



Immunology Club

El "Immunology Club de la SEI continúa su andadura y durante el primer semestre del año 2024 hemos contado con intervenciones muy interesantes de ponentes invitados



B CELLS AND HUMORAL IMMUNITY AFTER COVID-19 VACCINATION

Ponente invitado: **Dr. Juan Carlos Yam-Puc**

Enero 2024, XXVII sesión del *Immunology Club*

El Dr. Juan Carlos Yam-Puc es un investigador postdoctoral en la Unidad de Toxicología de la Universidad de Cambridge en el Reino Unido, interesado en el funcionamiento de las células B, cómo responden ante diferentes estímulos y circunstancias y cómo podemos usar este conocimiento en la mejora de vacunas y en el descubrimiento de nuevos tratamientos. Juan Carlos realizó sus estudios de pregrado y posgrado en México, como Químico Farmacéutico Biólogo de la Universidad Autónoma de Yucatán, posteriormente hizo una Maestría en Inmunología en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional (IPN) y un Doctorado en Biología Celular en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN bajo la tutoría del Dr. Leopoldo Flores-Romo. Al concluir sus estudios de posgrado, realizó una estancia postdoctoral en la Universidad de Birmingham en Reino Unido, estudiando los efectos de la señalización del receptor de células B (BCR) en la diferenciación de estas células, en el grupo del Profesor Kai-Michael Toellner. Finalmente, en 2021 se unió al grupo del Dr. James Thaventhiran en Cambridge, estudiando la respuesta a las vacunas contra Covid-19. El Dr Yam-Puc comentó dos artículos sobre células B en COVID-19 publicados en Nature Communications y Nature:

1. "Age-associated B cells predict impaired humoral immunity after COVID-19 vaccination in patients receiving immune checkpoint blockade".

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37369658/>

2. "N¹-methylnpseudouridylation of mRNA causes +1 ribosomal frameshifting".

<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06800-3>

En su presentación, Juan Carlos nos habló de las células B productoras de anticuerpos que pueden activarse mediante el reconocimiento de su antígeno específico (a través del receptor de células B. Existe una subpoblación de células B que se acumulan con la edad y se denominan **células B asociadas a la edad o ABCs**. Evaluando muestras de pacientes con inmunodeficiencias y pacientes con cáncer, Juan Carlos identificó a las ABCs como un biomarcador indicador de la respuesta ineficiente a la vacuna de Pfizer contra el Covid-19. Las ABCs expresan altos niveles del receptor Fc gamma IIB, el cual podría contribuir a esta respuesta ineficiente. Por otro lado, las vacunas de RNA (por ejemplo, las vacunas de Pfizer y Moderna para el Covid-19) incorporan ribonucleótidos *in vitro* que les proporcionan estabilidad, sin embargo, no se sabe cuál es el impacto de estas modificaciones en la traducción proteica, por ejemplo, en la fidelidad de la traducción. Los estudios del Dr. Yam-Puc describen que la metilpseudouridilación promueve un cambio en el marco de lectura, induciendo péptidos no relacionados a la vacuna, contra los cuales se desarrolla una respuesta inmune celular.





CÉLULAS T CD8+ DE MEMORIA RESIDENTES EN TEJIDOS (TRM)

Ponente invitado: **José Martínez Magdaleno**

Febrero 2024, XXVIII sesión del *Immunology Club*

José Martínez Magdaleno estudió Biología en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante y realizó el Máster en la Universidad de Barcelona bajo la dirección del Dr. Jorge Lloberas. En la actualidad, José es estudiante de doctorado en el laboratorio del Dr. Jens Stein en la Universidad de Friburgo, así que animamos a los más jóvenes de nuestra sociedad, y en particular al Grupo Joven GJSEI a participar en esta sesión. José está estudiando las células T CD8+ en tejido y ha publicado recientemente dos artículos en Science Immunology sobre el tema.

“Exocrine gland-resident memory CD8+ T cells use mechanosensing for tissue surveillance”. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38134242/>

“Microbial uptake in oral mucosa-draining lymph nodes leads to rapid release of cytotoxic CD8+ T cells lacking a gut-homing phenotype”. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35714202/>

En su presentación, José nos habló de las células T CD8+ de memoria residentes en tejidos (TRM) que

exploran de manera constitutiva las células estromales en su tejido de residencia para interceptar la propagación microbiana. Aunque las quimiocinas y los ligandos de integrina producidos en las barreras epiteliales son mediadores críticos de este proceso, su expresión constitutiva elevada en órganos no barrera podría llevar a un exceso de entrada de células inmunitarias.

Recientemente el laboratorio del Dr. Jens Stein descubrió que las TRM de las glándulas exocrinas están programadas para explorar el tejido de manera autónoma en ausencia de cualquier atrayente quimiotáctico o interacción con receptores de adhesión. Las señales que provocan este modo de movilidad no canónica y su relevancia para la vigilancia de órganos han permanecido desconocidas.

En este trabajo, José demuestra que la mecano-sensibilidad del confinamiento físico es suficiente para provocar la vigilancia homeostática de las células T en las glándulas exocrinas, y actúa como complemento a la migración mediada por quimio sensibilidad en órganos no inflamados.



AUTOANTICUERPO ANTI-NUCLEAR VALOSIN-CONTAINING PROTEIN-LIKE (NVL)

Ponente invitada: **Janire Perurena**

Abril 2024, XXIX sesión del *Immunology Club*

Janire Perurena estudió Biotecnología en la Universidad de Salamanca y posteriormente se formó como residente en Inmunología en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, donde es actualmente Facultativa Especialista en Inmunología.

Los intereses de investigación de Janire se han centrado en el estudio de autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes sistémicas, en especial en la esclerodermia sistémica, lo que la llevó a realizar una estancia en el grupo de investigación del profesor Neil McHugh



de la Universidad de Bath (Inglaterra). El descubrimiento de nuevos anticuerpos en esclerodermia sistémica es el tema principal de su tesis doctoral, dentro del programa de doctorado en Inmunología Avanzada de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

En su presentación, Janire nos habló del autoanticuerpo anti-nuclear valosin-containing protein-like (NVL) recientemente descrito en esclerodermia sistémica. Se ha detectado que este autoanticuerpo se asocia a calcinosis recalcitrante y neoplasia, definiendo un nuevo subgrupo de pacientes con esta patología que puede presentar manifestaciones clínicas muy diversas.

Por tanto, la detección de este autoanticuerpo potencialmente permitirá una mejor estratificación de los pacientes a la hora del diagnóstico y realizar un mejor seguimiento de este. Para la detección de este autoanticuerpo se ha adaptado la técnica de inmunoprecipitación de proteínas "gold-standard" mediante el desarrollo de una metodología nueva que no implica el uso de radioisótopos, facilitando así que se implemente en otros laboratorios.

"Anti-nuclear valosin-containing protein-like autoantibody is associated with calcinosis and higher risk of cancer in systemic sclerosis". <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37769243/>



A PARTIAL FORM OF INHERITED HUMAN USP18 DEFICIENCY UNDERLIES INFECTION AND INFLAMMATION

Ponente invitada: **Marta Martín-Fernández**

Mayo 2024, XXX sesión del Immunology Club

La Dra. **Marta Martín-Fernández** realizó su doctorado en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, sobre cánceres con metástasis óseas. Su objetivo era identificar marcadores óseos y microARN que se correlacionaran con la progresión de la enfermedad, con el fin de desarrollar mejores herramientas de diagnóstico para los cánceres con metástasis ósea. Posteriormente, durante su beca posdoctoral en el laboratorio de Dusan Bogunovic (JL Casanova) en el Monte Sinai de Nueva York, estudió a pacientes con afecciones autoinflamatorias genéticas poco frecuentes y participó en el descubrimiento de los primeros humanos con deficiencia de USP18. Gracias a este trabajo, se utilizó un fármaco aprobado por la FDA que se publicó en el NEJM. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940699>). También ha publicado sobre pacientes con deficiencia hereditaria de ISG15, donde definió el espectro clínico de este síndrome que incluye alteraciones dermatológicas (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402279>).

Actualmente está iniciando su propio laboratorio en el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III, para seguir estudiando pacientes con errores innatos de la inmunidad.

En su presentación, la Dra. Martín-Fernández nos habló de su publicación sobre una nueva forma de deficiencia parcial de USP18 titulado **"A partial form of inherited human USP18 deficiency underlies infection and inflammation"**. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35258551>

USP18 es un regulador negativo de la respuesta al IFN-I cuya deficiencia completa provoca la muerte perinatal debido a una inflamación incontrolada mediada por IFN-I. En su publicación, la Dra. Martín-Fernández describe la aparición de una mutación USP18 homocigota hipomórfica (p.I60N) en tres hermanos que presentaron una reacción adversa a la vacunación BCG con inflamación grave. Cuando los fibroblastos de los pacientes se estimularon con IFN-I fueron parcialmente refractarios a una estimulación secundaria de IFN, a diferencia de las células deficientes en USP18, lo que explica que la enfermedad sea significativamente más leve. Así pues, una regulación negativa insuficiente de la señalización de IFN-I por USP18-I60N subyace a la interferonopatía de tipo I, que limita la producción de IL-12 e IL-23 por las células mieloides, explicando la predisposición a enfermedades micobacterianas.





IMMUNITY: AN ATLAS OF CELLS IN THE HUMAN TONSIL

Ponente invitado: **Juan Nieto**

Junio 2024, XXXI primera sesión mixta del Immunology Club

El Dr. **Juan Nieto** cursó su doctorado en el departamento de Inmunología del Hospital de Sant Pau realizando investigaciones intensivas sobre enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario y cómo describir su complejidad. Se trasladó al Instituto de Oncología Vall d'Hebron para profundizar sobre los mecanismos que subyacen a las neoplasias hematológicas. Actualmente, trabaja en el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), donde utiliza la secuenciación unicelular para crear puentes productivos entre las ramas clínica e investigadora con el fin de ofrecer nuevos conocimientos sobre la relación entre enfermedad, inflamación e Inmunología.

El Dr. Nieto nos presentó un atlas completo de células de amígdalas humanas en el que se identifican 121 tipos y estados celulares mediante perfiles unicelulares multimodales. Este atlas aclarará las vías de diferenciación celular y los circuitos reguladores que define los estados celulares, proporcionando una referencia para la anotación de tipos de células inmunitarias y la caracterización de la plasticidad fenotípica en entornos patológicos como las neoplasias linfoides.

Este trabajo ha sido recientemente publicado en la revista **Immunity**: "An atlas of cells in the human tonsil". [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(24\)00031-1](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(24)00031-1)



IMMUNITY: AN ATLAS OF CELLS IN THE HUMAN TONSIL

Ponente invitado: **Rafael Fenutria**

Junio 2024, XXXI sesión del Immunology Club

Dr. **Rafael Fenutria** realizó su doctorado en el Hospital Clinic de Barcelona bajo la supervisión del Dr. Lozano, investigando el papel de CD5 como regulador de la activación linfóide y su implicación en el control de infecciones, cáncer o autoinmunidad.

Actualmente, Rafael trabaja en el laboratorio de Ana Fernández-Sesma en el Hospital Monte Sinai de Nueva York.

El Dr. Fenutria nos contó su trabajo pendiente de publicar, donde utiliza un sistema de histocultivo ex

vivo de amígdalas humanas para modelizar las primeras reacciones inmunitarias del huésped a la infección por Dengue (DENV) y a diferentes serotipos. Su estudio establece que el modelo humano de histocultivo amigdalario es un sistema adecuado para estudiar los eventos tempranos de la infección por DENV y las reacciones inmunitarias del huésped que determinan la progresión de la enfermedad y la eficacia de nuevas vacunas o medicamentos antivirales.

