

Alicante-Winter Immunology Symposium in Health)

Simposio Internacional de Inmunología y Salud

Compilado por **Jana Baranda**

Universidad CEU San Pablo

SESIÓN 1. Visión General de la Inmunidad Entrenada

Moderadora: *Paloma Riquelme*

Aventuras en la investigación del inmunometabolismo

Luke O'Neill

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

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

(Resumen: *Carlos de la Calle Fabregat*)

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

Shabaana Khader

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



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

(Resumen: Laura Miguel Berenguel)

Una breve historia de los lncRNA y la memoria inmune innata

Musa Mhlanga

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

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

(Resumen: Jana Baranda)

Inmunidad entrenada en aterosclerosis

Siroon Bekkering

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

(Resumen: Vicent Tur Planells)



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

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

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

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

(Resumen: Andrea Ferranti)

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

Carlos del Fresno

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

(Resumen: Carlos Sánchez Rodríguez)

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

Carlos Martín

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

(Resumen: Inmaculada Márquez Leiva)

Protección de vacunas adaptadas a omicron: más certezas que dudas

Eva Polverino

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



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

(Resumen: Sara Muñoz Martínez)

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

(Resumen: Dieke Van Dinther)

SESIÓN 3. Desarrollo y Regulación de las Células Inmunitarias Innatas

Moderadora: Carmen Cámara

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

Dietmar Zeiss

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

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

Steven Josefowicz

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



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

(Resumen: Ramón Juste Jordan)

Caracterización genética y epigenética de DC 10 tolerogénicas

Silvia Gregori

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

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

(Resumen: Gerard Godoy Tena)

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

David Sancho

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

(Resumen: Laura Hurtado Navarro)



SESIÓN 4. Objetivo y Visualización del Sistema Inmune Innato

Moderadora: *María González*

Apuntar a la inmunidad innata para tratar la enfermedad

Willem Mulder

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

(Resumen: *Ricardo Cuesta Martín*)

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

Zahi Fayad

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

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

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

(Resumen: *Alicia Jurado Orozco*)

Inmunidad entrenada en infecciones por micobacterias

Maziar Divangahi

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



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

(Resumen: Samuel Tanner Pasco)

Inmunidad entrenada: una memoria para la defensa innata del huésped

Mihai Netea

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

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

(Resumen: Sarai Araujo Aris)

SESIÓN CLAUSURA. Inmunidad Innata Y Salud

Moderador: Mihai Netea

Descubrimiento de receptores tipo Toll

Ruslan Medzhitov

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



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

(Resumen: Sergi Cantenys Molina)

Inmunidad innata en salud y enfermedad

Akiko Iwasaki

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

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

(Resumen: Marcos Berges Buxeda)

