarto lugar, también es posible que los diferentes emparejamientos HLA o KIR entre receptor y donante puedan modificar la evolución. Así, algunos estudios relacionan la compatibilidad HLA e infecciones virales o

el repertorio HLA-C/KIR con rechazo o supervivencia.

Con respecto a la respuesta humoral en TH, es importante enfatizar que el trasplante hepatorrenal tiende a reducir los anticuerpos anti-HLA circulantes, al menos a corto plazo. El mecanismo no está claro, pero podría explicarse por los antígenos sHLA liberados por el hígado, o por la capacidad del hígado para absorber o fijar aloanticuerpos sin sufrir una lesión irreversible. Los resultados son variables y podrían depender de la cantidad de células plasmáticas preexistentes. Esto no ocurre solo en esta combinación de riñón e hígado, sino también en trasplante doble de pulmón, doble de riñón, riñón/páncreas o riñón/pulmón.

En la actualidad, se hipotetiza que estos DSA (mayoritariamente HLA-clase I) se unen a las células endoteliales de la microvasculatura del tracto portal, y la lesión isquémica del conducto biliar se produce debido a la irrigación arterial única. Esto es de particular importancia en las primeras etapas, ya que puede conducir a colestasis y retrasplante. Por lo tanto, los DSA circulantes podrían estimular la respuesta inmunológica al endotelio vascular y conducto biliar, pero el hígado puede neutralizar estos aloanticuerpos y escapar de posibles lesiones inmunológicas.

La incidencia publicada de RMA por DSA *preexistentes* en TH es relativamente baja, aunque la verdadera incidencia es desconocida. Con frecuencia, la mayoría de los DSA pretrasplante normalmente disminuyen o desaparecen del suero postrasplante.

Sin embargo, es imposible decir categóricamente que la presencia de DSA es una contraindicación para proceder con el TH, debido a la insuficiente evidencia en la literatura y a que hay muchos estudios negativos, incluso recientes. Tal vez, se necesitarán estudios prospectivos multicéntricos en receptores hepáticos para definir la incidencia real de DSA pretrasplante y su verdadero papel en la evolución del trasplante.

Con respecto a la situación en los trasplantes combinados con hígado, también se han descrito resultados más pobres en los injertos combinados de hígado y riñón trasplantados con DSA(+) de alto nivel de MFI. La persistencia en postrasplante de HLA clase II DSA pretrasplante comporta riesgo de RMA en riñón, de rechazo hepático agudo y disminución de supervivencia. No se ha informado si el mismo riesgo se aplica al hígado combinado con corazón o pulmón. En la literatura, los receptores sensibilizados, con un trasplante combinado de hígado tienen un progreso más óptimo que sin la protección especial del injerto, aunque la presencia de DSA de clase II elevado pretrasplante y, especialmente, con fijación de C1q o C3d, representan mayor riesgo de RMA temprana y peor supervivencia, y se recomienda seguimiento postrasplante. También, los receptores deberían ser monitorizados para identificar los DSA *de novo*, ya que, sobre todo los de clase II son un factor de riesgo independiente para peor evolución, asociación a depósitos de C4d en células endoteliales sinusoidales del aloinjerto, aumento de fibrosis, RC, cirrosis y fibrosis centrolobular y peor supervivencia.

Los autoanticuerpos no-HLA [ATR1 y ETAR (receptor de tipo A de endotelina-1)] y HLA-DSA preformados se asocian también con riesgo de pérdida de injerto y fibrosis, y el marcaje C4d en la célula endotelial sinusoidal se correlaciona con autoanticuerpos no-HLA. En particular, la hepatitis inmune *de novo* en trasplante se asocia con anticuerpos anti-GSTT1 y está relacionada con la expresión génica de GSST1 en los receptores.

En resumen, varios estudios demuestran efectos adversos importantes como peor supervivencia, fallo de injerto o fibrosis hepática con la presencia de DSA y MFI alta. Se necesitan estudios de cohortes más grandes que incluyan intensidad MFI de cada DSA para aclarar el papel de los mismos en el postrasplante. El tipaje rutinario y la determinación de DSA deben facilitar el diagnóstico y manejo de los pacientes. Sin embargo, hay una luz al final del túnel y el verdadero papel de los aloanticuerpos en la evolución del TH parece ser un objetivo alcanzable.

REFERENCIAS

[1] Kozlowski, T. *et al.* (2011). "Liver allograft antibody-mediated rejection with demonstration of sinusoidal C4d staining and circulating donor specific antibodies". *Liver Transplant* **17**: 357-368.

[2] Leonard, G. R. *et al.* (2013). "Liver Transplantation with a Strongly Positive Crossmatch: Case Study and Literature Review". *Liver Transplant* **19**: 1001-1010.

[3] Muro, M. *et al.* (2005). "Liver allograft recipients harbouring anti-donor preformed lymphocytotoxic antibodies exhibit a poor graft survival at the first year after transplantation. Experience of one centre". *Transplant. Immunol.* **14**: 91-97.

[4] Muro, M. *et al.* (2012). "Influence of HLA mismatching on rejection development and graft survival in liver transplant. Is HLA-A locus matching being underestimated?". *Transplant. Immunol.* **26**: 88.

[5] Muro, M., Moya-Quiles, M. R. y Mrowiec, A. (2016). "Humoral Response in Liver Allograft Transplantation: A Review of the Role of Anti-Human Leukocyte Antigen (HLA) Antibodies". *Curr. Protein Pept. Sci.* **17**: 776-784.

[6] Tambur, A. R. *et al.* (2018). "Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report". *Am. J. Transplant.* **18**: 1604-1614.

[7] Wesson, R. N. *et al.* (2017). "Application and interpretation of histocompatibility data in liver transplantation". *Curr. Opin. Organ Transplant.* **22**: 499-504.

TALLERES 2018

Reunión del Grupo de Inmunoquímica (GIQ) y taller sobre IgA Hevylite®

Esther Moga[1] y Manuel Hernández[2]
[1]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
[2]Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

En la reunión del Grupo de Inmunoquímica realizado en Madrid el 1 de junio de 2018 se presentaron los datos provisionales del taller 2018 "Estudio de la utilidad de Hevylite® como alternativa a la electroforesis de proteínas en suero para la identificación y cuantificación de componentes monoclonales de difícil caracterización". En el mieloma múltiple (MM) del tipo IgA, hasta en un 40 % de los casos la proteína monoclonal (PM) puede ser difícil de identificar y cuantificar por las técnicas electroforéticas (enfermedad "no medible")[6], pudiendo alterar tanto la sensibilidad diagnóstica como la precisión del seguimiento de la respuesta al tratamiento[3]. Estos casos incluyen PM que comigran con otras proteínas séricas, que pueden "ocultarla" y así impedir su correcta cuantificación o incluso su visualización; pero, otros fenómenos como la presencia de un fuerte fondo policlonal, PM pequeñas, formación de picos múltiples, o PM que migran como bandas difusas, pueden afectar también. En los casos en que se considera la enfermedad como "no medible" por EPS (< 10 g/L), las guías de trabajo internacionales (IMWG 2014) recomiendan que los resultados se apoyen en otras técnicas analíticas, como la cuantificación de las inmunoglobulinas totales por técnicas nefelométricas/turbidimétricas[7]. Recientemente, se ha presentado un nuevo inmunoensayo, Hevylite®, que no se ve afectado por las limitaciones de las técnicas electroforéticas[5]. Al ser una técnica cuantitativa y automatizada, se disminuye la subjetividad inherente a la interpretación de las electroforesis del suero (EPS) e inmunofijación (IFE). Con Hevylite® se pueden cuantificar por separado las concentraciones de IgA-*kappa* e IgA-*lambda*[2]. Boyle *et al.*[1] evaluaron la sensibilidad de Hevylite® en el diagnóstico de 157 MM del tipo IgA, de los cuales 12 eran oligosecretores (PM < 10g/L) y 65 presentaron PM en región beta. El 100 % de los MM incluidos en este estudio presentaban un cociente de Hevylite alterado, indicando la elevada sensibilidad diagnóstica de este nuevo inmunoensayo. Un estudio reciente de la Clínica Mayo[4] ha observado que la ratio de HLC es una herramienta sensible para detectar la inmunoglobulina monoclonal tanto al diagnóstico como en muestras de seguimiento, siendo particularmente interesante en el seguimiento de los casos de MM tipo IgA que, con frecuencia, migran en la fracción beta, y requieren la combinación de las técnicas de proteinograma, inmunofijación o cuantificación de la IgA total para una correcta evaluación. Teniendo en cuenta estos resultados, los autores sugieren que en el seguimiento de MM IgA, Hevylite® puede ser una alternativa a las técnicas convencionales, considerando que una ratio HLC alterada podría obviar la necesidad de la inmunofijación; que la cuantificación del par específico involucrado (iHLC, o monoclonal) ofrecería la cuantificación de la PM; y que la suma del par específico involucrado más el no involucrado daría la cantidad de inmunoglobulina total.

Objetivos

El objetivo del estudio fue analizar y valorar la eficacia de Hevylite® como metodología alternativa/complementaria en aquellos componentes monoclonales de difícil caracterización y cuantificación por electroforesis de agarosa o capilar; y como objetivos específicos: a) Correlacionar la suma de IgA-κ + IgA-λ con la cuantificación de

IgA total; b) Correlacionar el componente involucrado de Hevylite® con la cuantificación del pico monoclonal por electroforesis capilar; c) Correlacionar el valor de iIgA–uIgA con la cuantificación del pico monoclonal por electroforesis capilar; d) Analizar la correlación entre el cociente iIgA/uIgA alterado y la presencia/cuantificación del pico monoclonal en la electroforesis capilar: y e) Analizar el cociente IgA-κ / IgA-λ como marcador de monoclonalidad.

HLC: par cadena ligera/pesada (Hevylite®); **iHLC**: HLC involucrada; **iIgA**: IgA involucrada; **uIgA**: IgA no involucrada.

Material y métodos

La población de estudio fueron pacientes mayores de 18 años con MM y proteínas monoclonales tipo IgA que migrasen en la zona beta o que presentasen dificultades de interpretación. El grupo control fueron pacientes mayores de 18 años con MM y proteínas monoclonales tipo IgA claramente identificables en la electroforesis, con poco fondo policlonal y con la mínima interferencia por parte de otras proteínas. El estudio de la cuantificación de IgA-κ e IgA-λ se realizó mediante inmunoturbidimetría (SPAplus, The Binding Site) en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Una vez analizado el total de muestras, se procedió a su envío al Hospital Vall d'Hebron para realizar el estudio de cuantificación de la proteína monoclonal mediante el sistema Capillarys2 (Sebia).

Resultados

Se incluyeron en el estudio 99 pacientes procedentes de los doce centros participantes [véase figura]. Tuvieron que ser descartadas 14 muestras por volumen insuficiente y cuatro pacientes por no presentar un MM. A 1 de junio de 2018 quedaban 21 muestras sin analizar y los resultados fueron los siguientes, un 63,3 % (n=38) fueron MM tipo IgA-κ y 35 % (n=21) MM tipo IgA-λ. Disponíamos de CRD (Cuaderno de Recogida de Datos) enviados por los centros participantes en 35 muestras. Los datos relativos a estos pacientes en relación a la migración del componente monoclonal fueron los siguientes: 19 de las muestras (54 %) tenían un componente monoclonal que migraba en la zona beta del proteinograma, mientras que 13 (37 %) migraban en la zona gamma.

Centros participantes en el taller	Muestras enviadas
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	11
Hospital Vall d´Hebron	15
Hospital Marqués de Valdecilla	5
Hospital Germans Trias i Pujol	8
Hospital La Paz	8
Hospital San Pedro de Alcántara	5
Complejo Hospitalario de Jaén	6
CATLAB	5
Hospital Son Espases	3
Hospital Ramón y Cajal	17
Laboratori de Referència de Catalunya	6
Hospital de Bellvitge	10
TOTAL	**99**

Además, dos muestras presentaban paraproteína no localizable en el proteinograma, y una muestra presentaba componente monoclonal múltiple. Como se esperaba, se observó mayor proporción de componentes monoclonales clasificados como no cuantificables por los centros de origen, en la zona beta, con respecto a aquellos que migraban en la zona gamma: cinco muestras (26 %) en beta frente a dos (15 %) en gamma. En relación al análisis de Hevylite®, se observó una correlación significativa entre la IgA total y la suma IgA-κ + IgA-λ ($r=0,8933$, $p<0,05$) y entre la concentración de la IgA-involucrada y la cuantificación por electroforesis capilar de la proteína (IgA-λ: $r=0,9762$, $p<0,05$; IgA-κ: $r=0,7946$, $p<0,05$). Así mismo, también se demostró una correlación sig-

nificativa entre el valor de iIgA–uIgA y la cuantificación del pico monoclonal por electroforesis capilar (r=0,822, p<0,05). Por último, la correlación también fue significativa entre el cociente iIgA/uIgA y la cuantificación por electroforesis (r=0,8021, p<0,05), demostrando según estos datos preliminares, su utilidad como marcador de monoclonalidad.

Los resultados y conclusiones finales del taller se presentarán en el próximo Congreso de la SEI en 2019 en Sevilla.

REFERENCIAS

[1] Boyle, E. M. *et al.* (2014). "IgA kappa/IgA lambda heavy/light chain assessment in the management of patients with IgA myeloma". *Cancer* **120**: 3952-3957.

[2] Bradwell, A. R. *et al.* (2009). "Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios". *Clin. Chem*. **55**: 1646-1655.

[3] Donato, L. J. *et al.* (2011). "A 71-year-old woman with multiple myeloma status after stem cell transplantation". *Clin. Chem.* **57**: 1645-1648.

[4] Katzmann, J. A. *et al.* (2015). "Monitoring IgA multiple myeloma: immunoglobulin heavy/light chain assays". *Clin. Chem*. **61**: 360-367.

[5] Lakomy, D. *et al.* (2013a). "Evaluation of the new Hevylite™ IgA assay for the diagnosis and follow-up of monoclonal gammopathies". *Ann. Biol. Clin.* (Paris). **71**: 157-163 [Artículo en francés]

[6] Ludwig, H. *et al.* (2013). "Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients". Leukemia **27**: 213-219.

[7] Ludwig, H. *et al.* (2014). "International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care". *Leukemia* **28**: 981-992.

Calidad

En busca de la armonía

Carmen Martín
Facultativo Especialista Inmunólogo
Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León
Valladolid

> ***Armonizar:*** *Poner en armonía, o hacer que no discuerden o se rechacen dos o más partes de un todo, o dos o más cosas que deben concurrir al mismo fin*[1].

En esta ocasión, la Real Academia no nos ayuda mucho, Por cierto, en castellano son válidas tanto *armonizar* como *harmonizar*, si bien la RAE recomienda escribirla sin hache.

Cuando hablamos de armonización en el laboratorio, nos referimos a generar información que sea comparable independientemente de quién la produjo. Nos resulta más cercana la definición de la ONU:

> ***Armonización:*** *Logro de un acuerdo respecto de la terminología, los conceptos, etc., de modo que distintas entidades puedan colaborar sobre la base de los mismos términos de referencia*[2].

¿Y cómo se llega a ese acuerdo? Pues para empezar, desde dentro, fijando unas normas. Normalizar es hacer que algo se ajuste a una norma o estándar.

Históricamente el primer estándar se usó para fabricar moneda. En la época romana las monedas eran de plata pura, pero se desgastaban y era fácil quitarles pequeños trozos, con lo que perdían valor. En el siglo XII se cambia a una mezcla definida de plata y cobre más difícil de dañar (estándar real de la plata esterlina). En el siglo XVIII las monedas de plata se usaban para pagar las importaciones, mientras que las exportaciones se pagaban en oro (y el *gold standard* definía el cambio de plata a oro).

Al asegurar la trazabilidad (el cambio), se habla de estandarización. Para esto tiene que haber un método de referencia o un patrón que permita establecer la relación con unidades del sistema internacional.

La mayoría de los analitos de interés en inmunología no son sustancias químicamente puras, lo que complica la determinación de concentraciones, umbrales de

La diosa griega Armonía, hija de Ares y Afrodita (la guerra y el amor) [Evelyn de Morgan: *Cadmo y Harmonía*, 1877. *Imagen* de dominio público].

decisión y el consenso de unidades de medida. Como ejemplo, en el caso de los anticuerpos, se definen asimismo indirectamente, como "conjuntos de inmunoglobulinas reconociendo un antígeno o conjunto de antígenos relacionados que tienen, además, su propia variabilidad biológica".

A la dificultad de normalizar las analíticas hay que sumar el resto de aspectos a armonizar entre laboratorios:

- las determinaciones a realizar en cada caso
- la calidad metrológica
- los límites de referencia o los valores alarmantes
- la información y diseño de los informes y los criterios para su posterior interpretación

Cada vez se profundiza más en todos estos aspectos, tanto a nivel interno en cada laboratorio como a nivel nacional e internacional [3], pero la inmunología presenta dificultades especiales. Por poner algunos ejemplos, la estimación de PRA (porcentaje de anticuerpos reactivos) incluye cientos de entidades diferentes; otro ejemplo podría ser el de las citocinas, que además de ser bastante lábiles en la mayoría de las ocasiones, presentan efectos pleiotrópicos y, por lo tanto, complejos en su interpretación. En cualquier caso, los esfuerzos en pro de la armonización son necesarios para que podamos dar cada vez una mejor atención a los pacientes gracias a datos clínicos progresivamente más fáciles de compartir e interpretar.

REFERENCIAS

[1] Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. Edición del Tricentenario. Actualización 2018.

[2] *Glosario de términos sobre garantía de calidad y buenas prácticas de laboratorio Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito*. ONU. Nueva York, 2012.

[3] Panteghini, M. (2007) "Traceability, reference systems and result comparability". *Clin. Biochem*. Rev. **28**: 97-104.

CSL Behring

Driven by
Our Promise

CSL Behring ha crecido hasta convertirse en un líder mundial en biotecnología, impulsado por la promesa de salvar y mejorar vidas. Ofrecemos el catálogo más amplio de terapias recombinantes y derivados del plasma en nuestro sector.

CSL Behring S.A.
Barcelona, España
www.cslbehring.es

ESP-CRP-0002

Aprender Inmunología

Inmunotecnología y sus aplicaciones

Juan Ramón de los Toyos
Área de Inmunología
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad de Oviedo

Álvarez Vallina, L., González Fernández, Á., Magadán Mompó, S., Ramírez Huerto, N., Reche Gallardo, P., de los Toyos González, J. R. e Ybarra, G. (2018). *Inmunotecnología* y sus aplicaciones. Editorial Ediuno. Ediciones de la Universidad de Oviedo.

ISBN: 978-84-16343-73-7
Páginas: 223
Figuras: 158
Encuadernación: Rústica con solapa
Publicado en diciembre de 2018

La inmunotecnología tiene que ver con todo lo referente a la manipulación y aplicación tecnológica de los diversos componentes –génicos, moleculares y celulares– del sistema inmune.

El libro de texto *Inmunotecnología y sus aplicaciones* está diseñado como un complemento a los libros de Inmunología básica y de técnicas inmunológicas. Busca rellenar un hueco existente en su campo, por cuanto trata de exponer de una forma agrupada y de manera asequible a personas con unos conocimientos elementales de Inmunología, los fundamentos teóricos de algunas de las aplicaciones inmunotecnológicas de mayor relevancia en el presente, destacando su impacto biomédico y socioeconómico.

Responde a un programa de contenidos resultante de la experiencia acumulada a lo largo de años de docencia, en un campo en el que, en castellano, no ha habido un texto similar.

Sus doce capítulos versan sobre "Predicción de epítopos B y T en proteínas", "Inmunización, obtención de antisueros policlonales y de anticuerpos monoclonales", "Análisis bioinformático de anticuerpos", "Anticuerpos de diseño: nueva generación de moléculas terapéuticas obtenidas mediante ingeniería genética", "Producción *in vitro* de anticuerpos y de sus derivados recombinantes", "Purificación de anticuerpos y de sus derivados recombinantes", "Mapeo de epítopos B", "Inmunoensayos", "Inmunosensores", "Inmunoterapia humoral", "Vacunas", e "Inmunoterapia celular". Sus autores –Luis Álvarez-Vallina, África González Fernández, Susana Magadán Mompó, Natalia Ramírez, Pedro A. Reche, Juan R. de los Toyos y Gabriel Ybarra– y colaboradores gozan de la necesaria autoridad y competencia científica, reflejada por sus investigaciones y publicaciones en la materia correspondiente.

Los diferentes capítulos, con indicación de los autores colaboradores, han sido redactados como para "lectores de Capítulo Único". En el conjunto del libro, algunos contenidos están parcialmente repetidos, pero se estimó que este planteamiento podía ser más interesante y beneficioso para el lector.

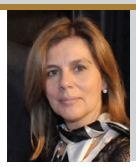
Como se describe en el Prólogo, "es un libro de consulta y ampliación para estudiantes de Biología, Biotecnología, Medicina, Veterinaria y otras áreas biomédicas, en sus diferentes grados, másteres y programas de doctorado, y para profesionales que precisan aproximarse a, o conocer con algún detalle, los principios y características de materiales que utilizan en su profesión".

Desde su proyecto inicial, se tomó como referencia el texto, tan conocido y de gran éxito, *Inmunología: Biología y patología del sistema inmunitario*, de nuestros compañeros universitarios, José Ramón Regueiro González, Carlos López Larrea, Segundo González Rodríguez y Eduardo Martínez Naves, publicado por la Editorial Médica Panamericana. Por eso, este nuevo libro tiene unas dimensiones, estructura y características similares a aquel. E incluye también numerosas figuras e ilustraciones, y referencias a recursos en red donde se puede acceder a informaciones

y tutoriales para profundizar en alguna cuestión particular. Cuando ha sido posible, se ha preferido recurrir a figuras e ilustraciones originales, adaptándolas al idioma español y a las características de un libro de texto, siempre mencionando sus fuentes; para ello, se ha obtenido el pertinente permiso de sus propietarios, que los autores de este libro agradecen muy sinceramente.

El libro está magníficamente editado por EDIUNO, Ediciones de la Universidad de Oviedo. La Universidad de Oviedo comercializa sus publicaciones a través de su correo electrónico, utilizando el Boletín de Pedido de la librería universitaria; y también, por medio de sus distribuidores habituales, el libro podrá ser adquirido en librerías, no solo universitarias. El precio final establecido para cada ejemplar es de 46 euros, IVA incluido.

Inmunoterapia del cáncer. Realidades y perspectivas



Eloísa Jantus-Lewintre
Laboratorio de Oncología Molecular
Fundación del Hospital General
Universitario de Valencia

Rafael Sirera
Departamento de Biotecnología
Universitat Politècnica de València

Manel Juan y Rafael Sirera (Ed.).

Inmunoterapia del cáncer. Realidades y perspectivas.

Elsevier. Barcelona.

ISBN libro impreso: 9788490228876, 112 páginas
ISBN digital: 9788491130093
Publicado el 24 de junio de 2015

En las últimas décadas, la inmunoterapia antitumoral se ha convertido en una parte importante del tratamiento de algunos tipos de neoplasias y su desarrollo e importancia terapéutica es tal que, en un futuro próximo, no se vislumbra un tratamiento moderno y efectivo del cáncer sin contemplarla. Como la inmunología y la inmunoterapia afectarán a la forma en que entendemos y tratamos el cáncer en el futuro, era urgente editar un volumen en este ámbito, conducido por la mano de expertos muy destacados en el campo y avalado por la Sociedad Española de Inmunología. La monografía es de índole muy práctica y estructurada de forma que no va dirigida exclusivamente a los inmunólogos, sino a todos los profesionales que lidian con la enfermedad y ayudan al paciente, para todos aquellos que estudian aspectos básicos de la carcinogénesis o para el público en general con esas inquietudes.

La obra se inicia con una valiosa visión histórica y la perspectiva general del amplio contexto de la inmunoterapia en el tratamiento de los tumores malignos. A continuación, y como no podía ser de otra forma, se ofrece una visión en detalle de la respuesta inmunológica antitumoral y de los mecanismos desarrollados por los tumores que conducen a la inmunoevasión. Y, ahondando en este aspecto, el siguiente capítulo trata las evidencias recientes, sorprendentes e ilusionantes, obtenidas con anticuerpos que bloquean los puntos de control inmune (*immunecheckpoints blockers*, ICB) en melanoma y cáncer de pulmón principalmente. Los ICB, sin duda han llegado al campo de la oncología como una bocanada de aire fresco; o incluso más, como una tormenta que ha provocado un cambio de paradigma en muchos tumores de difícil tratamiento, con múltiples aprobaciones de nuevos fármacos en los últimos años.

Pero hay inmunoterapia antitumoral más allá de los ICB y se trata de forma significativa y exhaustiva en los siguientes capítulos, dedicados a la inmunoterapia antitumoral basada en vacunas antitumorales y células dendríticas, a la terapia celular adoptiva con linfocitos T o células NK, y al uso de linfocitos genéticamente modificados (CAR), todas ellas actualmente una realidad con mucho futuro.

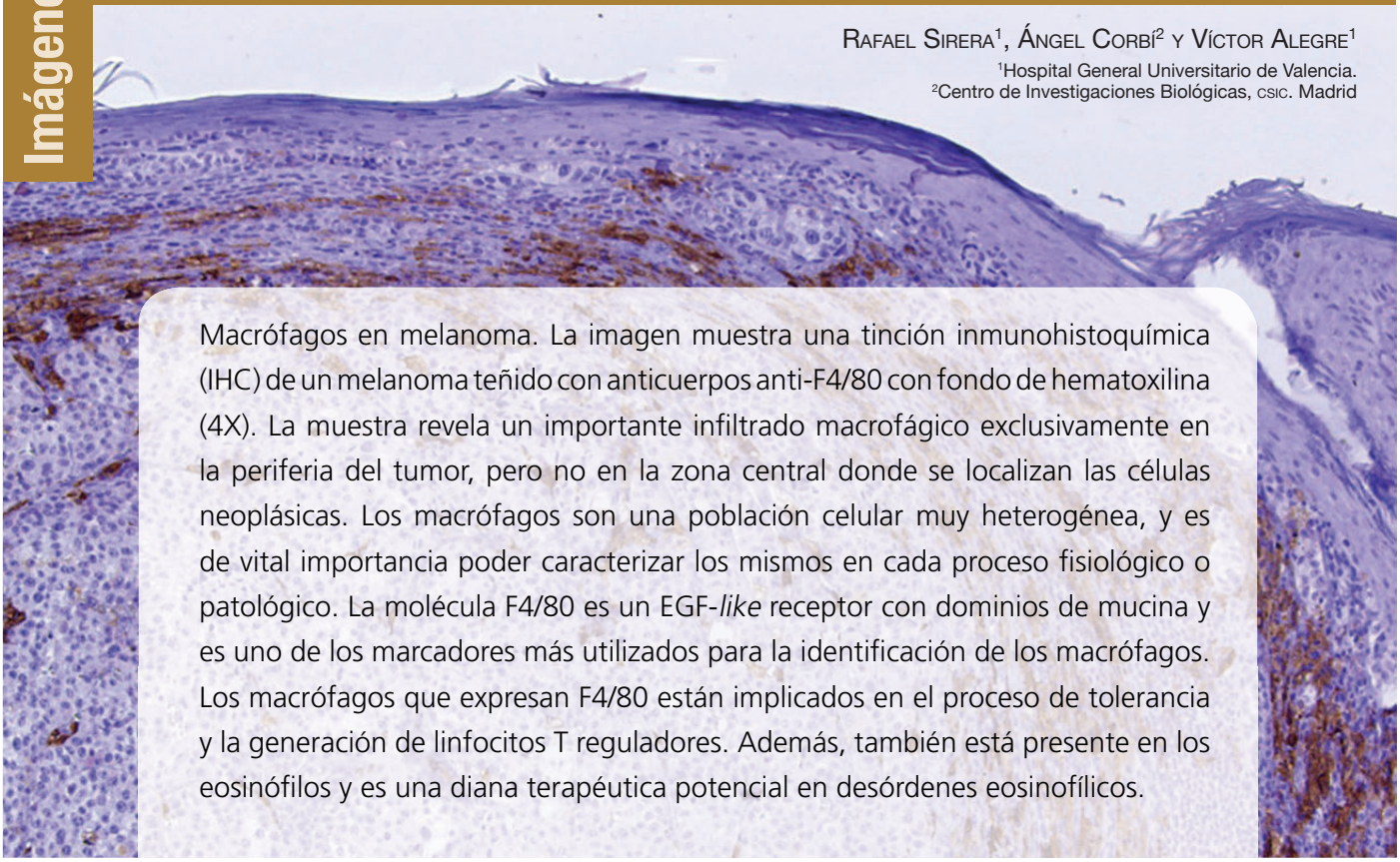
En otro capítulo se aborda la heterogeneidad y gran complejidad estructural, celular y molecular en el microambiente tumoral y el estromal, que va desde los fibroblastos asociados al cáncer a los linfocitos T reguladores y otros infiltrados inmunitarios con capacidad inmunomoduladora e inmunosupresora. Por tanto, para poder afrontar con éxito esta batalla con la célula transformada, y conocer todos los actores implicados, es necesario un análisis exhaustivo tanto de las características intrínsecas de las células tumorales como de las que permiten describir de manera adecuada el microambiente tumoral. Así, evitar la inmunosubversión es la "diana" de estas nuevas terapias de base inmunológica, no solo para que se consiga reconocer a los antígenos tumorales sino para evitar que en el microambiente tumoral prime un carácter antiinflamatorio en lugar de proinflamatorio, y poder revertir esta situación tan ventajosa para los tumores.

En el libro también se abordan los criterios básicos en la monitorización para prevenir y controlar las posibles toxicidades y también la necesidad de esos marcadores predictivos y pronósticos que permitan personalizar estos tratamientos. En este sentido, existen aún muchas otras muchas cuestiones que quedan por responder, sobre todo en pilares fundamentales y clínicamente relevantes como son: i) investigación básica que dé soporte a combinaciones más racionales de tratamientos (ICB + quimioterapia, ICB + terapias dirigidas, ICB + vacunas y un largo etc.) y ii) análisis de los mecanismos de resistencia tanto primarias como secundarias. Es, por tanto, crucial, llevar a cabo iniciativas en las que de manera multidisciplinar se aborden estos desafíos, y esta monografía es un claro ejemplo de ello. Por último, animamos a especialistas de diferentes áreas vinculadas al tratamiento de los pacientes oncológicos a sumergirse en esta obra que les ayudará a mejorar la comprensión de la compleja relación entre el sistema inmune y el cáncer.

Imágenes en Inmunología

(Imagen de la portada en este número)

Rafael Sirera[1], Ángel Corbí[2] y Víctor Alegre[1]
[1]Hospital General Universitario de Valencia.
[2]Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC. Madrid



Macrófagos en melanoma. La imagen muestra una tinción inmunohistoquímica (IHC) de un melanoma teñido con anticuerpos anti-F4/80 con fondo de hematoxilina (4X). La muestra revela un importante infiltrado macrofágico exclusivamente en la periferia del tumor, pero no en la zona central donde se localizan las células neoplásicas. Los macrófagos son una población celular muy heterogénea, y es de vital importancia poder caracterizar los mismos en cada proceso fisiológico o patológico. La molécula F4/80 es un EGF-*like* receptor con dominios de mucina y es uno de los marcadores más utilizados para la identificación de los macrófagos. Los macrófagos que expresan F4/80 están implicados en el proceso de tolerancia y la generación de linfocitos T reguladores. Además, también está presente en los eosinófilos y es una diana terapéutica potencial en desórdenes eosinofílicos.

A PACIENTES

Revisión

Miastenia gravis

Cándido Juárez

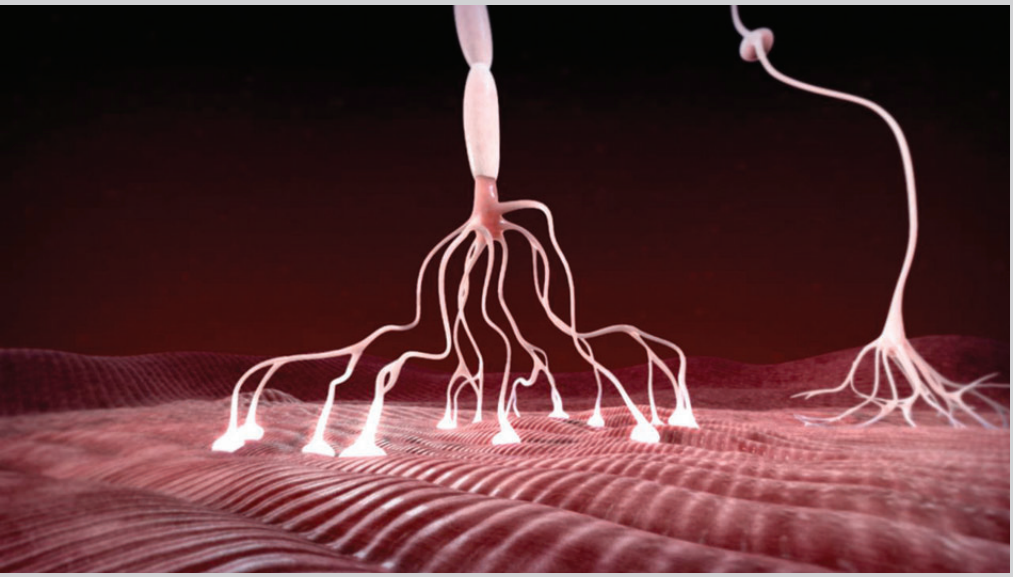
Servicio de Inmunología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

De forma resumida, la contracción y relajación muscular se produce gracias a la "comunicación" entre una neurona motora y un músculo en una zona conocida como *placa neuromuscular*. Para que ocurra contracción, las neuronas liberan acetilcolina, que se unirá a su receptor, el receptor de acetilcolina, en los músculos. Si queremos que ocurra relajación muscular, esta acetilcolina debe ser eliminada, algo que ocurre, en parte, gracias a la acetilcolinesterasa, también presente en la placa neuromuscular.

La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular autoinmune que se caracteriza por debilidad y fatigabilidad de los músculos voluntarios. El ataque autoinmune ocurre a nivel de la placa neuromuscular y, en la mayoría de los casos, está mediado por autoanticuerpos frente al receptor de la acetilcolina (RA), impidiendo que la acetilcolina pueda llevar a cabo sus efectos en los músculos de forma correcta. El descubrimiento de estos autoanticuerpos condujo a la aplicación de terapias inmunosupresoras que han demostrado una gran efectividad en el tratamiento de esta enfermedad.

Como ocurre en otras enfermedades autoinmunes, existen distintas variantes de miastenia gravis según las distintas presentaciones clínicas, los autoanticuerpos detectados, la afectación tímica, la edad de aparición de la enfermedad o la respuesta a terapia. Es muy importante definir las bases moleculares responsables de esta heterogeneidad, ya que permitirá escoger la terapia más adecuada para cada paciente. En estos momentos se están utilizando terapias biológicas con dianas moleculares muy precisas y de gran efectividad en distintas patologías autoinmunes, incluida la miastenia gravis, aunque las respuestas son muy distintas entre individuos que tienen el mismo diagnóstico desde el punto de vista clínico. En estos momentos no sabemos, *a priori*, si un paciente se beneficiará o no de un tratamiento determinado, por lo que se están investigando posibles marcadores que nos permitan clasificar a los pacientes no solo por sus características clínicas, sino también por el tipo de alteraciones moleculares responsables de la patología observada, de modo que podamos predecir mejor la terapia más adecuada para cada paciente.

> Definir las bases moleculares responsables de la heterogeneidad de la miastenia gravis, permitirá escoger la terapia más adecuada para cada paciente



Aunque existen diversas alteraciones inmunológicas en la miastenia gravis que ponen de manifiesto que es una enfermedad mucho más compleja de lo que pensábamos hace unos años, esta sigue siendo el paradigma por excelencia de enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos. El papel patogénico de estos se ha demostrado en animales de experimentación y se

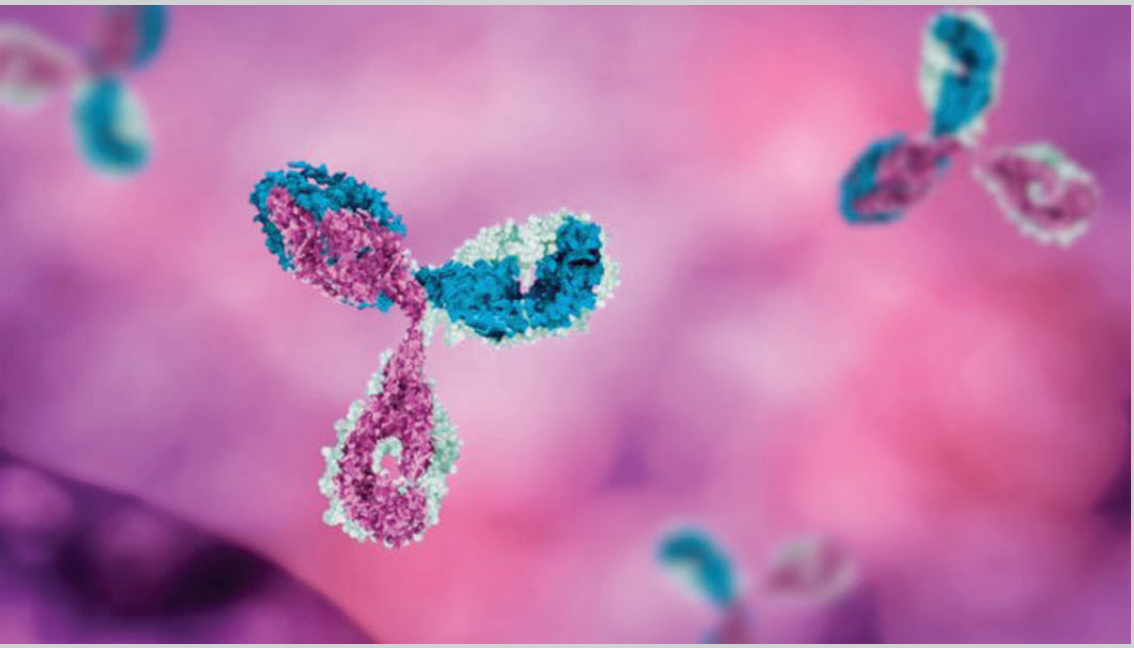
pone de manifiesto en humanos, ya que algunas madres pueden pasar a sus hijos la miastenia gravis durante el periodo de gestación debido a la transferencia de los anticuerpos de la madre al feto a través de la placenta. La enfermedad que se observa en el recién nacido irá desapareciendo conforme van disminuyendo los anticuerpos de la madre en el niño; o, si la gravedad de la situación lo requiere, mediante plasmaféresis, intervención que permite eliminar más rápidamente los anticuerpos maternos del recién nacido.

> Algunas madres pueden pasar a sus hijos la miastenia gravis durante el periodo de gestación debido a la transferencia de los anticuerpos

En el 15 % de los pacientes no se detectan anticuerpos anti-RA, pero se pueden detectar otros frente a otras moléculas, como los dirigidos frente a la proteína quinasa específica de músculo (MuSK). La comparación de los anticuerpos anti-RA y anti-MuSK nos está siendo de gran utilidad para entender mejor esta enfermedad. En primer lugar, han puesto de manifiesto que la miastenia gravis puede producirse no solo por anticuerpos anti-RA, sino también por otros dirigidos frente a otras moléculas presentes en la placa neuromuscular. En segundo lugar, aunque en ambos casos los autoanticuerpos implicados son de la clase IgG, su mecanismo patológico no es el mismo en ambos casos, por lo que comenzamos a entender mejor ciertas diferencias observadas en la respuesta a los tratamientos en función del tipo de autoanticuerpo presente. Por ello, los anticuerpos anti-RA y anti-MuSK son biomarcadores que nos permiten clasificar en distintos subgrupos a los pacientes con miastenia gravis, lo que tiene importantes repercusiones en el pronóstico y en la toma de decisiones terapéuticas.

Los conocimientos adquiridos sobre la etiopatogenia de esta enfermedad han posibilitado que actualmente se estén utilizando drogas muy efectivas. En algunos pacientes es suficiente el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinestarasa (por ejemplo, la piridostigmina), que incrementan la vida media de la acetilcolina y, por tanto, tendremos más presencia de esta molécula en la placa neuromuscular, facilitando la transmisión neuromuscular. A estas drogas responden en mayor o menor medida la mayoría de los pacientes con anticuerpos anti-RA, pero la respuesta es peor en pacientes con anticuerpos anti-MuSK. En algunos casos, los inhibidores de la acetilcolinesterasa son suficientes para controlar la enfermedad, pero la mayoría de los pacientes necesitan otro tipo de terapia para conseguir una buena calidad de vida.

Entre las estrategias terapéuticas que se utilizan se encuentran la timectomía (extracción del timo), inmunoglobulinas intravenosas y tratamientos con inmunosupresores o biológicos. Para decidir entre las distintas aproximaciones terapéuticas, el neurólogo tiene en cuenta el cuadro clínico, las alteraciones tímicas, la edad de aparición y el tipo de autoanticuerpos. Entre los inmunosupresores se suelen utilizar los corticoides prednisona o prednisolona como tratamiento de primera línea y, posteriormente, se introduce azatioprina si la mejoría no es adecuada o para permitir reducir la dosis de corticoides. En el caso de miastenia gravis ocular, un objetivo importante del tratamiento inmunosupresor es prevenir la generalización de la enfermedad, especialmente cuando se



presenta con anticuerpos anti-RA o alteraciones tímicas.

En la miastenia gravis, como en otras enfermedades autoinmunes, los biológicos se han convertido en una potente herramienta terapéutica que en algunos casos pueden inducir la remisión de la enfermedad. El rituximab (que ataca a los linfocitos B) se ha mostrado efectivo, siendo la respuesta especialmente favorable en el caso de miastenia gravis mediada por anticuerpos anti-MuSK. Otros biológicos, como el eculizumab (anti-C5, componente de la vía del complemento), se están ensayando con vistas a su utilización en pacientes que no responden adecuadamente a otras terapias inmunosupresoras. Actualmente, también se están investigando otras estrategias terapéuticas que puedan controlar distintas enfermedades autoinmunes de una forma más específica que las terapias actuales que, por ir dirigidas a moléculas implicadas en procesos básicos de la respuesta inmune y de la fisiología celular, pueden tener efectos secundarios no deseados.

En la miastenia gravis, los biológicos se han convertido en una potente herramienta terapéutica que en algunos casos pueden inducir la remisión de la enfermedad

La miastenia gravis posiblemente será una de las primeras en beneficiarse de los nuevos avances, dado que se conocen las moléculas relevantes desde el punto de vista patogénico, lo que facilitará su desarrollo y utilización.

Asociaciones de pacientes

ASEM Madrid
Asociación Madrileña de Personas con Enfermedades Neuromusculares

Entidad UTILIDAD PUBLICA declarada

Con motivo de este número de Divulgación a Pacientes, hemos contactado con la Asociación Madrileña de personas con enfermedades neuromusculares, ASEM Madrid, a través de su presidente, David Fernández. ASEM Madrid está formada por un colectivo de afectados, familiares, médicos y otras personas que, de manera desinteresada, llevan a cabo la labor de apoyar y orientar a quien padece alguna enfermedad neuromuscular. Su fuerza comienza por la mayor agrupación posible de pacientes con afecciones neuromusculares, únicos beneficiarios de la labor de ASEM Madrid. El objetivo prioritario de la asociación es conseguir el máximo bienestar posible de los pacientes, mejorar su calidad de vida y la de sus familias.

Centro Cívico "La Avanzada"
C/ Valdebernardo, 24 local posterior (local 15).
28030 Madrid
e-mail: asem.madrid@hotmail.com

Pregunta al experto

Responde a las preguntas la Dra. María Rosa Querol, especialista en Neurología del Hospital Universitario de Badajoz.

¿Es posible que los síntomas de miastenia gravis se confundan con otras patologías y esto demore el diagnóstico?, ¿cuánto se suele tardar en confirmar un diagnóstico por miastenia gravis?

El diagnóstico de la miastenia gravis está basado en tres aspectos principalmente:

a) Historia y exploración clínica característica que demuestra la debilidad sin atrofia y fatigabilidad muscular puesta de manifiesto con los movimientos repetidos.

b) Estudios serológicos que detectan la presencia de anticuerpos frente al receptor de la acetilcolina, muy específicos de miastenia gravis, o de otro tipo, como aquellos contra proteínas involucradas en la señalización de la placa neuromuscular.

c) Test electrodiagnósticos, como la estimulación nerviosa repetitiva, que demuestra variaciones en la amplitud de la respuesta del característico bloqueo postsináptico que se produce en esta enfermedad.

El diagnóstico es rápido si la clínica es típica y las pruebas complementarias son positivas. En el diagnóstico diferencial se pueden incluir otras enfermedades que cursan también con debilidad muscular, como las enfermedades de la placa neuromuscular (síndrome de Eaton-Lambert o botulismo), miopatías mitocondriales o inflamatorias, polineuropatías inflamatorias agudas o subagudas, enfermedades de la motoneurona o lesiones estructurales del sistema nervioso central (SNC).

Si no existen anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, ¿es posible mostrar síntomas de miastenia gravis?

Los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (anti-RAch) son muy específicos de miastenia gravis y están presentes en el 80-85 % de la miastenia generalizada (forma clínica que afecta a varios grupos musculares) y en 50-75 % de la miastenia ocular (forma clínica que afecta solo a los músculos oculomotores). Sin embargo, hay un porcentaje de pacientes (15-20 %) que, con clínica y estudios neurofisiológicos compatibles con miastenia gravis, no tienen estos anticuerpos en suero. Esto se puede explicar porque pueden ser formas con afectación ocular, ser un falso negativo si el paciente está sometido a inmunosupresión o si se presenta otra forma clínica con afectación predominantemente bulbar en la que se detecta otro tipo de anticuerpos conocidos como anticuerpos anti-MuSK, presentes en el 7 % de los casos. Sin embargo, en un 10% de los pacientes con miastenia gravis, no se presenta ninguno de los dos tipos de autoanticuerpos, presentando lo que se conoce como miastenia gravis doblemente seronegativa. En estos casos, se han encontrado anticuerpos anti-LRP4 (proteína relacionada con el receptor de LDL).

Para ver la última pregunta que nos hicieron llegar, puedes hacer click aquí.

A TODOS LOS PÚBLICOS

Microorganismos propios y cómo nos defienden (parte I): Microbiota y sistema inmunitario

Francisco José Pérez-Cano
Departamento de Bioquímica y Fisiología
Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación
Universidad de Barcelona

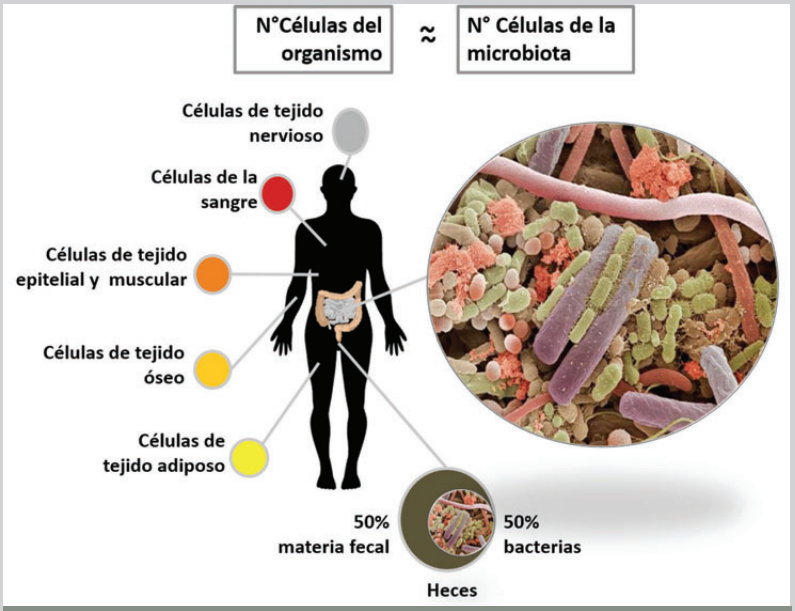
Microbiota, un sistema fisiológico más en el individuo

La actividad del organismo se mantiene gracias a todo un conjunto de estructuras (células, órganos, etc.) agrupadas en forma de sistemas. Uno de estos sistemas es el sistema inmunitario, que está formado por estructuras muy diversas, y es el encargado de proveer de capacidad defensiva al organismo. Pero no solo estamos formados por nuestras propias células y órganos, sino que también albergamos en nuestro interior un gran número de microorganismos que colaboran en el funcionamiento de nuestro cuerpo, denominados en su conjunto *microbiota*.

La microbiota está constituida por los microorganismos que colonizan establemente la superficie de nuestra piel y mucosas. Y a pesar de que está distribuida por todo el cuerpo, su composición y densidad es muy variable y depende en gran medida de su ubicación. El lugar donde más bacterias encontramos es el intestino, sobre todo en el intestino grueso, donde se calcula que su número puede igualar e incluso superar el número de células de nuestro propio organismo. Un ejemplo de esta magnitud, es el hecho de que la mitad del volumen de nuestras heces está formado por microorganismos que provienen de nuestro aparato digestivo y que han sido arrastrados al exterior. Pero también tenemos microbiota recubriendo la mucosa respiratoria, genitourinaria, ocular, en la glándula mamaria, etc.

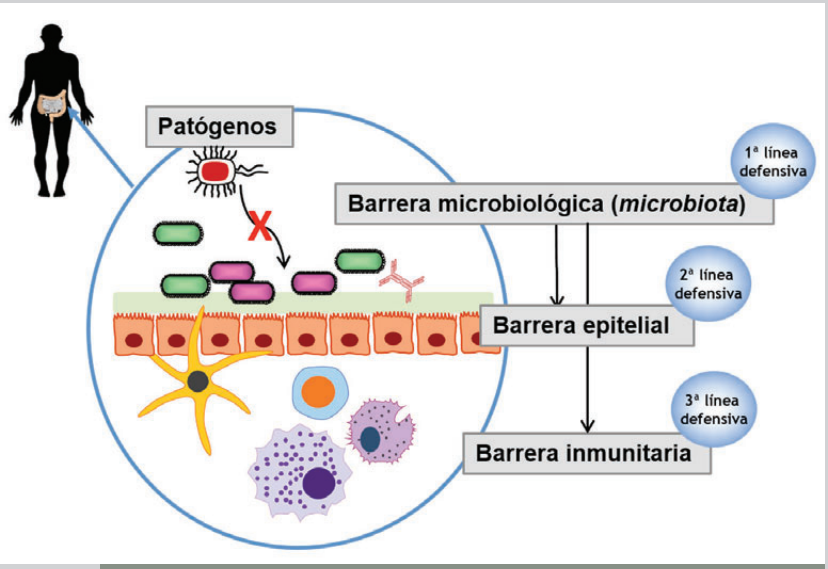
¿Y por qué la microbiota se ha convertido en un foco de atención científico en los últimos 20 años? Un aspecto clave ha sido que, en los últimos años, se han desarrollado nuevas técnicas que han permitido evaluar de forma muy exhaustiva la composición o diversidad bacteriana, e incluso las funciones que esta desempeña. Estas técnicas de última generación (las famosas "–ómicas") han facilitado establecer asociaciones claras entre una determinada composición de microorganismos y un estado de salud o de enfermedad. Por ejemplo, alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (denominada *disbiosis*) parece estar relacionada con un mayor riesgo de obesidad, alergias, inflamación intestinal o diabetes, entre otras.

De forma global, la microbiota desarrolla dos grandes tipos de funciones: la digestiva o metabólica y la protectora o defensiva. Ambas funciones se desempeñan mediante un conjunto de mecanismos diversos. Por una parte, la función digestiva se centra en la síntesis de nutrientes esenciales, como vitaminas, o en la mejora del aprovechamiento de nutrientes no digeribles, como puede ser la fibra alimentaria. Por otra



Representación de la elevada proporción de células bacterianas en un individuo (*Imagen* elaborada por el autor).

parte, respecto a la capacidad protectora, las bacterias de la microbiota constituyen una de las tres barreras defensivas que presenta el organismo a nivel intestinal: la primera barrera o microbiológica, la segunda barrera o epitelial, y la tercera barrera o inmunitaria. Además, estas barreras están relacionadas entre ellas para potenciar al máximo la función de protección que confieren a nuestro cuerpo.



Representación de las tres barreras intestinales de defensa. Se muestra la interacción directa de la microbiota (primera línea de defensa) con las células epiteliales (segunda línea de defensa) e incluso con las células del sistema inmunitario (tercera línea de defensa) (*Imagen* elaborada por el autor).

Microbiota y barrera microbiológica

El conjunto de los microorganismos de la microbiota forma una barrera que protege las mucosas de los individuos y que ejerce como primera línea de acción frente a los posibles patógenos: **la barrera microbiológica**. Estos microorganismos actúan mediante procesos de antagonismo microbiano, es decir, a través de diferentes estrategias impiden la unión a las mucosas de los microorganismos patógenos. Así, por una parte, llevan a cabo una relación de competencia directa con los patógenos por las zonas de unión a la superficie de las mucosas. En otras palabras, si los microorganismos de la microbiota ocupan una determinada ubicación en el intestino, impiden que otros microorganismos, como los patógenos, puedan establecerse. Por otra parte, la microbiota consume los nutrientes que el individuo aporta, y por tanto, estos no están disponibles para los microorganismos patógenos. Finalmente, las bacterias de la microbiota pueden producir componentes antimicrobianos, que generan un ambiente hostil para los patógenos. Entre estas sustancias se encuentran compuestos con capacidad antibiótica como las bacteriocinas, el agua oxigenada o ácidos orgánicos. Por ejemplo, el ácido láctico es capaz de disminuir el pH del ecosistema intestinal, es decir, hacerlo más ácido. Ciertas bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, miembros de nuestra microbiota intestinal, son capaces de producirlo por fermentación de ciertos componentes de los alimentos, como fibra y azúcares. Y, para finalizar, algunos microorganismos de la microbiota son capaces incluso de unirse directamente a patógenos y formar agregados que promueven su eliminación a través de las heces: es el fenómeno conocido como *exclusión*.

Microbiota y sistema inmunitario

La microbiota intestinal, por el hecho de constituir una barrera biológica y fortalecer la barrera mucosa, participa en evitar la invasión de patógenos, pero también es capaz, a su vez, de interactuar con nuestro sistema defensivo o sistema inmunitario. Los microorganismos que forman parte de nuestra microbiota son muy diversos, y cada uno ejerce unas funciones características; pero de forma global se puede decir que tienen función inmunomoduladora, esto es, que contribuyen tanto al desarrollo como al mantenimiento de nuestro sistema de defensa. Ahora bien, así como muchos grupos bacterianos ejercen algunas de las funciones protectoras anteriormente citadas, la acción inmunomoduladora es altamente específica para cada tipo de microorganismo en particular; así, algunos microorganismos tienen esta función y otros no. Cabe destacar que existe un gran número de células defensivas localizadas en las mucosas, ya que, al ser los lugares limítrofes entre el exterior y el interior, constituyen los puntos más probables de entrada de patógenos. En las mucosas es donde este contacto entre los patógenos y nuestras células defensivas activa nuestro sistema inmunitario. En este sentido, algunas estructuras de las bacterias de la microbiota son reconocidas por nuestras células defensivas, provocan su activación y promueven su función. Los componentes secretados por la microbiota también modifican la función de las células inmunitarias. Y no sólo las que están localizadas en el intestino: algunos de estos componentes pueden absorberse y pasar a la circulación general, donde podrán interaccionar con otras células defensivas.

La función que la microbiota ejerce sobre el sistema inmunitario también es diferencial en función de la etapa de la vida en la cual se encuentra el individuo. Mientras que en las primeras etapas la microbiota promueve el desarrollo del sistema defensivo, en la edad adulta más bien interviene en la regulación de la correcta función defensiva; es decir, por un lado, promueve su activación, y por otro, controla su activación innecesaria o excesiva.

Durante la infancia se da el proceso de colonización intestinal, en el cual, los microorganismos de la microbiota se instalan de forma progresiva. Este proceso influye, a su vez, en la maduración del sistema inmunitario, que también es muy deficitario en las primeras etapas. La necesaria interacción de ambos sistemas se ha hecho patente en estudios realizados en animales libres de microorganismos, o sea, criados bajo condiciones asépticas. Estos animales deficientes en microbiota presentan consecuentemente un sistema inmunitario muy poco desarrollado. Con relación a este hecho, se ha observado que aquellos niños que viven en entornos más rurales, con animales y, por tanto, con más contacto con bacterias, ven favorecida la maduración de su sistema inmunitario. Lo que ocurre es que las bacterias beneficiosas del entorno y de su microbiota, que es diferente a la de un niño de un entorno más urbano, interactúan con las células defensivas del niño e inducen su aprendizaje. Así, las respuestas defensivas que el niño pondrá en marcha en el futuro serán más adecuadas. Este aprendizaje no solo implica desarrollar acciones defensivas apropiadas (respuesta inmunitaria efectiva pero regulada), sino que también evita reacciones excesivas frente a algún elemento inocuo (alergias), y además promueve la no-respuesta frente a sustancias inofensivas (tolerancia). Es lo que se conoce como *hipótesis de la higiene*.

En el caso del adulto, los microorganismos de la microbiota son también esenciales para el mantenimiento funcional del sistema inmunitario asociado al intestino. Ciertas bacterias contribuyen a la expansión de estas células defensivas, a la adquisición de su actividad, a la promoción de la tolerancia a elementos de la dieta, y a la producción de inmunoglobulina A, herramienta de defensa muy importante en las mucosas. Así, en los últimos años se está observando cómo ciertos grupos de bacterias pueden ayudar a reducir la gravedad de situaciones en las que el sistema inmunitario puede estar afectado, como un proceso inflamatorio crónico o una enfermedad autoinmunitaria, entre otras.

En resumen, el contacto continuo entre determinadas bacterias y el sistema inmunitario permite entrenarlo y facilitar su aprendizaje para así poder controlar mejor el ataque de los posibles patógenos o evitar respuestas defensivas innecesarias o inapropiadas como las alergias.

¿Existen mecanismos para promover una microbiota más saludable y, por tanto, una mejor respuesta defensiva? ¿Se pueden ingerir bacterias con este perfil? Es en este contexto donde aparecen los productos prebióticos y probióticos, que serán objeto de la siguiente entrega de Microbiota y sistema Inmunitario.

Qué investigas

Autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes

Cándido Juárez

Servicio de Inmunología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Las enfermedades autoinmunes son procesos patológicos complejos causados por el ataque del sistema inmunitario a estructuras propias. Se estima que alrededor de un 10 % de la población está afectada, una cifra que podría aumentar aún más si finalmente se confirma un componente de autoinmunidad en otras enfermedades de gran prevalencia como el mal de Alzheimer o la arteriosclerosis (gran responsable de los accidentes cardiovasculares).

Lo más importante en estas enfermedades es tener un diagnóstico rápido para así poder aplicar terapias efectivas que mejoren la calidad de vida del paciente e impidan la aparición de daños que sean difíciles de revertir. Los autoanticuerpos presentes en numerosas enfermedades autoinmunes nos han permitido confirmar la naturaleza autoinmune de muchas patologías, ya que sirven como marcadores de diagnóstico, de pronóstico y para la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, que sean útiles en estos casos no quiere decir que jueguen un papel patogénico.

Lo más importante en estas enfermedades es tener un diagnóstico rápido para así poder aplicar terapias efectivas que mejoren la calidad de vida del paciente e impidan la aparición de daños que sean difíciles de revertir

Los autoanticuerpos reconocen componentes propios que pueden corresponder a estructuras celulares o extracelulares de cualquier tejido de nuestro organismo y son de naturaleza muy diversa. Por ejemplo, pueden ser específicos de un componente particular de un grupo de células (como el receptor de acetilcolina que controla la contracción de nuestros músculos) o bien reconocer estructuras presentes en distintos tipos celulares (tal como el ADN, el código de instrucciones de nuestras células). Aunque se ha descrito un gran número de autoanticuerpos, solo algunos se han demostrado útiles desde un punto de vista diagnóstico y pronóstico.

Desde que me incorporé al Servicio de Inmunología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, hace más de tres décadas, me he dedicado fundamentalmente al estudio de autoanticuerpos en distintas enfermedades, tanto a la búsqueda y caracterización de anticuerpos de utilidad diagnóstica y pronóstica, como al análisis de su posible papel patogénico. Entre las enfermedades en que he abordado estos estudios se encuentran la miastenia gravis y las miopatías inflamatorias,

Entre los autoanticuerpos presentes en miastenia gravis, destacan los que van dirigidos frente al receptor de acetilcolina o moléculas asociadas a él, por su papel patogénico y su utilidad para definir distintos subgrupos de pacientes, lo que permite la selección de la terapia más adecuada para cada paciente. El análisis de estos autoanticuerpos ha desvelado que existen distintas vías en su generación y que están implicados distintos mecanismos patogénicos en su acción. En este sentido, los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina son fundamentalmente de las subclases IgG1 e IgG3, capaces de fijar complemento y agregar los receptores, principales mecanismos que han sido implicados en su patogenicidad. Los anti-MuSK (dirigidos frente a la proteína quinasa específica de músculo) son principalmente de la subclase IgG4, con poca capacidad de activar complemento o agregar receptores, por lo que se ha implicado a mecanismos de interferencia en la formación de complejos funcionales entre el receptor de acetilcolina y sus moléculas asociadas, como responsables de los efectos de estos anticuerpos. Una de nuestras líneas de trabajo trata de

esclarecer los condicionamientos etiopatogénicos que justifican la selección de distintas subclases de autoanticuerpos según el autoantígeno diana, y las implicaciones que esto puede tener en la toma de decisiones terapéuticas.

En miopatías inflamatorias también se han definido distintos autoanticuerpos que son muy útiles en el diagnóstico y pronóstico de estas patologías. Algunos de estos autoanticuerpos se asocian de forma muy específica con miopatías y permiten definir distintos subgrupos clínicos de estas enfermedades, lo que es de gran ayuda en la práctica clínica y en la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, a pesar de la fuerte asociación de dichos autoanticuerpos con determinados subgrupos clínicos, en general, no parecen tener un papel patogénico. En efecto, a diferencia de los anticuerpos patogénicos en miastenia gravis, que reconocen un receptor o moléculas asociadas en un complejo funcional, los anticuerpos específicos de miositis reconocen estructuras intracelulares entre las que se encuentran aminoacil-ARNt sintetasas, reguladores de la transcripción (TIF1-gamma), receptores de la inmunidad natural (MDA5), y otras moléculas intracelulares estructural y funcionalmente muy diferentes. La fuerte asociación entre el tipo de autoanticuerpo frente a antígeno intracelular y el fenotipo clínico (que también se observa en otras enfermedades autoinmunes) es difícil de explicar en términos de interferencia funcional (como en el caso de los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina) o justificarla por aspectos estructurales, lo que nos lleva a preguntarnos, ¿por qué son tan específicos de ciertos subgrupos de miopatías y no se producen en otros procesos autoinmunes, cuando son moléculas tan ubicuas? La hipótesis más plausible es que estos autoantígenos estén implicados en la etiología o desarrollo de las patologías autoinmunes a las que se encuentran asociadas, y que puedan haber sufrido alguna modificación (expresión, asociación con otras moléculas formando complejos, etc.) que facilite la pérdida de tolerancia frente a dichas moléculas. En la actualidad, una de nuestras prioridades es el estudio de las bases moleculares responsables de la asociación entre la producción de autoanticuerpos y fenotipo clínico con el fin de aportar información relevante desde el punto de vista terapéutico.

En miopatías inflamatorias también se han definido distintos autoanticuerpos que son muy útiles en el diagnóstico y pronóstico de estas patologías

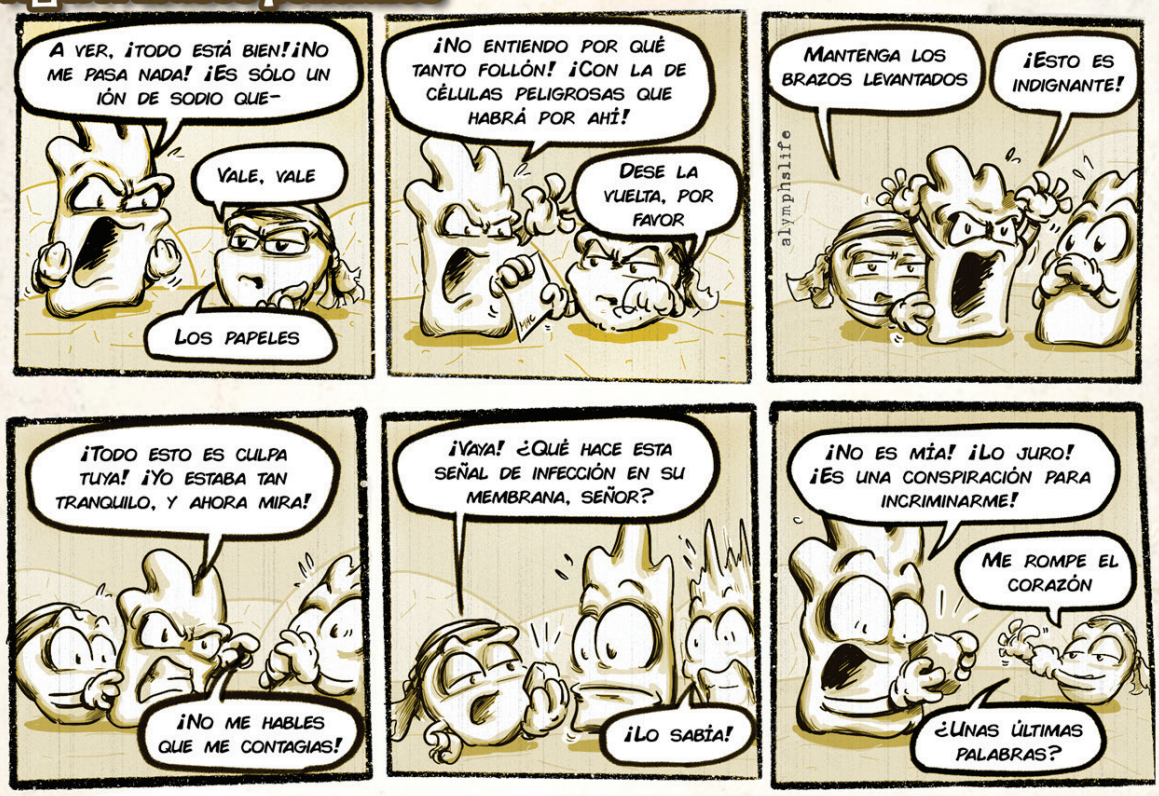
En resumen, los estudios en miastenia gravis y en miopatías inflamatorias nos muestran que los autoanticuerpos son excelentes biomarcadores, claves para entender tanto la etiología como la patogenia de las enfermedades autoinmunes, permitiendo diferenciar subgrupos clínicos y seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada para cada uno de estos subgrupos.

Jesús Sánchez
Unidad de Investigación Clínica de Cáncer de Mama
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)
C/ Melchor Fernández Almagro 3. 28029 Madrid

A Lymph's Life

Un cómic inmunológico

Nº 17: Abusos policiales

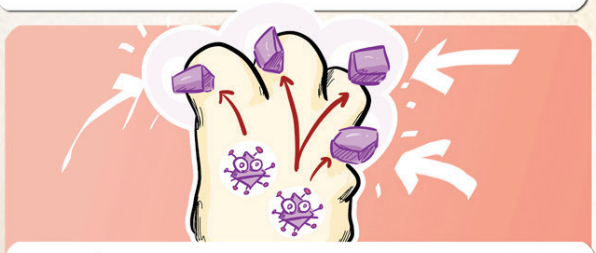


Las células NK (2)

Las Natural Killer patrullan por los tejidos buscando células dañadas o infectadas para eliminarlas. Pero, ¿cómo las reconocen?

Las células NK registran sistemáticamente todas las células que se van encontrando, en busca de ciertas señales sospechosas.

Por ejemplo, las células infectadas o dañadas suelen tener niveles bajos de MHC (la documentación celular) en su membrana.



Además, muchas infecciones provocan que en la superficie de las células aparezcan ciertas moléculas, que son reconocidas por las células Natural Killer.

Si se encuentran alguna de estas situaciones, las Natural Killer eliminan a la célula sospechosa sin dudarlo un segundo.

También puedes seguirnos en www.laboratoons.com