

Informe sobre el 16 Congreso Europeo de Inmunología/ 1ª Reunión Conjunta de las Sociedades Europeas Nacionales de Inmunología

M. del Val¹, Á. González-Fernández², N. Matamoros³, J.M. Rojo⁴

¹Unidad de Inmunología Viral. CSIC e Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ²Inmunología, Universidad de Vigo. Vigo (Pontevedra).

³Servicio de Inmunología. Hospital Son Dureta . Palma de Mallorca. ⁴ Departamento de Inmunología, CIB, CSIC.

THE 16TH EUROPEAN CONGRESS OF IMMUNOLOGY/1ST JOINT MEETING OF EUROPEAN NATIONAL SOCIETIES OF IMMUNOLOGY: A REPORT

Recibido: 20 Septiembre 2006

Aceptado: 25 Septiembre 2006

RESUMEN

En estos comentarios se analizan algunos aspectos organizativos y de contenido del 16 Congreso Europeo de Inmunología/ 1ª Reunión Conjunta de las Sociedades Europeas Nacionales de Inmunología, celebrado en París del 6 al 9 de Septiembre de 2006. En particular, se describe la evolución de la inmunología europea en la última década a partir de la comparación de las características y contenidos de este 16 Congreso con el 12 Congreso Europeo de Inmunología de 1994, y se resumen algunas aportaciones relevantes del congreso referidas a procesamiento y presentación de antígeno, señales activadoras intracelulares, subpoblaciones de células T reguladoras, inmunodeficiencias primarias, o el impacto del envejecimiento en el sistema inmune analizado en el simposio satélite sobre «Aging research in immunology: The impact of genomics».

PALABRAS CLAVE: Presentación antigénica / Inmunodeficiencia primaria / Señales linfocitarias / Células T reguladoras / Envejecimiento.

ABSTRACT

Some aspects concerning the organization and contents of the 16th European Congress of Immunology/1st Joint Meeting of European National Societies of Immunology held in Paris between the 6th and 9th of September are analyzed. Particularly, the evolution of European Immunology in recent years is dissected by comparing the numbers of participants and the topics raised in this congress with those of the 12th European Congress held in 1994. Furthermore, some relevant data on the contents of the Congress are reviewed concerning antigen processing and presentation, intracellular activation signals, regulatory T cell subpopulations, primary immunodeficiencies, or the satellite symposium on «Aging research in immunology: The impact of genomics».

KEY WORDS: Antigen presentation / Primary immunodeficiency / Lymphocyte signalling / Regulatory T cells / Aging.

INTRODUCCIÓN

El 16 Congreso Europeo de Inmunología se ha celebrado en París del 6 al 9 de septiembre de 2006. Los grandes congresos, y éste lo era, son foros que facilitan el contacto personal con temas y personas afines al propio trabajo, pero, sobre todo, son interesantes para actualizar conocimientos acerca de los temas emergentes de actualidad en los que no somos especialistas. Especialmente, en el caso de investigadores que comienzan, se pueden establecer contactos personales y relaciones de interés para futuras estancias o colaboraciones, decidir y planificar reuniones futuras de cara a solicitudes de proyectos conjuntos, y por supuesto, es una ventana para darse a conocer en el ámbito científico europeo. Estas ventajas tienen su contrapartida en las dificultades derivadas del número de los participantes, y de la simultaneidad de las sesiones inevitables para no prolongar el encuentro. Un compromiso que favorezca los aspectos positivos sobre los negativos era, pues, esencial para el éxito del congreso. Este Congreso era también novedoso en su formato, por cuanto se había propuesto como un «Joint Meeting» de distintas Sociedades Nacionales de Inmunología, incluyendo la Sociedad Española de Inmunología, que han participado en su organización a distintos niveles.

El nivel de los participantes en simposios y talleres, ha sido indudablemente muy alto. Lo mismo cabe decir en general de los «posters». En cierto modo, el Congreso ha sido víctima de su propio éxito, ya que uno de los principales problemas ha derivado de la participación masiva en el mismo, alcanzando una cifra de más de cuatro mil participantes. Esto, que sería un problema importante en cualquier caso, fue potenciado por la alta tasa de inscripción de última hora—hasta un tercio de los participantes— que ha producido graves problemas en simposios y talleres, al haberse calculado por la organización el tamaño de las salas con base en un número notablemente inferior de asistentes. El apretado programa (hasta 5 simposios o talleres simultáneos), el control estricto de los tiempos de exposición, han representado dificultades adicionales, de más difícil solución en el futuro. En contraste, el menor número de participantes, el interés por una temática común definida, y disponer de tiempo suficiente para discusiones y comentarios ha facilitado el éxito de simposios satélite como el celebrado sobre Inmunología Veterinaria, o el dedicado a envejecimiento (Aging research in immunology: the impact of genomics) que se glosa en detalle posteriormente.

La organización ha distribuido los simposios, talleres y «posters» de acuerdo con cuatro grandes líneas temáticas: Inmunidad Innata, Inmunidad Adaptativa, Enfermedades del Sistema Inmune, e Intervención Inmune. Los contenidos reflejan todos los temas de interés en la Inmunología actual.

Uno de los aspectos más llamativos es precisamente la irrupción de la Inmunidad Innata como un pilar esencial dentro de la Inmunología, hasta el punto de que entre los 60 talleres programados, los referidos a Inmunidad Innata (14) fueron más numerosos que los talleres sobre Inmunidad Adaptativa (13). Como término de referencia, hace doce años el 12 Congreso Europeo de Inmunología de Barcelona también programó 60 talleres, de los cuales aquellos referidos a Inmunidad Adaptativa (16) sobrepasaban claramente a aquellos con temas relacionados con Inmunidad Innata (10), mientras que los referidos a Enfermedades del Sistema Inmune no han sufrido variación (18 en ambos congresos), y aquellos sobre Intervención Inmune han pasado de 16 a 15. La aparición en el panorama inmunológico de temas como los «Pattern Recognition Receptors» (PRR) y sus mecanismos de señalización, o el extraordinario desarrollo de los estudios funcionales de células dendríticas explican en parte este cambio de tendencia. Cuantitativamente, también ha habido en estos años un notable crecimiento en el número de «posters» y comunicaciones orales, que fue de unos 2.200 en Barcelona, frente a los aproximadamente 3.400 registrados en París. En conjunto, estos cambios son un buen reflejo del desarrollo cualitativo y cuantitativo de la Inmunología en Europa en la última década. El volumen de información expuesta en el Congreso es, por lo tanto, ingente, y en consecuencia, los comentarios que siguen son necesariamente muy parciales.

CONFERENCIA INAUGURAL

El Premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 1996, el Prof. Dr. Rolf Zinkernagel, (Zurich) impartió la *conferencia inaugural*. Recordó que la respuesta inmunológica está encaminada a luchar contra los agentes patógenos. En este sentido, subrayó que las conclusiones extraídas de estudios con antígenos modelo y con haptenos, que representan más del 90% de los trabajos en inmunología, no siempre se pueden generalizar a las infecciones. Por ejemplo, señaló que, aunque se pueden encontrar anticuerpos que dan reacciones cruzadas frente a distintas cepas de virus cuando se analizan por ELISA, ello no implica que estos anticuerpos sean importantes en la protección frente a reinfección: el mismo hecho de la existencia de serotipos de muchos virus indica que para estos virus los anticuerpos crossreactivos no son biológicamente relevantes. Por lo tanto, la eficacia de su inducción o inclusión en vacunas sería discutible. Además, la existencia de serotipos de virus indica que los anticuerpos específicos de tipo, y no una fuerte respuesta innata, son los responsables de la eliminación de la infección por estos virus. Más aún, resaltó la importancia fundamental de los anticuerpos específicos de tipo en la protección del feto y neonato frente a infecciones

por virus citopáticos, que causan alto daño tisular: sorprendentemente, en la evolución de algunos mamíferos, incluido el ser humano, parecen haberse seleccionado en la línea germinal más anticuerpos frente a las infecciones muy citopáticas de la infancia que frente a otras poco citopáticas y que no son combatibles con anticuerpos, sino con una respuesta inmune celular específica.

Sobre las infecciones menos citopáticas y crónicas, con un componente importante de inmunopatología, como las causadas por los virus de la hepatitis B y C, o el virus del sida, resaltó que frente al primero de ellos existe una vacuna eficaz basada solo en anticuerpos probablemente porque es un virus con genoma DNA que no presenta una capacidad tan alta de generar variantes como los otros dos virus.

Inició además en un punto recurrente en sus charlas y publicaciones: existe memoria inmunológica, pero no todas las maneras de detectarla experimentalmente reflejan la capacidad de protección frente a una reinfección; específicamente, defiende la necesidad de la persistencia del antígeno o de la reexposición al patógeno para mantener una memoria protectora que, en los casos en que es eficaz, depende fundamentalmente de la presencia de un alto título de anticuerpos. En cambio, una memoria inmunológica no relevante para la protección frente a infecciones puede mantenerse en ausencia de antígeno.

PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA

En directa relación con la conferencia inaugural, en los *simposios y workshops sobre Procesamiento y Presentación Antigénicas*, se presentó el trabajo del grupo de Jacques Neefjes (Ámsterdam), implicando a la transferencia de péptidos antigénicos desde una célula infectada a su vecina a través de las conexiones intercelulares o «gap junctions» en la presentación antigénica cruzada por MHC de clase I, es decir, por células distintas de las originalmente infectadas. Este fenómeno se añade a otras posibles vías de presentación cruzada por células presentadoras profesionales que inician la respuesta de linfocitos T citotóxicos CD8⁺ específicos, como la fagocitosis de cuerpos apoptóticos o el transporte retrógrado mediado por chaperonas. El mismo grupo presentó datos de que la interacción entre MHC de clase II y la chaperona DM, que lleva a la optimización de la carga peptídica de la primera, ocurre en las vesículas interiores de los cuerpos multivesiculares, aunque ambas moléculas también se localicen en sus membranas externas. Gabi Niedermann, de Friburgo, presentó evidencia con ratones genéticamente deficientes de que la aminopeptidasa de retículo endoplásmico ERAAP, que recorta los péptidos antigénicos, no es imprescindible en la respuesta a infecciones, aunque sí en la presentación cruzada de antígenos modelo particulados. El grupo de Peter

van Endert, de París, presentó una nueva aminopeptidasa asociada a MHC de clase I, IRAP, que se localiza en endosomas. Sus trabajos con ratones genéticamente deficientes la implican en presentación cruzada de antígenos modelo. Miguel Marcilla, del grupo de José Antonio López de Castro en Madrid, presentó evidencia de que el procesamiento de las proteínas básicas y pequeñas, menores de 16 KDa, es mayoritariamente insensible a inhibidores del proteasoma, aunque la proteasa responsable no está identificada. Natalio Garbi, del grupo de Günter Hämmerling en Heidelberg, mostró que ERp57 es crítica para el complejo de carga de péptidos en MHC de clase I, y Marlene Bouvier, de Connecticut, analizó el papel dual de la tapasina en modular el repertorio de péptidos unidos a MHC de clase I. Uno de los autores (Margarita del Val) ilustró la multiplicidad de proteasas y de vías de procesamiento intracelular existentes, así como la variedad de péptidos naturales producidos en las células infectadas y presentados por MHC de clase I.

Ira Mellman, de New Haven, mostró la oligo-ubiquitinilación regulada de MHC de clase II en células dendríticas, que modula su tráfico intracelular. Colin Watts, de Edimburgo, presentó el equilibrio necesario entre un suficiente procesamiento de proteínas antigénicas por proteasas lisosomales, para generar péptidos antigénicos presentados por MHC de clase II, y la necesidad de que no haya procesamiento excesivo que pueda destruir los epítomos. Los ratones genéticamente deficientes en la endopeptidasa de arginina, AEP, tienen atenuada la autoinmunidad, sugiriendo que en ratones normales el procesamiento excesivo en timo del autoantígeno proteína básica de mielina lo destruye y evita la adecuada tolerización. Estos animales, según mostró Benedicte Manoury (París), tienen una presentación atenuada por MHC de clase II, así como una maduración inadecuada de las cathepsinas B, L y S lisosomales, lo que revela la importancia de estas 4 proteasas en el proceso. Sebastián Amigorena, de París, incidió en el equilibrio entre efecto beneficioso y destructivo del procesamiento, analizando el efecto dual del pH de los compartimentos endosomales ácidos sobre la eficacia de presentación antigénica cruzada por MHC de clase I en células dendríticas. El pH está regulado por la actividad complementaria de la NOX2 (llevada a su destino por Rab27a) y la v-ATPasa, que respectivamente consumen o suministran H⁺.

El conjunto de la investigación en respuesta inmune a enfermedades infecciosas y en los mecanismos de procesamiento y presentación de antígenos tiene su aplicación en el desarrollo de vacunas frente a patógenos humanos. Adrian Hill, de Oxford, presentó datos preclínicos y ensayos clínicos iniciales en curso con una prometedora vacuna frente a la tuberculosis que emplea con éxito el MVA, una variante atenuada del virus vaccinia.

SEÑALES INTRACELULARES EN INMUNIDAD ADAPTATIVA

Respecto a *señales intracelulares implicadas en la inmunidad adaptativa*, Michael Reth (Friburgo) expuso el receptor para antígeno de linfocitos B como modelo para estudiar el estricto control al que está sometido el disparo de señales celulares en linfocitos. Este control se ejerce, por un lado, por el estado inaccesible a la fosforilación de los ITAM del receptor por cinasas de la familia Src, y por otro por el estado inactivo y la localización de la tirosina cinasa Syk. La unión de ligandos al receptor rompe el equilibrio favoreciendo la fosforilación de ITAM, y esto permite la traslocación de Syk a la membrana y su estabilización en una conformación activa. El retorno a una situación de reposo está favorecido por diversas fosfatasa. Rose Zamoyska (Londres), ha empleado sistemas de bloqueo controlado de la expresión de Fyn y Lck para determinar la importancia de estas tirosina cinasas de la familia Src en distintas señales del TCR en linfocitos T maduros normales. Se observa así que Lck es esencial para la activación efectiva de PLC γ , PKC y la movilización de calcio –posiblemente porque favorece la fosforilación de Tyr136 del «Linker for Activation of T cells» (LAT) a la que se asocia PLC γ –, mientras que tanto Fyn como Lck pueden activar la vía de ERK/MAPK, aunque empleando mecanismos distintos. Francisco Sánchez-Madrid (Madrid), expuso, entre otros datos acerca de la polarización celular de los leucocitos, la función específica de Fyn en la reorientación del Centro Organizador de Microtúbulos (MTOC) de los linfocitos T en el curso de la formación de sinapsis inmunitarias inducidas por antígeno. Fyn, que se encuentra asociado al centrosoma en células en reposo, interviene, posiblemente de un modo dependiente de la activación de Vav1, en la reorganización de MTOC durante la activación por antígeno. Marie Malissen (Marsella) mostró cómo residuos citoplásmicos específicos de LAT regulan positivamente el desarrollo de linfocitos T y negativamente la homeostasis de los linfocitos T periféricos. Ratones «knock-in» para mutaciones de LAT Tyr136-Phe tienen parcialmente bloqueado el desarrollo de células T $\alpha\beta$, pero desarrollan espontáneamente un síndrome linfoproliferativo policlonal de células CD4⁺ con fenotipo Th2. Mutaciones de LAT Tyr175, 195 y 235 producen un efecto similar, aunque en este caso mediado por linfocitos T de linaje $\gamma\delta$ con fenotipo Th2. De acuerdo con Victor Horejsi (Praga) LAT se encuadra dentro de un grupo de proteínas adaptadoras de transmembrana (TRAPs) susceptibles de palmitoilación y, por tanto de integración en «balsas lipídicas». Todas ellas tienen una corta región extracelular, motivos de palmitoilación (CxxC, CxC), y dominios citoplásmicos con residuos de tirosina que son sustratos de las cinasas de la familia Src y Syk. LAT, LIME y TRIM son expresadas en

células T, NTAL/LAB por células B y células T activadas, y otras (PAG/Cbp y SIT) por subpoblaciones de T y B. Mientras LAT tiene una función positiva en la activación del TCR y FcR, NTAL/LAB regula negativamente las señales de FcR y BCR, y PAG/Cbp activa la tirosin cinasa Csk. Otros adaptadores de transmembrana, como TRIM, SIT, LAX, o las cadenas ζ (CD247) del complejo TCR y Fc ϵ RI γ tienen una estructura semejante a los anteriores, pero carecen de motivos de palmitoilación próximos al dominio transmembrana y, por tanto, son excluidos de las balsas lipídicas. Doreen Cantrell (Dundee) analizó el papel del diacilglicerol (DAG) generado por la activación de PLC γ en los linfocitos T, que permite la translocación a membrana y facilita la activación de otras moléculas con dominios ricos en cisteína (CRD) que incluyen las serin/treonina cinasas PKC y PKD. Tras mostrar cómo, tras la activación por antígeno, se forma un gradiente de DAG con altos niveles en la sinapsis inmune, su exposición se centró en la regulación funcional de PKD en linfocitos. PKD es activada por distintas isoformas de PKC, regula la activación de integrinas y NF- κ B, y ha sido implicada en la regulación de la cromatina y la transcripción génica, ya que promueve la fosforilación de las histona-deacilasas de clase II (HDCAs). En linfocitos en reposo PKD se encuentra en el citosol, pero se transloca transitoriamente a la sinapsis inmune durante la activación por antígeno, donde su actividad puede ser regulada por la GTPasa RhoA. Se ha comprobado que las diferencias en la localización celular de PKD tienen importantes consecuencias funcionales en las señales de pre-TCR.

MECANISMOS DE TOLERANCIA. LINFOCITOS T REGULADORES

La caracterización fenotípica y funcional de los *linfocitos T reguladores* (Treg) que intervienen en la *tolerancia* periférica, ha sido un tema de gran desarrollo en los últimos años por sus implicaciones en distintas patologías, desde las enfermedades infecciosas a la respuesta antitumoral, abordado en el Congreso desde diversas perspectivas. La generación de poblaciones Treg CD25⁺FoxP3⁺ en el timo establece un nexo de unión entre los mecanismos de tolerancia central y periférica. Bruno Kyewski (Heidelberg) expuso datos sobre el papel en tolerancia inmunológica de la expresión intratímica promiscua de autoantígenos característicos de tejidos periféricos, especialmente en células epiteliales de la médula (mTEC). Esta expresión interviene en mecanismos de delección tímica pero también en la generación de Treg CD25⁺FoxP3⁺. El análisis de ratones deficientes en AIRE («Autoimmune Regulator») muestra que la expresión promiscua de autoantígenos es dependiente de AIRE y de otros genes con función semejante, que actúan sobre «clusters» de genes

contiguos. Alexander Rudensky (Seattle) resumió los datos que llevaron a la identificación del factor de transcripción «forkhead» Foxp3 como el definidor y responsable de la diferenciación del linaje de Treg identificado inicialmente por la expresión de CD25. Foxp3 es expresado por una subpoblación T $\alpha\beta$ en el timo y la periferia en cuya ausencia se produce un síndrome autoinmune linfoproliferativo que no es debido a fallos en mecanismos de selección tímica o de la proliferación de linfocitos maduros. Entre otros modelos, el grupo de A. Rudensky ha empleado un modelo de ratones transgénicos que expresan GFP-Foxp3 para identificar los factores responsables del desarrollo de esta población, analizando exhaustivamente el papel de la IL-2.

Maria Grazia Roncarolo (Milán) se ha aproximado al problema de la expansión de las células Treg naturales (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) o adaptativas antígeno-específicas (principalmente Tr1 productoras de IL-10 y TGF- β) que es necesaria para la aplicación de Treg en terapéutica. En este sentido, aportó datos acerca de la utilidad de la combinación de células dendríticas específicas «tolerogénicas», junto con IL-10, Rapamicina, y ciertos anticuerpos anti-CD45RO/RB, especialmente en la inducción y expansión de células Tr1. Las aplicaciones de las células Treg fueron abordadas también, en el simposio sobre Inmunología de la Piel en relación con las respuestas a alérgenos (Cezmi Akdis, Davos) y en el simposio sobre Transplante (Kathryn Wood, Oxford).

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Durante el Congreso se dedicaron dos Simposiums y un «Workshop» al tema de las *Inmunodeficiencias Primarias*. En el «workshop» «Deficiencias del sistema inmune innato y de las células T», el grupo de L. Peltonen (Helsinki) sentó las bases moleculares del Síndrome PLOSL («Polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy»), describió mutaciones en los genes TYROBP (DAP12 o KARAP) y TREM. Estos genes forman parte de una importante vía de señalización de células dendríticas; mediante la utilización de «microarrays» se demuestra que mutaciones en DAP12/TREM2 provocan alteraciones funcionales en DC; se aportan datos que apoyan la influencia que algunas moléculas del sistema inmune tienen sobre el sistema nervioso central.

Se presentaron dos nuevas inmunodeficiencias primarias, G. Bohn (Hannover) describió 4 pacientes con albinismo, neutropenia e inmunodeficiencia combinada que asociaban una mutación homocigota en la región 3'-UTR de la proteína adaptadora MAPBPIP que controla la señalización final del complejo MP1-MAPK. D. Buck y L. Malivert (París) describieron «CERNUNNOS», un nuevo factor reparador de ADN imprescindible en los procesos de recombinación V(D)J y

cuyas mutaciones están presentes en cinco pacientes con linfopenia severa T/B, microcefalia, retraso en el crecimiento y una sensibilidad celular elevada a las radiaciones ionizantes.

A. Puel, del grupo de J.L. Casanova (París), presentó el estudio realizado con un número importante de pacientes afectados de distintas mutaciones en la vía de señalización de NF- κ B, e intentó relacionar las infecciones que sufren estos pacientes según el gen que está mutado.

La caracterización de un modelo murino portador de la mutación R229Q-RAG2 realizada por V. Marrella (Milán) podrá servir para conocer mejor la relación de estos genes con la inmunodeficiencia combinada severa T-B negativa y el Síndrome de Omenn T⁺B⁻. M. Irla (Grenoble), presentó un interesante trabajo en el que consigue corregir la ausencia de ZAP-70 en un modelo murino caracterizado por un bloqueo completo de linfocitos T en el estadio de timocitos dobles positivos; esta corrección se consigue transfiriendo *in vivo* un vector específico portador de ZAP-70 en el timo del ratón deficiente, lo que da como resultado la diferenciación estable de una población madura de timocitos TCR- α/β ⁺.

Por último, Y. Minegishi (Tokio), identificó una mutación homocigota en el gen TyK2, en un paciente diagnosticado de Síndrome de hiper IgE típico. Este gen codifica para una proteína fundamental y compartida por un número importante de vías de señalización de múltiples citocinas como, IFN tipo I, IL-6, IL-10 e IL-12: Todas estas vías presentan una deficiente actividad en el enfermo, dato que apoya la hipótesis de la relación causa-efecto entre esta mutación y el Síndrome de hiper IgE que presenta el paciente.

A lo largo de los dos Simposios patrocinados por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) se realizó una puesta al día, en primer lugar, de la relación entre las deficiencias de la inmunidad innata y la adaptativa y en segundo lugar, se expusieron los últimos avances obtenidos tanto en el diagnóstico molecular como en el estudio de la relación fenotipo-genotipo de los defectos genéticos del desarrollo de los linfocitos T y B.

J.L. Casanova (París), A.J. Thrasher (Londres) y G. de Sant Basile (París) respectivamente, fueron describiendo de forma minuciosa la genética de la respuesta inmune frente a la infección en un contexto de normalidad, apoyándose en los conocimientos obtenidos a partir de la descripción de inmunodeficiencias de la inmunidad innata; la visión del Síndrome de Wiskott-Aldrich, no sólo desde el punto de vista de la afectación del sistema inmune sino como una enfermedad que de forma amplia altera la regulación y circulación leucocitaria; por último se puso de relieve el papel que juegan en la defensa frente a procesos neoplásicos e infecciones virales tanto los gránulos líticos segregados por las células «Natural Killer» como por los linfocitos T citotóxicos.

La posible relación genética entre la deficiencia de IgA y la Inmunodeficiencia Variable Común, fue expuesta por Lennart Hammarström (Estocolmo); aunque estudios previos habían sugerido que algunos genes del SMH podrían estar asociados con la susceptibilidad a padecer ambas inmunodeficiencias, su localización exacta es aún tema de controversia; recientemente se ha sugerido que dos genes/regiones están involucrados y dependiendo del haplotipo del SMH presente, se localizarían en la región que codifica para Clase II o para Clase III.

Una de las inmunodeficiencias con mayor prevalencia es la Inmunodeficiencia Variable Común, cuya etiología ha permanecido desconocida hasta hace muy poco, en que se han descrito mutaciones en distintas moléculas importantes para el desarrollo B y que definen a un porcentaje pequeño pero creciente de esto enfermos. Bodo Grimbacher (Friburgo) presentó una extensa revisión sobre las mutaciones en CD19, ICOS, BAFFR y TACI que están presentes en distintos porcentajes de pacientes con IVC. Mutaciones en las moléculas que intervienen en la fase final del desarrollo de los linfocitos B y que dan lugar a las diferentes formas de Síndrome de hiper IgM, fueron descritos por Anne Durandy (París). Mutaciones en CD40, CD40L, NEMO, AID (citidín-deaminasa inducida por activación) y UNG (Uracil-N-glicosilasa) explican un 40 % de los Síndromes de hiper IgM. Estos hallazgos han permitido conocer en gran medida los mecanismos implicados en el cambio de clase de inmunoglobulinas y en la hipermutación somática.

Las características genotipo-fenotipo y su relación con los tratamientos aplicables, en el síndrome de Wiskott-Aldrich, la trombocitopenia ligada al X (X-LT) y la X-LT intermitente, fueron claramente expuestos por Luigi Notarangelo (Brescia), con especial mención a los resultados obtenidos con el trasplante de médula ósea.

Por último A. Fischer (París) definió los cuatro mecanismos básicos que explican la mayoría de deficiencias de la célula T: muerte prematura por acúmulo de metabolitos tóxicos (purinas), alteraciones en la señalización de la vía $\gamma\text{C}/\text{IL-7R}$, fallos en la recombinación V(D)J secundarios a mutaciones en Rag1 ó 2 y/o en la recombinación homóloga, y una señalización defectuosa en el TCR causada por alteraciones de las distintas subunidades de CD3 δ , ϵ , ζ o de la molécula CD45.

INMUNOSENESCENCIA

Previo al congreso de la ECI en París se celebró un simposio satélite sobre: «Aging research in immunology: The impact of genomics» durante los días 4 y 5 de septiembre, que reunió a numerosos investigadores abordándose los temas tanto de la genética de la longevidad, importancia de los telómeros,

así como el sistema inmune innato y adaptativo en el anciano, las vacunaciones y las intervenciones inmunológicas para prevenir o revertir el proceso de inmunosenescencia.

Se ha observado que en los ancianos existe un estado crónico de inflamación que puede ser consecuencia de los procesos de remodelación que tienen lugar para adaptarse a los agentes potencialmente dañinos, tanto internos como externos. Claudio Franceschi (Bologna) propone el concepto de «Inflamm-aging» para describir estos procesos. Entre los factores propuestos para la longevidad se incluyen no sólo la genética, sino también factores ambientales que podrían favorecer a aquellos más adaptados a vivir más. Se abordó la relación entre longitud de los telómeros y envejecimiento del sistema inmune, existiendo un acortamiento de los telómeros en la senectud. El Dr. R. Hodes (Bethesda) mostró que aunque la mayoría de las células somáticas no expresan telomerasa, los linfocitos pueden expresarla en determinados momentos y pueden prolongar su capacidad replicativa, lo que tiene mucha importancia para la respuesta inmune. Con estudios de ratones transgénicos portando el gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa humana (hTERT) mostró la regulación a que se vería sometida la telomerasa. El investigador postuló que el que la mayoría de los tumores humanos expresen la telomerasa podría deberse a una ausencia de supresión de su expresión. Se hizo especial hincapié en las importantes diferencias entre los modelos humanos y murinos en la expresión de la telomerasa, y el cuidado imprescindible al extrapolar los estudios en ambas especies.

En lo que se refiere al sistema inmune innato, J. Lord (Birmingham) encontró alterada la función de los neutrófilos, menor generación de superóxido, niveles bajos de dehidroepiandrosteronas (DHEA) y altos niveles de cortisol en el anciano, lo que les haría ser más susceptibles a las infecciones en situaciones de stress. Las células NK fueron analizadas por R. Solana (Córdoba) centrándose en las células iNKT («invariant natural killer T») en humanos. Sus resultados muestran una disminución de las células V α 24V β 11 iNKT en sangre periférica de los ancianos, y una menor capacidad proliferativa *in vitro* de estas células, que puede tener mucha importancia para la respuesta inmune de las personas de edad avanzada. Con respecto a las células dendríticas, V. Gupta (Irvine, USA) mostró que aunque las células dendríticas del anciano no tienen diferencias morfológicas ni fenotípicas con las de los jóvenes y muestran una similar capacidad proliferativa *in vitro*, tienen disminuida su capacidad fagocítica, así como su capacidad migratoria y producen mayores niveles de citocinas proinflamatorias tras activación con lipopolisacárido (LPS), lo que explicaría el alto nivel de inflamación asociado al envejecimiento. Hildegund Ertl (Filadelfia) utilizando como modelo el ratón, no encontró tampoco diferencias

fenotípicas entre jóvenes y viejos en la expresión de marcadores basalmente, ni tampoco tras infección con el virus de la gripe.

En cuanto al sistema inmune adaptativo, el simposio abordó el mantenimiento de la población de los linfocitos T. Dado que la generación de nuevas células T dependen del timo, la involución que sufre este órgano con la edad puede condicionar el menor número de células T vírgenes que se observan en el anciano. El Dr. Goronzy (Atlanta), mostró que, contrariamente a lo que se pensaba, no hay cambios importantes en los compartimentos de células T CD4⁺ vírgenes y de memoria entre los 25 y 65 años, pero que a partir de los 65 años, la disminución de T helper vírgenes es muy acusada, lo que impediría desarrollar buenas respuestas inmunes mediadas por los linfocitos T CD4⁺ a nuevos antígenos. P. Beverley (Newbury, UK) mostró un estudio sobre la homeostasis de linfocitos T en humanos, realizando estudios cinéticos en diversas poblaciones celulares, midiendo la incorporación de glucosa deuterada, y comparando sujetos jóvenes y viejos. El estudio pormenorizado mostró que existe una importante regulación y *turnover* celular y que aquellas células que más proliferan también mueren más, excepto en la población CD8⁺CD45RA⁺, donde no hay relación entre la proliferación y su tasa de muerte, lo que explicaría que esta población se incremente en los pacientes ancianos. Un análisis exhaustivo de los linfocitos T CD8⁺ por parte de Beatriz Grubeck-Loebenstein (Innsbruck), indicó que mientras que las células T CD8⁺ vírgenes en los ancianos tienen alteraciones con respecto a las de los jóvenes (en moléculas de adhesión, menor diversidad de reconocimiento y telómeros acortados), las células T CD8⁺ de memoria no estarían tan alteradas en relación a sus funciones (expresan *homing receptors*, secretan citocinas, muestran un repertorio policlonal y diversidad de especificidades), aunque su patrón de expresión génico mostraría datos de senescencia.

Lo más relevante y repetido en las charlas fue que durante el proceso de envejecimiento, se producen expansiones clonales de linfocitos CD8⁺, descritas tanto en humanos como en ratones viejos. El número total de linfocitos CD8⁺ suele ser normal, pero se expanden preferentemente algunos clones. El Dr. E.T. Clambey (Denver) mostró que estas expansiones clonales son heterogéneas (con células CD8⁺ tanto independientes como dependientes de antígeno), con un incremento del número de células CD8⁺CD28⁻, así como defectos intrínsecos de los linfocitos T. El Dr. Muraski (Filadelfia) encontró disminuidas las respuestas de los linfocitos T específicos, en su proliferación, capacidad de producción de IFN- γ y citotoxicidad. El Dr. Weng (Baltimore) analizó la expresión de genes comparando entre las células de memoria CD8⁺CD28⁺ y CD8⁺CD28⁻. Mostró que la IL-15 induce la pérdida de la expresión del CD28 en linfocitos

T CD8⁺CD28⁺, y sugiere un papel de esta interleucina en el incremento de las células CD8⁺CD28⁻ en los ancianos.

Una ponencia muy interesante de Graham Pawelec (Tübingen), utilizando tetrámeros de HLA, mostró que expansiones oligoclonales de linfocitos CD8⁺CD28⁻ dirigidos frente a citomegalovirus se incrementan con la edad. Estas células no funcionan adecuadamente e impedirían la expansión de otras poblaciones por ocupar espacio en los nichos inmunes. El mayor acúmulo de estas células dirigidas frente a citomegalovirus se ha asociado a una mayor mortalidad en pacientes ancianos. Con respecto a las respuestas humorales, se encuentran también alteradas en el anciano, con una disminución de los anticuerpos específicos tras realizar una vacunación. La Dra. Jonson (Denver, USA) mostró que la linfopoyesis de linfocitos B disminuye, aunque no se altera el número de linfocitos B, compensándose con un aumento en células B de memoria, linfocitos B1 y linfocitos B de la zona marginal.

En lo que se refiere a la respuesta a patógenos e inmunosenescencia, Victor Appay (Friburgo) hizo una analogía entre el deterioro del sistema inmune en la infección por HIV y los procesos de inmunosenescencia, ya que los pacientes infectados por HIV sufren cambios en sus compartimentos celulares que podrían simular una inmunosenescencia acelerada.

En modelos murinos, D.L. Woodland (Saranac Lake, USA) estudió la infección con virus de la gripe y parainfluenza y mostró unos datos muy interesantes de la redistribución diferencial de las células de memoria, distinguiendo entre las células con fenotipo de memoria central CD4⁺CD45RO⁺CCR7⁺ de las de memoria efectora CD4⁺CD45RO⁺CCR7⁻. Los ratones jóvenes eliminaron el virus antes que los viejos, gracias a un mayor número de células específicas CD8⁺ y a mayor actividad citotóxica.

La inmunidad protectora frente al neumococo se abordó por David Goldblatt (Londres), mostrando que los niños y ancianos son más susceptibles a sufrir infecciones por este patógeno. Los ancianos responden a la vacuna comercial que contiene polisacáridos capsulares de 23 serotipos del neumococo produciendo anticuerpos, pero hay dudas sobre su nivel de protección a desarrollar neumonías por este patógeno. La nueva vacuna conjugada (7 serotipos) ha mostrado ser muy eficaz en niños, pero en ancianos no parece inducir una respuesta mejor que la vacuna de polisacáridos, y su eficacia aún no ha sido estudiada en profundidad.

En la prevención de la inmunosenescencia, destacó la presentación de J. Nikolich-Zugich (Beaverton, Oregon, USA) sobre el papel de la dieta hipocalórica y la longevidad utilizando los monos como modelo animal. La restricción calórica ha mostrado en diversos modelos animales que

incrementan la longevidad y mejoran la calidad de vida. El estudio de la expresión de un gran número de genes comparando monos viejos-jóvenes y aquellos con restricción calórica continuada, dio como resultado que la restricción calórica continuada en el tiempo muestra un patrón génico más semejante al de los jóvenes. En conjunto, los datos muestran que diversos grupos están trabajando en conocer mejor y en cómo prevenir o atenuar la inmunosenescencia, especialmente en lo que se refiere a la baja protección que confieren las vacunas en esta población de edad avanzada.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo de los autores está financiado por el Plan Nacional de Investigación Científica (Ministerio de Educación y Ciencia), del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto

de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad y Consumo), REDIP (Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias), de la Comunidad de Madrid, de la «Consellería de Sanitat i Consum del Govern Balear», y de la «Xunta de Galicia».

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CORRESPONDENCE TO:

Jose Maria Rojo
Departamento de Inmunología
Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC
Ramiro de Maeztu, 9
28040 Madrid (España)
E-mail: jmrojo@cib.csic.es