



Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Panorama

XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Inmunología

XXXVI Congress of the Spanish Immunology Society

Francesc E. Borràs*, en representación del Grupo de Trabajo del XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Inmunología[◇]

Revista de Inmunología, Barcelona, Spain

En la magnífica ciudad de Pamplona, concretamente en el Edificio de Ciencias de la Universidad, se celebró el pasado mes de junio el XXXVI Congreso de la SEI. El congreso, organizado por los Drs. Juan José Lasarte y Pablo Sarobe y con la excelente coordinación del Dr. Ignacio Melero, contó con la participación de numerosos delegados, que disfrutaron del excelente cartel de conferenciantes invitados y una amplia selección de comunicaciones orales. Entre ellos, lamentar la ausencia de última hora de la Dra. Polly Matzinger, que por causas ajenas a la organización y a su voluntad, no pudo viajar hasta Pamplona. Con todo, la audiencia tuvo la oportunidad de escuchar sus teorías y respuestas a preguntas del moderador a través de conexión telefónica. Agradecer desde aquí el esfuerzo de la organización y de la Dra. Matzinger, que hasta el último momento intentó poder asistir a nuestro congreso.

Por otra parte, durante el mismo tuvieron lugar dos simposios conjuntos con la Sociedad Francesa de Inmunología y un simposio satélite de formación continuada para técnicos y residentes, centrado este año en aspectos de calidad y inmunodiagnóstico de neoplasias hematológicas.

Este año, y como novedad, se ha solicitado a los delegados que han recibido una beca de la SEI para asistir al congreso su participación en la elaboración de la reseña del congreso. Esta colaboración tiene diversas ventajas. En primer lugar amplía enormemente la visión global del congreso por cuanto incluye referencias a múltiples comunicaciones y conferencias. Por otra parte, aporta la diversidad de puntos de vista de cada uno de los autores. La lista de autores participantes en la elaboración de esta reseña se muestra en el [Anexo](#). Cabe decir que

han participado en la elaboración de la reseña un 65% de los becados.

El editor de la revista ha participado en la tarea de coordinación y elaboración del manuscrito final, respetando en todo momento y en la medida de lo posible el formato y la visión de cada uno de los autores. La reseña se estructura en bloques correspondientes a cada una de las sesiones sobre las cuales los delegados han enviado su comentario. En aquellos casos en los que más de un delegado ha enviado una reseña, se ha resumido la aportación individual en un escrito conjunto.

Sesión Inmunogenética, HLA y trasplante (4 contribuciones)

Los estudios de asociación genética buscan establecer la relación estadística entre variables genéticas poblacionales y un fenotipo determinado (una enfermedad o el riesgo de padecerla). Así, se están utilizando para descubrir el componente genético que subyace a enfermedades importantes, y suelen ser estudios de cohortes o caso/control en los cuales se establece el peso relativo del componente genómico. Algunos de los trabajos presentados en esta sesión van encaminados en este sentido.

Habitualmente se utilizan como marcadores genéticos los polimorfismos simples puntuales (SNP) como, por ejemplo, la asociación presentada entre la homocigosis del SNP H131R del gen FCGR2A (relacionado con la fagocitosis y el aclaramiento de bacterias encapsuladas y complejos inmunes) con la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: feborras@igtp.cat

◇ En el Anexo 1 se incluye el listado del Grupo de Trabajo del XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Inmunología.

bacteriemia pneumocócica en adultos, una enfermedad infecciosa de elevada mortalidad, con un rol genético importante.

En otro estudio se analizó la variabilidad de polimorfismos en el gen *LILRA3* en la esclerosis múltiple recurrente. Se detectó que un polimorfismo con un codón stop prematuro estaba asociado con esta enfermedad.

La región génica situada en 12q13 se ha relacionado con la diabetes tipo 1, analizándose tres SNP (rs773107, rs2292239 y rs10876864). Los dos primeros se asociaron de manera significativa con un desarrollo de la enfermedad en edad más temprana mientras que el tercero mostró solo tendencia.

Diversos polimorfismos del gen *IL28B* se asocian con el aclaramiento del virus de la hepatitis C (VHC) y la respuesta a tratamientos antivirales. El gen *IL28B*, que se localiza en el cromosoma 19, codifica la interleucina IL-28B que, junto con *IL28A*, es una interleucina con efecto inmunosupresor semejante a la interleucina 10. En trabajos previos se han asociado dos polimorfismos dentro del gen *IL28B* (rs12979860 y rs8099917) con la cinética de la infección viral y la mejor o peor respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina. Los autores de este trabajo estudiaron el polimorfismo rs12979860 en 91 pacientes con infección por VHC y trasplante hepático, de los cuales el 45% (41 pacientes) han sufrido recidiva grave por el virus tras el trasplante. En la población general de receptores, los autores encuentran que la frecuencia del homocigoto para el alelo de protección C en el polimorfismo rs12979860 es de un 36,3%, menor que la descrita para población europea. Además, en el subgrupo de pacientes con mala evolución del trasplante hepático la frecuencia de los homocigotos CC era considerablemente menor (17,1%) que la frecuencia en aquellos pacientes que tenían una evolución favorable de dicho trasplante (46%). Además, el efecto de este polimorfismo parecía ser dependiente de dosis, es decir, que el portar una copia del alelo C conferiría protección, aunque menor que ser homocigoto para dicho alelo. Este polimorfismo también se analizó en los donantes que proporcionaban los órganos a los receptores para comprobar si el genotipo del órgano recibido influía en el mejor o peor pronóstico del paciente receptor, y no se encontró que dicho polimorfismo tuviera influencia cuando el alelo de riesgo se encontraba en el órgano donado exclusivamente, y no en el receptor. Este trabajo resulta muy interesante, puesto que abre la posibilidad de realizar un diagnóstico genético previo al trasplante de un individuo con infección por VHC que permita pronosticar si dicho trasplante será o no exitoso. Además, la técnica de diagnóstico (genotipado de polimorfismos de un solo nucleótido mediante PCR a tiempo real) es una técnica sencilla, estandarizada, poco invasiva y de rápida realización, que permitiría el diagnóstico de varios pacientes a la vez en poco tiempo.

En otro orden, también existen estudios de asociación genómica amplia, utilizados para realizar un *screening* del genoma completo para establecer factores de asociación a gran escala. En este sentido se presentó un trabajo cuyo objetivo era encontrar mecanismos moleculares diferenciales entre la sensibilización alérgica y la tolerancia utilizando como modelo el polen del olivo. Los estudios preliminares indican una prometedora separación de la expresión génica entre sujetos alérgicos y tolerantes, que será la base para descubrir genes y vías diferenciales entre ambas respuestas, y con posibles extrapolaciones a otras alergias.

Otro de los temas tratados en esta sesión fue la monitorización de poblaciones celulares después de un trasplante. Esto puede ser de gran interés como diagnóstico, para evaluar rechazos, grado de inmunosupresión, presencia de determinadas poblaciones y su grado de activación etc. Uno de los trabajos analizó las poblaciones presentes en pacientes con trasplante intestinal, describiéndose una disminución de los linfocitos CD8+ y un aumento de las células NK-like presentes en la mucosa intestinal a partir del tercer mes después del trasplante. El otro caracterizó la población de linfocitos T CD4+NKG2D+ en pacientes trasplantados, ya que este gen NKG2D+ tan solo lo expresan las T CD4+ en caso de cáncer, autoinmunidad o infección permanente. Se considera que la expresión de NKG2D en estas células se debe a modificaciones epigenéticas. Se descubrió que un porcentaje que varía entre el 41 y el 27,6% de los trasplantes tienen una población de estos linfocitos, que no poseen co-estimulación pero sí alta expresión de marcadores NK y un repertorio TCR muy restrictivo (relacionado con la expansión clonal tras la respuesta inmune). Esto provoca una menor respuesta antigénica que favorece el trasplante pero también las infecciones.

Sesión Inmunoterapia (2 contribuciones)

En la Sesión de Inmunoterapia pudimos disfrutar de una serie de trabajos que, centrados de manera casi absoluta en el ámbito de la terapia contra el cáncer y sus procesos relacionados, abarcaban desde la investigación básica, hasta una muy interesante y esperanzadora comunicación donde siendo casualmente la única fuera del campo de la lucha contra el cáncer- se expusieron los resultados de un ensayo clínico mediante el tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa a mujeres embarazadas con fallo gestacional recurrente. En este ensayo realizado a 40 mujeres se lograba controlar la expansión de la población de células NK circulantes e incrementar de manera notable las tasas de embarazo y de recién nacidos vivos.

Igualmente importante en el campo de la inmunoterapia es la explotación de los efectos inmunorreguladores de diferentes familias celulares para su uso clínico. En este sentido el trabajo sobre la utilización de células dendríticas de tipo I contra diferentes tumores sólidos ha sido de gran relevancia, ya que representa la base de un ensayo clínico actualmente en desarrollo. De similar interés es el planteamiento del trabajo que propone el uso de células mesenquimales modificadas genéticamente, como «factorías» celulares para la secreción continuada y estable de anticuerpos recombinantes biespecíficos.

Por otra parte, otros dos trabajos han descrito métodos para la obtención de dos citoquinas -IL-12 y IL-15- con alta estabilidad para su uso en la terapia antitumoral, basándose en su capacidad de estimular el desarrollo de respuestas celulares específicas.

Respecto al uso de los anticuerpos, se presentaron sendos trabajos que amplían los conocimientos actuales sobre el anticuerpo monoclonal anti-CD137, ya aprobado para su uso en la práctica clínica. Dos estudios mostraron los efectos del monoclonal anti-CD137 como agente coestimulador de la activación de linfocitos T y la estimulación, en células endoteliales

tumorales, de la expresión de ICAM-1, VCAM-1 y de E-selectinas. Aprovechando la capacidad de los anticuerpos recombinantes monoclonales y de los repertorios de selección, se expuso la metodología y los resultados del proceso de selección *in vivo* de anticuerpos monodominio contra antígenos asociados a tumor de próstata. Se trata de una aproximación muy efectiva y eficaz a la hora de identificar marcadores tumorales con posibilidades diagnósticas e incluso terapéuticas.

Como mejora de los distintos anticuerpos presentados en esta sesión se presenta la posibilidad de la multimerización con diferentes moléculas, como el dominio de trimerización del colágeno XV, que mejoran la afinidad funcional de sus versiones monoméricas; las características farmacocinéticas y la estabilidad funcional y estructural en entorno hostiles como el ambiente peritumoral y el torrente sanguíneo.

Sesión Inmunología tumoral (2 contribuciones)

Desde un punto de vista global es destacable la calidad, la diversidad y el interés científico básico y clínico de los trabajos que se han presentado este año en esta sesión.

Varios trabajos inciden en la importancia del papel de determinadas citoquinas asociadas al cáncer, como la IL-7 y la IL-8. Los resultados presentados corroboran una función protumoral de la IL-7 y su receptor, y amplían el conocimiento sobre los mecanismos moleculares que la sitúan como potencial diana terapéutica. Así, los trabajos presentados ponen de manifiesto la novedosa relevancia de la cortactina en la cascada de señalización del receptor de IL-7 y su implicación en procesos metastáticos. En relación con la IL-8, los autores parecen concluir que las células dendríticas dejarían de responder a los gradientes de quimioatracción de esta citoquina, procedente de células cancerosas, y que, paradójicamente, este fenómeno no afecta a la estimulación del linfocito T mediada por las células dendríticas. El cómo esto es posible queda abierto a nuevos experimentos.

Otro de los trabajos apunta a la importancia del gen PARP-2 como nuevo gen supresor de tumores, además del ya conocido y bien referenciado p53.

Otro componente importante de la sesión y de gran actualidad han sido los estudios enfocados a la caracterización fenotípica o funcional de células inmunitarias que infiltran el tumor: subpoblaciones T y NK.

Se sabe poco, sin embargo, de la implicación del sistema del complemento en la progresión del cáncer. Un interesante estudio al respecto presentado en esta sesión indica que el complemento parece tener un papel en este sentido.

Distinto de los anteriores en su aplicación como modelo de estudio del cáncer es otro trabajo que presenta un novedoso modelo murino humanizado para el estudio de los procesos de metástasis.

Otro trabajo a destacar por su originalidad y potencial terapéutico para el cáncer presentó la posibilidad de aumentar la inmunogenicidad de los tumores inhibiendo un mecanismo celular fisiológico que evita que se sinteticen proteínas aberrantes. Estas constituirían nuevos antígenos específicos de las células tumorales.

Finalmente, cabe destacar la comunicación que analiza el papel de la proteína de unión a actina, cortactina, en la

señalización mediada por CCR7 en células de adenocarcinoma de mama. Este trabajo analiza si la cortactina juega un papel importante en la señalización mediada por CCR7 en una línea celular de adenocarcinoma de mama, y si esta está implicada en los procesos de invasión tumoral. Los resultados obtenidos muestran que efectivamente dicha proteína parece desempeñar un papel importante en las metástasis, ya que media procesos como la formación de lamellipodios, invadopodios y quimiotaxis. Estos datos pueden ser interesantes para otros tipos de tumores, dada la expresión de CCR7 en la superficie de las células NK en pacientes diagnosticados de leucemia mieloide aguda.

Sesión de Autoinmunidad (2 contribuciones)

En la Sesión de Autoinmunidad se tocaron variedad de temas. Hubo comunicaciones centradas en la expresión de distintas proteínas que regulan el ciclo celular, la señalización y la función de las distintas subpoblaciones linfocitarias y que podrían tener un papel en el desarrollo de la autoinmunidad. Este es el caso de la proteína P27KIP1, relacionada con Bcl-2, que parece participar en el mantenimiento de la actividad supresora de los linfocitos Treg tanto *in vitro* como *in vivo* en modelos de artritis inducida por colágeno en ratones. La sobreexpresión de Bcl-2 en linfocitos T protege frente al desarrollo de autoinmunidad por un proceso mediado por células T reguladoras, que en el caso del ratón transgénico tienen una mayor capacidad supresora. Bcl-2, además de su conocido papel anti-apoptótico, retrasa la entrada en el ciclo celular por un mecanismo en el que podría estar involucrado p27^{kip1}. En este estudio se observa que el efecto protector ejercido por las células T reguladoras que sobreexpresan Bcl-2 está modulado por p27^{kip1}, ya que sus niveles están aumentados en estas células y además su ausencia reduce la actividad supresora de las mismas. Se pone en evidencia así el importante papel de p27^{kip1} en la función de las células T reguladoras.

En otro trabajo se habló de la fuente del aumento de BlyS que se observa en pacientes con lupus eritematoso, en los que se ha visto que el incremento de expresión de BlyS en la membrana de monocitos y células dendríticas mieloides en los periodos de actividad de la enfermedad se debe a una movilización hacia la superficie de la proteína existente en el citoplasma.

Con una visión más clínica, se habló de la aparición de autoinmunidad en el síndrome variable común de inmunodeficiencia. Este síndrome se caracteriza por la aparición de infecciones bacterianas recurrentes debido a la baja producción de anticuerpos IgG, E, A y M. También se suele observar linfoproliferación, granulomas e inflamación articular y los pacientes no responden al tratamiento con vacunas. En este estudio además se ha observado la presencia de autoinmunidad en el 20-40% de los pacientes así como la aparición de distintas neoplasias (16%), manifestaciones que se correlacionan con un peor pronóstico de la enfermedad. Este estudio prospectivo está en concordancia con lo publicado por otros grupos con otras series de pacientes con síndrome variable común.

También se comentó en otra ponencia la utilidad de los linfocitos intraepiteliales (LIE) en el diagnóstico y seguimiento

de la enfermedad celíaca, especialmente en pacientes con presentación atípica de la enfermedad, como son los adultos seronegativos, ya que independientemente del tipo de presentación de la enfermedad, los LIE tienen un fenotipo característico y aparecen de forma precoz durante el curso de la enfermedad y tienen mayor sensibilidad y especificidad que los marcadores serológicos, principalmente en la población adulta. Este estudio resalta la baja eficacia de los marcadores serológicos en la identificación precoz de la enfermedad celíaca potencial frente al estudio fenotípico de los LIE que en otros casos se había pospuesto hasta biopsias posteriores, así como la necesidad de nuevas herramientas para el diagnóstico de enfermedad celíaca del adulto.

Otro estudio puso de manifiesto la importancia de PSGL-1 en la homeostasis linfocitaria debido a la inducción de tolerancia en células dendríticas (DC) que a su vez promueven la generación de células T reguladoras. En un modelo de colitis, ratones deficientes para PSGL-1 desarrollan una patología más grave con mayor producción de citocinas pro-inflamatorias. Este estudio pone de manifiesto la importancia de PSGL-1 en la homeostasis de tejidos linfoides asociados a mucosas.

Se destacó el papel de CD38 y de las células progenitoras endoteliales en autoinmunidad. El CD38 es una NADasa presente en muchas células del sistema inmune donde además cumple una función de receptor linfocitario y molécula de adhesión. Su expresión está aumentada en pacientes con SLE. En este estudio, en un modelo animal de artritis inducida por colágeno, se ha observado que la ausencia de CD38 atenúa la severidad de la patología, con alteración de niveles séricos de IgG y acompañada de un descenso en la población Th1, importante en la patogenia de la enfermedad. Se da a conocer en este estudio a CD38 como una nueva molécula implicada en artritis autoinmune, posiblemente modulando poblaciones linfocitarias T-CD4+.

Por su parte, las células progenitoras endoteliales son importantes en la disfunción endotelial en autoinmunidad. En este estudio abordan su relevancia en el lupus eritematoso sistémico y en la artritis reumatoide donde la disfunción endotelial está muy presente. No se ha encontrado un comportamiento similar en las células progenitoras endoteliales de ambas patologías, ni en su correlación con parámetros inmunológicos.

Finalmente, se destacó la importancia de la monitorización inmunológica de los pacientes que están en tratamiento con fármacos biológicos, poniendo como ejemplo el tratamiento de la artritis reumatoide con anti-TNF, en donde se ha visto que la aparición de anticuerpos puede condicionar el éxito o no de esta terapia. En efecto, el tratamiento de la artritis reumatoide con inhibidores del TNF a veces resulta ineficaz, ya que hay pacientes que no responden al mismo y otros desarrollan ineficacia secundaria. Debido a ello, estos pacientes necesitan el cambio a un segundo anti-TNF. Se ha visto que los pacientes que generan anticuerpos frente al primer anti-TNF tienen una mejor respuesta clínica al segundo anti-TNF que los que no lo hicieron, y los que no los generaron, se beneficiarían del cambio de tratamiento utilizando fármacos frente a otra diana, ya que el tratamiento anti-TNF no parece ser la principal solución en todos los casos. Mediante la monitorización inmunológica se puede adecuar mejor tanto la dosis y la frecuencia como la necesidad de cambiar de diana

terapéutica en función de los parámetros farmacocinéticos y la aparición de anticuerpos frente a estos fármacos en el suero de los pacientes.

Sesión Células B e hipersensibilidad (1 contribución)

En la sesión «Células B e hipersensibilidad» se presentaron 9 comunicaciones orales. La primera comunicación analizaba el papel de miR217 en la función de las células B. Durante la reacción de centro germinal los linfocitos B experimentan cambio de isotipo e hipermutación somática, procesos necesarios para la diversificación del repertorio de anticuerpos y para la mejora de la respuesta inmune. Sin embargo, estos cambios pueden dar lugar a un daño en el ADN que favorezca la transformación linfomagenética. El trabajo presentado por N. Bartolomé incide en la importancia de los miRNA en los procesos de regulación génica postranscripcional. Estudios preliminares de *microarrays* de miRNA en ratón indican que la sobreexpresión de miR217 favorece la aparición de linfomas B. Actualmente tratan de identificar los RNAm dianas de miR217.

El trabajo expuesto por B. de Andrés presenta a la población de linfocitos B esplénicos de ratón CD19+CD45RLO como un componente innato del sistema inmune adaptativo capaz de ejecutar respuestas humorales policlonales rápidas inducidas por antígenos T-independientes de tipo I.

M. Pérez presentó un estudio centrado en la caracterización de las distintas poblaciones de linfocitos B presentes en órganos linfoides secundarios como la amígdala y el ganglio. Analizan el fenotipo de linfocitos B naïve, centroblastos, centrocitocitos, linfocitos B de memoria y plasmablastos. La combinación de anticuerpos frente a 8 antígenos diferentes en un solo tubo (CD3, CD20, CD27, CD38, CD44, CD45 y CXCR4) permite la identificación y separación simultánea de las 5 poblaciones B. El conocimiento exacto de la biología de los linfocitos B durante los distintos estadios de diferenciación en los órganos linfoides de inducción es de gran utilidad, ya que permite identificar con mayor precisión las alteraciones presentes en situaciones patológicas.

A. Prados y su grupo han desarrollado la metodología necesaria que les permite obtener y mantener cultivos de precursores de células dendríticas foliculares. Bajo las condiciones apropiadas dichas líneas exhiben un potencial de diferenciación adipogénico, condrogénico y osteogénico, indicando que las células dendríticas foliculares se encuentran estrechamente relacionadas con las células madre mesenquimales.

IL-21 es una citoquina producida principalmente por linfocitos T foliculares que actúa como un factor clave en la diferenciación final del linfocito B. El trabajo presentado por nuestro grupo demuestra que las células plasmáticas humanas, procedentes de órganos linfoides secundarios, responden a la estimulación con IL-21 derivada de linfocitos T foliculares aumentando la secreción de anticuerpos por un mecanismo que implica la activación de STAT-3 y un aumento de la supervivencia de las células plasmáticas.

Utilizando un modelo bidimensional de membranas artificiales que permite el seguimiento de la migración y reconocimiento del antígeno por linfocitos B en tiempo

real, el grupo de Y. Carrasco propone que la señalización a través del BCR modula la migración del linfocito B en respuesta a CXCL13. Demuestra que, aunque la interacción CXCR5/CXCL13 no afecta significativamente a la formación de la sinapsis inmunológica, sí potencia la activación del linfocito B por el antígeno mediante la modulación de la dinámica celular.

Btk es una protein-quinasa necesaria para el desarrollo de los linfocitos B. M. Zonca y su grupo generan ratones deficientes en Btk que sobreexpresan APRIL y demuestran que APRIL es capaz de inducir respuestas frente a antígenos T independientes de tipo I de un modo independiente de la señalización a través de Btk.

Sesión Inmunodeficiencias (1 contribución)

La Sesión de Inmunodeficiencias tuvo lugar el día 9 de junio a las 18 horas. Estuvo moderada por el Dr. Óscar de la Calle, del Hospital Sant Pau de Barcelona, y el Dr. Eduardo López Granados, del Hospital La Paz de Madrid, y en ella se presentaron 11 comunicaciones. La primera de ellas versó sobre la «Evaluación fenotípica y funcional de los linfocitos T CD3+CD4-CD8- en pacientes con inmunodeficiencia de CD8» y fue presentada por I. Bernardo González, del Hospital 12 de Octubre de Madrid, cuyos resultados han sido recientemente publicados en *Haematologica*. En la segunda comunicación, O. Estévez Cordero, del Hospital Reina Sofía de Córdoba, nos habló de la sobreexpresión de IL-21 encontrada en un caso de síndrome linfoproliferativo ligado al X que resultó letal. A continuación, S. Lermo Rojo, también del Hospital 12 de Octubre, nos presentó la «Caracterización inmunogenética de un caso atípico de síndrome hiper-IgE autosómico dominante», en la que se describió tanto a nivel fenotípico como genético este caso clínico. Después, el Dr. López Granados nos mostró un nuevo concepto en las inmunodeficiencias primarias en su comunicación titulada «Inmunodeficiencia ligada al X causada por la asociación de mutaciones hipomórficas en XIAP y CD40LG», un trabajo conjunto entre profesionales de Oxford y París. La siguiente comunicación denominada «Papel de la variante polimórfica c.512C>G del gen ARTEMIS en una paciente con síndrome de Omenn» estuvo a cargo de E. Mancebo Sierra, también del Hospital 12 de Octubre, y en ella se habló de un polimorfismo que se presentaba en heterocigosis a nivel de ADN, pero en homocigosis en el mRNA de la paciente. Luego, E. Martínez Busto, de la Universidad Complutense de Madrid, nos habló de una «Inmunodeficiencia de linfocitos T $\alpha\beta$ -T $\gamma\delta$ +B+NK+ causada por una mutación en el gen CD3D» en la que se mostró el papel diferencial que puede tener CD3 δ en la maduración de los linfocitos T $\alpha\beta$ y los linfocitos T $\gamma\delta$. Posteriormente, L. Martínez Martínez del Hospital Sant Pau de Barcelona, nos presentó «Nuevas mutaciones responsables de enfermedad granulomatosa crónica en pacientes españoles» en la que se describían molecular y genéticamente los casos reportados de esta enfermedad en dicho centro. En la siguiente comunicación hubo una «Actualización de los datos del Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP) online 2005-2011» presentada por N. Martínez Pomar del Hospital Son Espases, antes Son Dureta, de Palma de Mallorca. M.J. Recio Hoyas, también de la Universidad Complutense de

Madrid, fue la siguiente ponente cuyo trabajo llevaba por título «Descripción de un nuevo caso de síndrome de hiperIgM asociado con déficit en la vía de respuesta de daño en el DNA», un trabajo en colaboración con el Hospital 12 de Octubre. Ya acabando, M. Tejera Alhambra, del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, nos habló del «Dimorfismo sexual en linfocitos T reguladores en la inmunodeficiencia variable común», que postuló que se podría influir en la presentación de complicaciones autoinmunes de esta enfermedad. Y cerró la sesión J.M. Torres Canizales, del Hospital La Paz de Madrid, con la «Caracterización inmunológica y molecular de 5 pacientes con deficiencia combinada grave (IDCG) por anomalías en el gen de la cadena α del R-IL7», destacando por el elevado número de heterocigotos compuestos hallados en esta serie.

Sesión Células dendríticas e inmunidad innata (2 contribuciones)

Este año en Navarra, el trigésimo sexto congreso nacional de inmunología nos ha dejado numerosas sesiones de gran interés. Concretamente, en la sesión de células dendríticas e inmunidad innata se hizo especial hincapié en determinados aspectos del desarrollo y funcionalidad de las células dendríticas, sin dejar de lado otros componentes que forman parte de la barrera inmunológica primaria.

En cuanto al desarrollo, nos fue mostrada la importancia de la vía Notch en la diferenciación de dendríticas plasmacitoides (pDC) a partir de precursores mieloides intratímicos. La activación de esta vía con el ligando JAG1 resultó en un incremento de la expresión de AIOLOS y SPIB, factores de transcripción expresados en pDC. Esta relación se confirmó por colocalización de pDC y ligandos JAG en áreas medulares intratímicas.

En cuanto a la funcionalidad de las células dendríticas, destacan dos trabajos centrados en la capacidad para madurar de estas células, así como de interactuar con diferentes tipos celulares. De esta forma, pudimos ver como las proteínas morfogenéticas óseas regulan de forma autocrina/paracrina la expresión de los ligandos de PD-1 durante el proceso de maduración de estas células.

Respecto a las interacciones celulares, nos fue presentado un trabajo que demuestra como las células dendríticas convencionales activadas mediante estímulos bacterianos como el LPS son capaces de condicionar a las plasmacitoides (que no reconocen este estímulo) a través de la vía Notch, cuyos componentes se expresan de forma diferencial en ambas subpoblaciones de dendríticas.

Sin embargo, no se pasó por alto el carácter más innato de este tipo celular, mostrando la respuesta de células dendríticas porcinas ante la infección efectiva con diferentes cepas del virus Influenza resultando en una expresión de marcadores de maduración y un perfil de citoquinas secretadas diferencial en función de la patogeneidad de las cepas empleadas. También de carácter innato pero ligado a la respuesta específica es la habilidad de estas células para aprovechar las características de sus compañeras en lo que a rastreo antigénico se refiere. Se demostró que células dendríticas que han internalizado restos celulares de leucocitos polimorfonucleares son capaces de presentar linfocitos T CD4 y CD8 antígenos que

previamente han sido fagocitados por estos leucocitos durante su corta existencia.

Siguiendo con la capacidad fagocítica como un aspecto más del sistema inmunitario, nos fue presentado un trabajo que reveló el papel de la proteína NAIP en la fagocitosis. Esta proteína implicada en apoptosis y también en detección de patógenos intracelulares se detecta en los fagosomas tempranos tras la internalización de partículas de látex en líneas celulares de macrófagos.

Respecto a los factores solubles que modulan la respuesta inmunitaria, pudimos ver cómo CXCL12 actúa de forma autocrina/paracrina en monocitos y que su adición exógena confirió propiedades inmunosupresoras a DC y macrófagos derivados de estos. Por otro lado, se mostró cómo las células endoteliales de vasos linfáticos producen CCL21 por activación de CD137 ante situaciones de inflamación, atrayendo de forma efectiva a DC circulantes. Y, finalmente, se demostró que la familia de proteínas Galectinas, principalmente Galectina 3, son capaces de unirse a receptores solubles del grupo B de los receptores SRCR-FC modulando su función de reconocimiento de patrones microbianos.

Por último pero no menos importante, se hizo patente que pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asociada a consumo de tabaco, presentaban una mayor activación del inflammasoma respecto a pacientes control dado que encontraron niveles elevados en suero de caspasa-1 y de los antagonistas de IL-1b e IL-18.

Sesión Linfocitos T (3 contribuciones)

La sesión de Células T contó con comunicaciones orales sumamente interesantes, aportando nuevos conocimientos a este campo. La sesión en general fue una muestra de las múltiples posibilidades de dianas terapéuticas que están siendo estudiadas actualmente en las células T.

Para empezar, es interesante destacar los resultados que mostraban cómo en la zona de contacto entre células T y APC la clatrina (proteína muy estudiada en procesos de endocitosis) dirigía la acumulación de actina en los linfocitos T, y cómo los reservorios de clatrina se relacionaban con cuerpos multivesiculares polarizados. Estos resultados, por lo tanto, convertían a la clatrina en una plataforma de reclutamiento de proteínas que promueven la polimerización de actina en la zona de contacto entre las células T y las APC.

Varias presentaciones estuvieron relacionadas con los linfocitos T reguladores. En la denominada «*signaling through C5A receptor and C3A receptor modulates function of regulatory T cells*», se evidenció el impacto de las interacciones C5a/C5aR y C3a/C3aR en la función de los linfocitos Treg. Durante la interacción entre células T/APCs, C3a y C5a aumentaban la expansión de Teff mientras, simultáneamente, inhibían la función Treg. Este efecto inhibitorio se debía en parte a una regulación negativa de CTLA-4, resultando en conjunto en un repertorio de Teff expandido. Así, Tregs procedentes de ratones KI en C3aR y/o C5aR, suprimían hasta dos veces más la proliferación Teff estimuladas con anti-CD3. Además, y buscando la aplicabilidad, se demostró que la supervivencia en ratones con trasplante cardíaco procedente de diferente

cepa era hasta 50 veces mayor en los individuos tratados con antagonistas de C5aR.

Otra interesante ponencia fue «Efecto regulador de la proteína Core del virus de la hepatitis C sobre linfocitos CD8». En ella se demostró que la presencia de la proteína Core de VHC inducía sobre linfocitos T CD4+ expresión de moléculas reguladoras como FoxP3, CTLA4 y CD25. Por otro lado, los linfocitos T CD4+/Core+ inhibían la proliferación de los T CD8+, por lo que aumentaba así la presencia del fenotipo regulador. Por esto se postuló que Core podría ser una alternativa en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y en el rechazo a trasplantes.

Con respecto a las vías de señalización del TCR, se pudo ver cómo la estimulación de células T mediante Fas inducía la rotura proteolítica de la proteína adaptadora LAT, que intervenía en la transducción de señales a partir del TCR. Mutaciones en residuos de aspártico conservados de LAT no solo impedían la rotura de LAT, sino que producían alteraciones en la ruta de las MAP cinasas y en la activación de PLC-gamma 1. Este podría ser un mecanismo de regulación de la activación de las células T. Además, se presentó la identificación de Nras como un regulador clave en la vía de señalización del TCR, que de manera crítica convergía en el mTOR para la diferenciación hacia linfocitos T CD8+ de memoria antiviral. Otros estudios nos describieron que las cadenas CD3 tenían diferentes funciones en la expresión del complejo TCR/CD3, además de en el desarrollo de las células T. La expresión de TCRαβ y el desarrollo de las células T eran más dependientes de CD3g y CD3e. CD3g participaba en la activación de Akt, y CD3g y CD3e regulaban la inducción de IL-2.

Por otro lado, se presentó un papel activador para la citocina IL-15 sobre los linfocitos T CD4+CD28null en individuos de edad avanzada, potenciando su capacidad efectora frente a sus antígenos específicos. También se demostró que las células Th17 gliadina específicas presentes en la mucosa de pacientes con enfermedad celíaca tenían un papel dual en la patogénesis de la misma, ya que producían citocinas proinflamatorias, como IL-17A, IFNγ e IL-21, y protectoras de la mucosa, como IL-22, además de TGFβ, reguladora la producción de IL-17A de manera autocrina.

Para finalizar, comentar que también se discutió sobre cómo el exopolisacárido bacteriano B100 sulfatado inducía apoptosis en células T leucémicas a través de la vía mitocondrial o sobre cómo las variantes de los SNP rs2229177 y rs1131368 de las moléculas CD5 y CD6, respectivamente, afectaban a la función de las mismas y podían estar asociadas con algunas patologías o mecanismos que condicionasen la selección positiva de ciertos SNP.

Sesión Procesamiento y presentación antigénica

Los trabajos presentados en procesamiento y presentación antigénica se centraron principalmente en la vía de clase I. Diferentes grupos están tratando de caracterizar distintos componentes de vías alternativas de presentación por clase I, tanto a nivel de procesamiento antigénico como en las rutas de carga de las moléculas de HLA.

El estudio de los mecanismos de degradación proteica fue uno de los temas más tratados en esta sesión. Se presentaron trabajos basados en la inhibición de las diferentes rutas de procesamiento y algunos estudios que involucran a las caspasas en la generación de ligandos independientes de proteasoma.

Varios grupos presentaron trabajos que hacían hincapié en vías alternativas de transporte peptídico del citosol al interior del retículo endoplasmático de forma independiente de TAP. Estos trabajos mostraron la relevancia de los antígenos presentados por esta vía a nivel inmunológico. El grupo de Admon (CNM) identificó ligandos derivados del HIV o de *vaccinia virus*, con alta capacidad de unión a moléculas de clase I.

Silvia Lázaro, perteneciente al grupo de Margarita del Val (UAM), presentó estudios en los que se demuestra la existencia de una respuesta CD8+, protectora frente a la infección por *vaccinia virus*, frente a péptidos TAP-independientes presentados por las células presentadoras de antígeno.

Otro tema que se abordó en la sesión fue el uso de componentes nanotecnológicos como herramienta útil en vacunación e inmunoterapia. Se presentaron resultados interesantes relacionados con el uso de micro y nanopartículas.

Por una parte, el grupo de Jiménez Periañez (UCM) mostró su trabajo con micropartículas de silicio, útiles como adyuvantes al aumentar la captación y presentación de antígenos vía MHC de clase I en células dendríticas derivadas de monocitos, induciéndose un aumento de secreción de IFN gamma en las células pulsadas con las partículas unidas a péptidos virales comparado con el péptido viral libre.

El otro trabajo, presentado por África González (CINBIO), mostró estudios sobre las vías de captación de nanopartículas de oro por parte de los macrófagos. Los resultados muestran que existen diferentes vías de internalización viables, entre ellas la pinocitosis y la fagocitosis, independientemente del tamaño de la partícula y en las que juega un papel relevante el scavenger receptor A de los macrófagos, para su captación por fagocitosis.

Se presentaron algunos estudios de presentación antigénica por clase II, entre ellos un estudio comparativo de los repertorios peptídicos asociados a moléculas de HLA-DR que contienen el «epitopo compartido» común a todos los alelos que se asocian a artritis reumatoide. Erika Scholz (UAB) mostró la existencia de repertorios solapantes entre los alelos que contienen este epitopo comparados con alelos que no lo contienen y que se asocian negativamente a la enfermedad.

Conferencias plenarias

«*The how, which and when of antigen presentation by dendritic cells*». José Alberto Villadangos

La conferencia inaugural estuvo a cargo del Dr. José Alberto Villadangos, que actualmente se encuentra en el *Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research* en Australia. Tras una breve presentación por el Dr. Ignacio Melero, inició su ponencia titulada «*The how, which and when of antigen presentation by dendritic cells*».

En una primera parte nos habló sobre las células dendríticas (DC) y sus diferentes estadios de madurez. La capacidad de presentación antigénica es muy distinta entre ellas,

aumentado paulatinamente a medida que van madurando, de manera que las DC maduras presentan una mayor cantidad de péptidos que las DC inmaduras. Sin embargo, al mirar la cantidad de proteínas MHC de clase II (MHC-II) en el conjunto de la célula, es equivalente en todas ellas. Pero si se analiza su presencia a nivel de membrana sí que va aumentando a medida que va madurando, llegando a un nivel máximo que es el que le permite a las DC maduras tener la mayor memoria antigénica. Curiosamente, en las DC inmaduras hay mayor síntesis de MHC-II que en las maduras, pero también hay una mayor degradación de estas moléculas, de ahí el balance negativo. Una de las proteínas implicadas en esta degradación es la ubiquitina MARCH. MARCH está anclada a membrana y es la encargada de ubiquitinar a las moléculas de MHC-II en las DC inmaduras. De esta manera, la cantidad de moléculas de MHC-II que están presentando péptidos en membrana en las DC inmaduras es menor. En las DC maduras MARCH no es tan activa y las moléculas MHC-II permanecen en membrana mucho más tiempo, y, a pesar de que su síntesis es menor, se acumulan en grandes cantidades. Todos estos resultados han sido publicados en prestigiosas revistas durante los últimos años.

En una segunda parte nos habló del papel de las células presentadoras de antígeno (APC) en la terapia adoptiva celular con células citotóxicas (CTL). En los ensayos con CTL específicas reinfundidas se ha visto que hay una inducción de apoptosis en las primeras horas, lo que hace muy ineficiente esta terapia. Se trata de una inactivación independiente de PD-1. Esta disminución de la eficiencia de las CTL, que él denominó *stunning*, requiere una presentación del antígeno tumoral diana por APC, ya que sin ellas no hay *stunning*. Sin embargo, demostró que este proceso está mediado por las propias células del tumor tras presentación vía APC. De manera que si se reduce el tamaño de la masa tumoral antes de la reinfusión de las CTL, se evita el *stunning* de dichas CTL, incrementando su eficiencia. Si además se administra conjuntamente con quimioterápicos, como por ejemplo la ciclofosfamida, estas CTL tienen una supervivencia mayor, lo que permite un mejor control de las células tumorales. Por tanto, el tiempo es un factor muy importante en el éxito de la terapia adoptiva celular, ya que a más tiempo, mayor es el tamaño de la masa tumoral. Este es un nuevo concepto a tener en cuenta en la puesta a punto de los ensayos de terapia adoptiva celular.

«*Maduración de células dendríticas y polarización de macrófagos: semejanzas y diferencias*». Angel Corbí

En un contexto de inmunidad e inflamación, los macrófagos residentes pueden dividirse en dos subpoblaciones. Por un lado, la subpoblación M1 (activación clásica), inducida por IFN solo o acompañado de un agonista de TLR, se caracteriza por el perfil proinflamatorio IL-12hi, IL-23hi, IL-10lo.

Por otro lado, la exposición a IL-4, IL-13 y otros estímulos da lugar a la aparición de la subpoblación M2 (activación alternativa) más heterogénea en función del estímulo pero con un perfil compartido de tipo inmunosupresor IL-12lo, IL-23lo, IL-10hi. Estas subpoblaciones pueden ser generadas a partir de monocitos circulantes tras el cultivo con GM-CSF o M-CSF respectivamente, lo que ofrece un sistema *in vitro* idóneo para el estudio de esta polarización. Las células M1

secretan grandes cantidades de Activina A, proteína morfogenética perteneciente a la superfamilia TGF β , con un papel autocrino/paracrino que potencia la capacidad inflamatoria de esta subpoblación. De hecho, la adición del sobrenadante de células M1 cultivadas, rico en Activina A, impidió la correcta adquisición de marcadores M2 generados *in vitro*. De forma coherente, el bloqueo de la señal Activina vía proteínas Smad promovió la adquisición de marcadores M2 mientras que redujo la aparición de células M1. Por lo tanto, la señal Smad iniciada por Activina A dirige la polarización de los macrófagos hacia la adquisición de un fenotipo proinflamatorio.

Si a estos resultados ya de por sí concluyentes le sumamos el hecho de que en situaciones de inflamación por daño tisular se dispara la producción de Activina A, no requiere un gran ingenio darse cuenta de que tenemos ante nosotros un modelo que demuestra que esta proteína podría ser la responsable de la aparición de macrófagos proinflamatorios en el foco de inflamación a partir tanto de macrófagos residentes como de monocitos circulantes atraídos por diferentes quimioquinas.

Este trabajo se suma a una lista creciente de estudios que atribuyen a moléculas clásicamente clasificadas como organogénicas un papel en el organismo adulto y, más en concreto, como factores capaces de modular la respuesta inmunitaria. Otra ventana abierta a la que poder asomarse.

«T cell and NK cell responses: insights from in vivo imaging». Philippe Bousso

Una muy interesante sesión plenaria abrió la serie de jornadas conjuntas de las sociedades Española y Francesa de Inmunología, en el XXXVI Congreso de la SEI. Destacó por su originalidad y la importancia de sus resultados, la presentación del Dr. Philippe Bousso, «T cell and NK cell responses: insights from in vivo imaging». Mediante técnicas de imagen intravital en ratones, realizó una elegante demostración de que la afinidad de los linfocitos T al péptido presentado en conjunto con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad dicta la dinámica de la presentación antigénica y la calidad de las señales de activación temprana. Explicó además las principales diferencias en la dinámica de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos en presencia de células tumorales, abriendo nuevos caminos en la investigación en el campo de la inmunología tumoral.

«Linfocitos CD4: directores de orquesta en la respuesta inmune anti-tumoral». Ainhoa Pérez-Díez

Durante mucho tiempo los investigadores se han centrado en el diseño de los tratamientos antitumorales empleando linfocitos T citotóxicos debido a su potente actividad citotóxica y a su capacidad de rechazar los órganos trasplantados. Los tratamientos resultantes, sin embargo, por lo general han sido sorprendentemente pobres tanto en modelos experimentales como en la clínica. Aunque algunos estudios dispersos sugieren que las células CD4 T «ayudantes» también pueden actuar como células efectoras antitumorales, por lo general han sido estudiadas principalmente por su capacidad para aumentar la actividad de los linfocitos T citotóxicos. En este estudio se compararon las poblaciones monoclonales de células T CD4 y CD8 efectoras específicas de tumores contra varios tumores

diferentes, y encontraron que las células T CD4 eliminan los tumores que son resistentes a CD8, incluso en los casos en que los tumores expresan las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, pero no expresan las moléculas MHC de clase II. La expresión de MHC de clase II en los tejidos del huésped era crítica, lo que sugiere que las células T CD4 actúan indirectamente. Estos hallazgos sugieren que las células T CD4 pueden ser potentes células efectoras con una función antitumoral que, en algunos casos, puede superar a la ejercida por las células T CD8, que son el «estándar de oro» de célula efectora en la inmunoterapia del tumor.

«Innate signaling networks in immunoglobulin diversification and production». Andrea Cerutti

Las células B representan un componente único del sistema inmune adaptativo por su capacidad de reconocer el antígeno tanto a través de receptores específicos, característicos del sistema inmune adaptativo, como de receptores de patrones moleculares asociados a patógenos, propios del sistema inmune innato. Este doble sistema de reconocimiento facilita el inicio de la diversificación y producción de inmunoglobulinas (Ig) mediante la señalización a través de una vía dependiente de linfocitos T (TD), que implica al par CD40/CD40L, o por una vía T-independiente (TI) con la participación de BAFF y APRIL. Las vías TD y TI están relacionadas entre sí y ambas requieren recibir señales de receptores de Ig, receptores de citoquinas y TLR para lograr una activación eficiente del linfocito B. Además, la acción conjunta de señales TD y TI optimiza la diversificación y producción de Ig y la supervivencia de las células B de memoria.

BAFF y APRIL son mediadores del sistema inmune innato que inducen el cambio de isotipo a IgG o IgA. Señalizan a través del receptor TACI de un modo dependiente del adaptador MyD88 y de la activación de la vía de NF κ B. Los neutrófilos esplénicos, mediante la producción de BAFF, APRIL y en presencia de IL-21, inducen el cambio de isotipo y la diferenciación a células plasmáticas de linfocitos B de zona marginal en respuesta a antígenos TI. Este constituye un ejemplo de la interrelación existente entre los brazos innato y adaptativo del sistema inmune.

«Initiation and propagation of the signaling wave within TCR clusters». Balbino Alarcón

Entre las sesiones plenarias cabe destacar la titulada «Initiation and propagation of the signaling wave within TCR clusters». Con anterioridad, había ya sido generado un modelo de KI donde se eliminaba la región PPPVNP de las cadenas ϵ del TCR. Con este modelo KI se demostraba que esta región es esencial para el desarrollo tímico pero no para el periférico. También se observaba una bajada en la ubiquitinación del TCR, y una falta de interacción de Nck con este. En la actual presentación se nos describió un modelo de KI donde fueron sustituidas las prolinas de las regiones ricas en prolinas de las cadenas ϵ , por alaninas. Esto provocó una mayor ubiquitinación y degradación del TCR una vez desencadenado el proceso de señalización. Por otro lado, se mostró también un acúmulo de timocitos en DP3, fase previa a la diferenciación hasta CD8+. Cabe destacar que estas prolinas parecen ser necesarias para

una correcta respuesta frente al virus de la Ectromelia, ya que el KI presenta mayor morbilidad a su infección.

«Targeting dendritic cells and regulatory T cells for vaccine development». Juan J. Lasarte

Es interesante observar cómo en esta plenaria, Juan José Lasarte muestra una serie de posibilidades novedosas para el desarrollo de vacunas utilizando péptidos inhibidores de ciertas citocinas y moléculas inmunosupresoras con el fin de inducir inmunoestimulación.

En los últimos años ha aumentado el interés de los científicos por utilizar las células dendríticas (DC) como inmunógenos. Estas células procesadoras de antígenos profesionales sufren un proceso de activación inducido por patrones moleculares asociados a patógenos o por moléculas que se expresan o aumentan su expresión durante la inflamación, como son el CD40L y ciertas citocinas. Las DC activadas expresan MHC, moléculas de adhesión, moléculas co-estimuladoras, quimiocinas y citocinas, las cuales en la mayoría de los casos atraen y activan linfocitos T. Sin embargo, durante la patogenia de infecciones crónicas, como la producida por el virus de la hepatitis C, el contacto de las células infectadas con las DC estimula en estas últimas la producción de quimiocinas que atraen la migración de linfocitos T reguladores. En paralelo, la proteína core de este virus induce la producción de IL-10 en leucocitos. Estos datos son confirmados con el hallazgo del aumento en sangre periférica y a nivel intrahepático del número de LT reguladores (Treg) CD4+CD25+Foxp3+ en pacientes que presentan una infección crónica por el VHC.

La producción de citocinas inmunosupresoras como la IL-10 podría contribuir en gran medida a la progresión del cáncer y de otras enfermedades infecciosas. La IL-10 es una citocina pleiotrópica tradicionalmente considerada como inmunosupresora y anti-inflamatoria, que ejerce su función inhibiendo la activación y funcionalidad de macrófagos y DC. En la infección por el VHC, la IL-10 es producida por linfocitos T CD4+ y CD8+ activados, linfocitos Treg y DC. Juan José Lasarte muestra en su presentación cómo en su grupo de investigación han sintetizado péptidos que tienen la capacidad de unirse a IL-10 con el fin de restaurar las funciones de las DC y concomitantemente inducir una respuesta inmune antiviral eficiente. De todos los péptidos sintetizados usando una biblioteca de péptidos expresados en fagos, fueron seleccionados 2 de unión a IL-10 (P9 y P13). La unión de los péptidos con la IL-10 se demostró mediante un análisis de resonancia de plasmones superficiales. La proteína core del VHC induce la producción de IL-10 en monocitos y de esta manera inhibe las propiedades funcionales de las células dendríticas plasmocitoides (pDC) y mieloides (mDC). Los experimentos realizados con DC de sangre periférica tratadas con la proteína core del VHC evidencian que los péptidos inhibidores de la IL-10 restauran la producción de citocinas en estas células. En DC activadas, los péptidos inhibidores de la IL-10 inducen una inhibición endógena de esta citocina y de esta manera aumentan las propiedades inmunoestimuladoras de las DC.

Este grupo también ha sintetizado un péptido inhibidor de TGF- β 1 y TGF- β 2 y un péptido de unión a FOXP3. El péptido inhibidor de TGF- β 1 y TGF- β 2, también conocido como P17, es

capaz de inhibir la actividad *in vitro* e *in vivo* de los linfocitos Treg y de esta manera aumentar la eficacia de la vacunación y disminuir la tolerancia contra patógenos o células tumorales.

El péptido de unión a FOXP3, llamado P60, entra en la célula, donde inhibe la translocación al núcleo de FOXP3, disminuyendo su habilidad para suprimir la función de los factores de transcripción NF- κ B y NFAT. De esta manera P60 inhibe la función de los linfocitos Treg y podría convertirse también en una estrategia para aumentar el efecto de las terapias antivirales y antitumorales.

«Control of immune response by cell surface signaling molecules». Lieping Chen

La conferencia de clausura del congreso, a cargo del Dr. Lieping Chen, versó sobre el control de la respuesta inmune y su modulación. Esta modulación viene determinada por una serie de moléculas coestimuladoras y coinhibidoras en todas las poblaciones celulares: linfocitos T $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$, linfocitos B, mastocitos, células de la serie mieloide, células NK y NKT. Estas moléculas se encargan de la modulación de la activación o inhibición de dichas poblaciones celulares en la respuesta inmunitaria. La conferencia plenaria del doctor Lieping Chen, que clausuró el XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Inmunología el 11 de junio de 2011, se centró en experimentos realizados con dos receptores de membrana, B7.H2 y B7.H1, presentes en células presentadoras de antígeno.

Las estrategias para la identificación de moléculas de superficie han variado con el tiempo: en la década de 1960 se utilizaban antígenos monoclonales que modulaban la respuesta linfóide. En 1990 se comenzaron a emplear herramientas de bioinformática y en la primera década del siglo XXI se desarrollaron métodos de monitorización de procesos y eventos moleculares en respuestas inmunes e inflamatorias *in vivo* e *in vitro*.

La identificación de receptores y de sus ligandos se ha llevado a cabo mediante clonaje y expresión de moléculas, inmunoprecipitación y microsecuenciación y el uso de *arrays* de receptores que incluyen más de 2.500 proteínas de membrana.

Una de las moléculas identificadas mediante esta estrategia, B7.H2, es un ligando de ICOS (inducible co-stimulator). La molécula ICOS es un coestimulador presente en linfocitos T que tiene una función semejante a CD28, el principal coactivador de linfocitos T. Esta molécula se ha identificado mediante el uso de *microarrays* y presenta una alta afinidad por ICOS y una menor afinidad por CD28 (coestimulador) y por CTLA4 (coinhibidor).

Abatacept, que es una inmunoglobulina conjugada con el dominio de unión de CTLA4 usada para bloquear la estimulación del sistema inmunitario por CD28, bloquea la unión entre B7.H2 y CD28. Esta CTLA4-Ig se ha utilizado en ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En cuanto a la intervención del sistema inmunitario en la destrucción de tumores, en el siglo XX se tenía la teoría de que una de las funciones del sistema inmunitario era la destrucción de los tumores y que, por tanto, una forma de combatir dichos tumores sería estimular al sistema inmunitario para que los detectase y los eliminase. En el siglo XXI, sin embargo, la perspectiva ha cambiado y se piensa que el

sistema inmunitario es tolerante a los tumores y que la forma de utilizarlo para combatirlos es modular el sistema inmunitario para evitar dicha tolerancia, y de este modo, que las células del sistema inmunitario reconozcan el tumor como extraño y lo ataquen.

Otro receptor de la familia de B7 (B7.H1) une moléculas de superficie como PD-1 (inhibidor). Por ello también se lo conoce como PD-L1. Los ratones deficientes en esta molécula son susceptibles al desarrollo de enfermedades autoinmunes, aunque no las desarrollan espontáneamente. Se cree que PD-L1 es un inhibidor de la inmunidad en tejidos periféricos. El ARN mensajero de esta molécula se expresa ubicuamente. Sin embargo, la proteína no. En experimentos se ha observado que el uso de tratamientos con un anticuerpo anti-PDL1 ayudan a estimular la destrucción de tumores, con resultados especialmente buenos en cáncer de pulmón de células pequeñas.

Anexo 1. Grupo de Trabajo del XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Inmunología

Javier A. Collado Miguens, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Cecilia Fernández Ponce, Antonio García Blesa, Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz, España

Ana Aguinaga Barrilero, Víctor M. García Martínez, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Ángel M. Cuesta Martínez, David Ordóñez del Valle, Elisa Cisneros Leralta, Manuela Moraru, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

Beatriz Sánchez Correa, Facultad de Veterinaria, Cáceres, España

Miriam Aguerri Moreno, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Beatriz Rodríguez Bayona, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Laura Martínez Martínez, Hospital Sant Pau, Barcelona, España

Marcos Iglesias Lozano, Jorge Postigo Fernández, Universidad de Cantabria, Cantabria, España

Silvia Fernández Álvarez, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

Itziar Otano Andrés, Universidad de Navarra, Navarra, España

Laura Espino Paisán, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Pilar Nozal Aranda, Hospital La Princesa, Madrid, España

Domingo Rojas Barros, Universidad de Granada, Granada, España

Francesc E. Borràs, Revista Inmunología, Barcelona, España