

## **Reunión del Comité de la IUIS ( International Union Immunological Societies ) en Budapest ( Junio, 2005)**

En esta reunión se discutieron y aprobaron los nuevos hallazgos en Inmunodeficiencias Primarias (IDP). Previamente tuvo lugar una reunión de científicos y médicos que presentaron evidencias de los hallazgos en este campo. Asistieron más de 100 médicos y científicos de 21 países incluyendo EEUU, Europa, Japón, Irán, Australia y Brasil, además de los miembros del Comité de la IUIS.

Las IDP comentadas cubren un amplio rango de defectos, desde los defectos genéticos que llevan a enfermedades autoinmunes hasta los defectos moleculares causantes de enfermedades tan diversas como el déficit de IgA y la Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Los científicos han incluido nuevos genes descritos en las IDP, tanto aquellas de presentación rara como otras más frecuentes, así como de modelos animales “manipulados” para poder estudiar los efectos de cada uno de los déficits genéticos. Los estudios en animales inferiores en la evolución como la lamprea, han dado mucha información de cómo se ha desarrollado el sistema inmune y ayudaran a entender nuevos mecanismos inmunológicos que pueden “ir mal” y dar lugar a enfermedades.

Las sesiones científicas se dividieron según el tipo de defecto inmunológico, empezando por los defectos de la respuesta innata. Hay grandes avances en esta nueva área: los receptores TOLL-like y las señales asociadas, precisas para la activación de las moléculas NFkB, son esenciales para la activación celular. Esta activación da lugar a una respuesta inmediata frente a las infecciones, por lo tanto estas moléculas son objeto de nuevas áreas de investigación sobre nuevas enfermedades en el hombre.

Sí bien el campo de la terapia génica está todavía en sus inicios, se presentaron algunos resultados preliminares en la Enfermedad Granulomatosa Crónica. Dos adultos con esta enfermedad han recibido tratamiento con células precursoras hematopoyéticas a las que se han “añadido” copias corregidas del gen defectuoso. El control, casi un año post-tratamiento, muestra un número mayor de neutrófilos con actividad oxidativa normal que en el estudio previo y han sido capaces de eliminar las infecciones crónicas que presentaban. Sin embargo, y debido a los informes sobre reacciones adversas en la terapia génica en pacientes con IDCG, es preciso un control exhaustivo de los mismos

y queda todavía mucho trabajo por hacer para conseguir tratamientos efectivos y seguros con esta nueva terapia.

Se dio nueva información sobre los mecanismos de regulación de las células en la respuesta inmunológica. Mientras que el sistema inmunológico debe ser “activado” para poder actuar, al mismo tiempo debe ser controlado para evitar respuestas inadecuadas, como las enfermedades autoinmunes o una proliferación excesiva, como puede ocurrir en algunas inmunodeficiencias.

Otra nueva área de investigación es sobre la movilidad de las células. Para desplazarse a los lugares donde deben actuar, todas las células han de ser flexibles y responder a las señales específicas. El tráfico celular depende de las estructuras moleculares (y por lo tanto de los genes que las inducen) necesarias para recibir las señales adecuadas, realizar los cambios estructurales para desplazar las células a través de los vasos sanguíneos y cambiar de forma para ayudar a la participación de otras células en la respuesta inmunológica. Los defectos en los genes que condicionan cualquiera de estas estructuras o de las señales movilizadoras, pueden dar lugar a una respuesta defectuosa y por lo tanto a enfermedad.

La última sesión se dedicó a la producción de anticuerpos (o gammaglobulinas) y empezó con los nuevos hallazgos en el desarrollo de las células B. Es de gran interés descubrir las causas de muchas ID de la producción de anticuerpos, para mejorar su tratamiento y manejo general de los pacientes con estas ID. Sabemos que para inducir a las células plasmáticas a producir grandes cantidades de anticuerpos para neutralizar los agentes patógenos hacen falta diversos factores con nombres como BLIMP-1, Bach 1 y 2, que se ha demostrado son necesarios en ratones y, posiblemente, sean defectuosos en algunos pacientes.

El reconocimiento de los gérmenes por las células B involucra complejos sistemas enzimáticos y factores de transcripción y señalización celular. Extrapolando los resultados obtenidos en ratones ya se han obtenido resultados interesantes en pacientes que no producen Ig's . Diversos laboratorios en distintas partes del mundo han hallado, de forma independiente, varios defectos en los genes responsables de la maduración de las células B en un porcentaje de pacientes con la forma más común de IDP, la Inmunodeficiencia Común Variable. Se han encontrado pacientes que tienen defectos funcionales en genes necesarios para el desarrollo de las células B, como son TACI y BAFF, y en otros faltan alguna de las moléculas de la membrana celular como es el CD19. Los defectos resultantes causan una gran variedad de manifestaciones clínicas de distinta presentación y gravedad, indicando que los defectos no son quizá los únicos responsables de la enfermedad y posiblemente, se

encuentren otros genes modificadores. Además, la mayoría de los investigadores, incluidos los más optimistas, creen que estos defectos serán solo un pequeño porcentaje de los múltiples genes involucrados en las distintas formas de IDP de la producción de anticuerpos. Quizá haya tantas categorías de defectos como se han descrito en la IDCG ¡!

En estas sesiones quedó clara la necesidad de continuar en la utilización de animales de experimentación para indicarnos donde y como se deben investigar los mecanismos de la respuesta innata (no-antígeno específica) y adaptativa (antígeno-específica) para encontrar nuevos genes responsables de estas enfermedades. El reto de aplicar los conocimientos obtenidos en los animales modificados al hombre, y las variaciones observadas en muchos pacientes, debido a las infecciones que sufren, continuará estimulando a los médicos e investigadores durante muchos años.

Como siempre, a pesar de los fantásticos alrededores de la ciudad, los delegados encontraron las sesiones demasiado interesantes para disfrutar de esta bella ciudad. Una visita rápida de los jardines en Buda, o al castillo nos dio una idea de esta maravillosa ciudad. Esperamos con ilusión la próxima reunión de ESID, INGID e IPOPI en Budapest el próximo año.

Esta reunión fue organizada por los Dr. L.Notarangelo y R.Geha con la Fundación Jeffrey Modell. Y agradecemos la generosa colaboración de: Baxter, Healthcare, Octapharma, Talecris, Biotherapeutics, ZLB Behring y la ayuda de Correlagen, el National Institute of Allergy and Infectious Disease, Nacional Institute of Child Health and Human Development y la NIH Office of Rare Diseases de los EEUU.

Dr. Helen CHAPEL y Jennifer PUCK