

Revisión

Inmunología: mucho por aprender

Isabel Cortegano Jimeno ^{1,*}

¹ Científica Titular ISCIII, Laboratorio de Inmunología; Profesora asociada Facultad de Medicina, UCM; Coordinadora GESEI (Grupo Embajadores de la Sociedad Española de Inmunología); icortegano@isciii.es; <https://orcid.org/0000-0002-6504-6347>

* Autor correspondencia: icortegano@isciii.es; <https://orcid.org/0000-0002-6504-6347>

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2023.8.2.379>

Resumen: El término inmunología, derivado del latín “immunitas”, aparece en algunos escritos griegos refiriéndose a aquellos individuos libres de padecer una enfermedad debido a que previamente ya la habían sufrido. Desde estas primeras observaciones hasta la fecha las investigaciones en esta área del conocimiento no han dejado de aportar nuevos hallazgos, siempre con el objetivo de conseguir entender la enfermedad para finalmente tratarla o prevenirla. En este momento nuevos conceptos como la inmunidad entrenada, la vacunología inversa o las células CAR-T junto con los avances tecnológicos se abren paso para continuar avanzando en el conocimiento del sistema inmunitario.

Palabras Clave: Respuesta Inmunitaria, Hematopoyesis, Vacunas.

Abstract: The word immunology, derived from the Latin "immunitas", appears in greek writings referencing individuals who are free from disease due to having previously suffered. Since these first observations research contributing to this area of knowledge has not ceased, new findings are helping to better understand future treatment and or prevention. Currently, new concepts like trained immunity reverse vaccinology or CAR-T cells alongside technological advances are proof of new ways to further our knowledge of the immune system.

Key words: Immune Response, Haematopoiesis, Vaccines.

1. Introducción

A medida que avanza la tecnología el conocimiento científico en general y el de las ciencias biomédicas en particular está experimentando grandes e importantes avances. Las novedosas técnicas de imagen, de computación, el *big data* y los algoritmos son las nuevas herramientas para la búsqueda de biomarcadores y el establecimiento de diagnósticos diferenciales que conducen a una medicina cada vez más personalizada cuyo objetivo es prevenir y/o tratar la enfermedad del paciente de forma más eficiente.

La inmunología es el área de la ciencia médica que estudia el sistema de defensa de nuestro organismo frente a los agentes patógenos o dañinos tanto internos como externos [1]. En principio, puede parecer algo simple de entender, pero si nos paramos a pensar y analizamos la cantidad de agentes patógenos o tóxicos que hay en nuestro entorno, los diferentes órganos a los que pueden afectar, las distintas rutas de entrada, etc, podemos darnos cuenta de que nuestras defensas conforman un complejo sistema muy bien organizado. De hecho, cuando el sistema inmunitario no funciona desemboca en patologías importantes como las enfermedades autoinmunes, las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, los procesos oncológicos o las infecciones graves [2].

2. Células y órganos

Nuestro sistema inmunitario está formado por un elevado número de tipos celulares que pueden encontrarse en diferentes localizaciones, en estado de activación o latencia y realizando unas funciones u otras según convenga en cada momento.

En el individuo adulto el sistema inmunitario se encuentra compuesto por dos órganos denominados primarios por ser el lugar donde se producen sus células, que son la médula ósea y el timo y por una serie de órganos secundarios donde principalmente actúan las células, como son el bazo y los ganglios linfáticos entre otros. Además, nos podemos encontrar con células del sistema inmunitario en otras localizaciones como las mucosas actuando como primera barrera de defensa frente a las infecciones. En cuanto a las células del sistema inmunitario la complejidad no ha hecho sino aumentar en los últimos años, describiéndose cada vez más subtipos celulares que se diferencian por marcadores específicos de membrana, por localización o por otras características. La clasificación más sencilla de las células inmunitarias las divide según en el tipo de respuesta que intervienen, así podemos hablar de células de la respuesta innata y células de la respuesta adaptativa.

La respuesta innata es aquella que se produce en primer lugar, es una respuesta rápida en la que intervienen células que carecen de receptores específicos pero que presentan otro tipo de moléculas de superficie de las que se tratará más adelante. En este grupo de células nos encontramos con los neutrófilos, los macrófagos, especializados en la fagocitosis y destrucción de los patógenos respectivamente y con las células asesinas naturales también conocidas como NK, del inglés "*Natural killer*", que son leucocitos que contienen en su interior enzimas que destruyen células infectadas o transformadas que representan un peligro para nuestra salud.

Por otro lado, para llevar a cabo la respuesta adaptativa contamos con otros dos tipos de leucocitos, los linfocitos B y los linfocitos T. Ambos tipos celulares presentan en sus membranas receptores específicos para el reconocimiento de los patógenos. Esta especificidad y diversidad de receptores se forma gracias a mecanismos de "corte y empalme" de fragmentos génicos (recombinación somática) que junto con otros fenómenos genéticos aumentan la diversidad, estimándose que podemos llegar a reconocer alrededor de 10^{11} antígenos diferentes. Los linfocitos B son las células responsables de la producción de los anticuerpos (moléculas específicas que se unen a los patógenos para eliminarlos) y los linfocitos T llevan a cabo la respuesta celular. La activación de los linfocitos vírgenes frente a un antígeno conduce a la producción de un elevado número de linfocitos efectores con la misma especificidad que actúan para eliminar al patógeno. En este proceso de forma simultánea también se genera una población de linfocitos de memoria con una larga vida que, en caso de un nuevo encuentro con el patógeno, son capaces de reaccionar con rapidez y eficacia, siendo este mecanismo la base de la vacunación [1, 2].

3. Pero... ¿dónde comienza todo?

En el proceso conocido como hematopoyesis o "creación de la sangre" las primeras células que se generan en el caso de los mamíferos a lo largo del desarrollo embrionario se localizan en los denominados islotes sanguíneos del saco vitelino extraembrionario [3]. Gracias a los estudios realizados durante décadas en el modelo de ratón sabemos que estas primeras células son progenitoras de los primeros eritrocitos y macrófagos, que emergen junto a progenitores de células endoteliales a partir de una célula denominada el hemangioblasto [4]. Se trata de células que aparecen a día 7 de gestación, días antes de establecerse la circulación sanguínea [5]. La segunda oleada de células hematopoyéticas a lo largo del desarrollo fetal se conoce como la onda de los progenitores eritromieloides (EMPs) y aparecen a día 8.5 de gestación en el embrión de ratón, dando lugar a células de los linajes eritroide y mielóide. Finalmente, se ha descrito una tercera onda, que comienza a día 9 y que se caracteriza por la aparición tanto en el entorno extra-embionario (saco vitalino) como en el intra-embionario (región denominada AGM, "Aorta, Gónadas y Mesonefro") de los denominados progenitores multilínea (MPPs) que darán lugar a los progenitores linfocitos y mielocitos definitivos. Estas dos últimas ondas emergen desde el endotelio hemogénico [6, 7]. Los últimos estudios publicados parecen demostrar que al final o simultáneamente a la tercera onda aparecen las células progenitoras de las LT-HSC, con capacidad de reconstituir todo el sistema hematopoyético y que se

localizan en la AGM a partir del día 10 de gestación [8]. Las células hematopoyéticas surgidas en estas tres ondas circulan por el torrente sanguíneo y se establecen en el hígado, hasta que alrededor del día 18 de gestación, las LT-HSC migran a la médula ósea. Estas células que finalmente llegan a la médula ósea son las que conservan la capacidad de reconstitución del sistema hematopoyético completo y son las que permanecen a lo largo de toda la vida del individuo. La contribución de las células que vienen del saco vitelino a la población de LT-HSC se encuentra actualmente en estudio, y será una de las cuestiones que se desvelen seguramente en los próximos años.

En los últimos años se han identificado otras localizaciones como posibles nichos de producción de células hematopoyéticas, como así demuestran los datos publicados en 2017 por el grupo de LeFrancis, donde el pulmón destaca como órgano fundamental en la biogénesis de las plaquetas [9]. En el caso del cerebro, una localización considerada inmuno-privilegiada por su incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria [10], los datos recientemente publicados muestran la presencia de nichos de células B que maduran en determinadas localizaciones del sistema nervioso [11-13].

4. Infancia y envejecimiento del Sistema Inmunitario

Una vez el individuo nace comienza un periodo importante para su sistema inmunitario, comienza la edad de aprender. Numerosos estudios avalan que la inmunidad varía a lo largo de nuestra vida, siendo la primera infancia un momento decisivo. Durante el periodo perinatal nuestro sistema inmunitario es todavía inmaduro y puede tener dificultades para enfrentarse a determinados patógenos [14]. Numerosos estudios muestran que la mayor mortalidad por infecciones en humanos tiene lugar antes de cumplir los cinco años de edad [15]. Estos trabajos destacan la importancia de los receptores DAMs y PAMPs en la inmunidad en la primera infancia. Estas moléculas son receptores para el daño celular (DAMs) y para el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) [16]. Los niños menores de dos meses tienen una respuesta innata polarizada hacia los tipos Th2 y Th17 y una baja respuesta antiviral de tipo IFN-1. Todo ello conduce a un patrón de citoquinas (proteínas del sistema inmunitario) que favorece la susceptibilidad a la infección. Por ejemplo, se conoce que una baja respuesta del tipo Th17 en neonatos a término favorece las infecciones por patógenos extracelulares como *Esterichia coli* y *Cándida spp* y que una respuesta Th1 disminuida aumenta la posibilidad de infecciones producidas por patógenos intracelulares como *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis* y virus del herpes [17].

En el otro extremo, nos encontramos con el envejecimiento, un proceso inevitable. Los avances conseguidos en la medicina y en la mejora de las condiciones de vida han hecho que hoy en día una gran parte de la población llegue a cumplir los 80 o 90 años; sin embargo, hay algo que de momento no se ha conseguido controlar y es el propio envejecimiento. Los estudios demográficos muestran que probablemente en los próximos años el número de personas mayores superará al de personas más jóvenes y, esto conducirá a un aumento de determinadas patologías que están asociadas a la edad. En el caso del sistema inmunitario para hablar de envejecimiento utilizamos el término inmunosenescencia, este fenómeno se sabe que conduce por ejemplo a la desregulación de la hematopoyesis, se produce una alteración en la capacidad funcional de la HSCs, aumentando el ratio entre las células mieloides y las linfoides [18]. Por otro lado, el envejecimiento está claramente asociado a un proceso de inflamación, que conduce a una alteración de la respuesta inmunitaria innata que modifica los procesos de maduración y activación de los linfocitos T y B [19].

Todos estos datos ponen de relieve la importancia del conocimiento de la ontogenia del sistema inmunitario durante la vida neonatal y también su estatus en la vejez, tanto para mejorar los tratamientos de las enfermedades infecciosas y otras, como para el desarrollo de estrategias de vacunación con mayor eficacia en estos dos periodos de la vida.

5. Tipos de respuesta inmunitaria: memoria e inmunidad entrenada

Como ya se ha mencionado anteriormente, existen dos tipos de respuesta inmunitaria según sus características: la respuesta inmunitaria innata y respuesta la inmunitaria adquirida. Durante décadas hemos definido a la respuesta innata como una respuesta rápida y poco específica y a la respuesta adaptativa como una respuesta más lenta pero específica. Las células que participan en cada una de

estas respuestas son diferentes, siendo la respuesta innata dirigida principalmente por células de origen mieloide y la respuesta adaptativa llevada a cabo por células de origen linfoide. En este contexto la respuesta adaptativa es la que ha llevado asociado el concepto de memoria, entendiéndose la memoria como la capacidad de estas células linfoides de generar una respuesta más rápida y eficaz a la hora de responder a un segundo encuentro con el patógeno para defender mejor al huésped. Esta segunda respuesta se basa en un mejor reconocimiento del patógeno por parte de los receptores específicos para las células T y B (TCR y BCR respectivamente).

En los últimos años se ha acuñado un nuevo término, el de “trained immunity” o inmunidad entrenada [20], que hace referencia a los cambios epigenéticos producidos tras el primer encuentro con el patógeno en las células mieloides y que afectan a la metilación de la cromatina, los cambios en las histonas y otros fenómenos que permanecen en las células mieloides y permiten mejorar la capacidad de respuesta de las mismas de una forma no necesariamente patógeno-dependiente. Por otro lado, es importante destacar la presencia de células linfoides de naturaleza pseudoinnata localizadas fundamentalmente en los denominados órganos barrera (mucosas, piel y otros), que suponen las primeras vías de entrada para muchos patógenos. La descripción de las células Nk invariantes (iNKs) que poseen una cadena alfa del receptor T capaz de reconocer CD1d, de las células T invariantes asociadas a las mucosas (MAIT) que se caracterizan por expresar un receptor T concreto y restrictivo que reconoce proteínas específicas presentes en la membrana de bacterias y hongos o de las células $\gamma\delta$ que junto con su receptor co-expresan receptores de tipo innato, pone cada vez más de manifiesto la interconexión entre ambos tipos de respuesta y células. En el caso de las células B nos encontramos con la población de células denominada B1 presente sobre todo en peritoneo y que presentan receptores TLRs capaces de reconocer estructuras conservadas en los patógenos, así como con la denominada población B1-rel con origen embrionario y con un estado de preactivación y capacidad de producir IL10 [21].

6. Nuevos actores

Otra de las novedades incorporadas en los últimos años en los estudios de la respuesta inmunitaria es la presencia de nuevos actores que hasta ahora no habían sido tenidos muy en cuenta. Este es el caso de los megacariocitos y las plaquetas. Los megacariocitos son las células precursoras de las plaquetas, que son los elementos formes más pequeños de la sangre, se contabilizan por millones en nuestro sistema circulatorio y juegan un papel fundamental en la coagulación sanguínea. Pero además de este papel fundamental ahora sabemos que tanto los megacariocitos como las plaquetas pueden tener una importante función en los procesos infecciosos [22, 23].

Los megacariocitos son células de gran tamaño que sufren endomitosis, división mitótica sin separación del citoplasma, lo que hace que contenga una gran cantidad de material genético en su interior. La generación de estas células está ligada a las primeras ondas de la hematopoyesis embrionaria, junto con la aparición de las células eritroides, en estrecho contacto con los primeros estadios de formación del hígado fetal a través de factores solubles como el VEGF [24] y siguiendo caminos de diferenciación diferentes a los descritos en el individuo adulto [25]. Además, se ha descrito la presencia de receptores TLRs en megacariocitos y plaquetas, lo que pone de manifiesto su importancia en la respuesta de tipo innato [26].

Otra de las líneas de investigación que está en desarrollo es el estudio de las vesículas extracelulares (EVs). Se ha demostrado que estas vesículas pueden estar jugando un papel esencial en la respuesta inmunitaria, siendo secretadas por diferentes tipos celulares. Estas EVs son inmunomediadores de la comunicación entre las células, portando ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y otras moléculas señalizadores. Por ejemplo, en el caso de los procesos tumorales se han encontrado importantes hallazgos que ponen de manifiesto que las EVs son cruciales para la comunicación entre las células tumorales y las células inmunitarias y estos datos hacen pensar en utilizar estas EVs como herramientas tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de los tumores [27].

7. Nuevas terapias basadas en la respuesta inmunitaria

Un mejor conocimiento del sistema inmunitario ha sido la base para el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de algunas enfermedades. Por ejemplo, la denominada terapia con células T o CAR-T es un tratamiento que consiste en extraer estas células del propio paciente, modificarlas en el laboratorio haciéndolas reactivas frente a las células del tumor, e infundirlas de nuevo en el paciente [28].

Con esta metodología se modifican los linfocitos T en el laboratorio, que comienzan a expresar en su membrana unos receptores denominados CAR o receptores quiméricos de antígeno. Estos receptores quiméricos están formados por cuatro componentes: un dominio extracelular que es la diana de unión al antígeno, una región bisagra, un dominio transmembrana y uno o más dominios intracelulares para la transducción de la señalización. Una vez que han sido modificados, estos nuevos linfocitos T se infunden en el paciente, proliferan y son capaces de reconocer y destruir a las células tumorales. Estos receptores están revolucionando los tratamientos para algunos tumores hematológicos, estando ya algunos de ellos aprobados para su uso en pacientes [29, 30].

Otro de los campos que están avanzando de forma importante es el diseño de nuevos anticuerpos con mayor afinidad y capacidad para el tratamiento de las enfermedades [31]. En la actualidad existen más de 100 estrategias terapéuticas basadas en anticuerpos y, probablemente, en los próximos años asistiremos a un aumento considerable de este tipo de anticuerpos. Uno de los ejemplos más conocidos es el anticuerpo frente al virus respiratorio sincitial que ya se utiliza para niños prematuros o con otros problemas asociados en los que la infección por este virus respiratorio puede ser letal [32]. En el caso del cáncer se ha aprobado recientemente el uso de los denominados anticuerpos biespecíficos que con un sistema similar al de las células CAR-T llegan al tumor y activan a las células T, que a su vez interacciona con las células tumorales para destruirlas [33, 34].

8. Memoria inmunitaria: Vacunas

El mecanismo por el cual las vacunas funcionan es la memoria inmunitaria, esa capacidad del sistema inmunitario para reconocer un antígeno con el que previamente ya se ha encontrado y de desarrollar una respuesta rápida y eficaz frente a él. Ya sabíamos que la vacunación es la medida más eficaz en salud pública para la prevención y el control de las enfermedades infecciosas, pero desde 2020 ha quedado patente que la investigación en este campo es fundamental y, de hecho, se han producido avances muy importantes. La pandemia ha puesto en evidencia la necesidad de generación de nuevas vacunas, más eficientes, que se produzcan más rápidamente y que sus condiciones de almacenamiento y dispensación puedan llegar al máximo número de personas posibles en cualquier lugar del mundo. Las vacunas basadas en ARNm han llegado para quedarse, sin duda a día de hoy representan una alternativa importante a las vacunas tradicionales debido a su elevada eficacia, rápido desarrollo, su bajo coste y facilidad de administración [35].

Otro término a tener en cuenta es el de vacunología reversa, se denomina así a la estrategia *in silico* para estudiar las características de los patógenos con el objetivo de identificar los antígenos que puedan ser los mejores candidatos vacunales. Una vez conocida la secuencia del genoma del patógeno las herramientas informáticas son capaces de predecir las proteínas que lo componen y en base a su localización subcelular, su adherencia, homología con proteínas humanas para evitar problemas de autoinmunidad, presencia de hélices transmembranales, antigeneicidad (presencia de epítomos reconocibles por células B y T) y similitud con otras proteínas entre otras [36-38].

Y no solo es importante el método utilizado para la generación de las vacunas, también lo es la vía de administración y por ello la denominada inmunidad de las mucosas va a tener un papel cada vez más relevante en el diseño de algunas de las futuras vacunas. Cuanto mejor conocimiento tengamos de las células inmunitarias presentes en estas localizaciones, los receptores que expresan y cómo funcionan mejores serán los diseños de fármacos para las enfermedades.

No hay que dejar de resaltar de nuevo el apoyo fundamental del avance de la tecnología. Las nuevas -ómicas: la secuenciación, la bioinformática son pilares fundamentales que aportan nuevos enfoques para el desarrollo de futuros tratamientos. La Citometría de flujo convencional y la novedosa citometría de flujo espectral, sin lugar a dudas serán fundamentales para la descripción de

nuevas subpoblaciones de células del sistema inmunitario lo que nos dará más información aportando nuevos enfoques a este sistema tan complejo.

En conclusión, la inmunología sigue siendo un área de conocimiento muy viva y en continua expansión donde se van añadiendo nuevos conceptos que nos ayudan a entender mejor cómo funciona la respuesta inmunitaria. Pero, a pesar de todos estos avances, a día de hoy, todavía nos queda mucho por aprender.

Conflictos de Intereses: La autora no declara conflicto de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Abul K Abbas et al. Inmunología celular y molecular ISBN: 9788413822068. ELSEVIER 2022.
2. JR Reguero et al. Biología y Patología del Sistema Inmunitario. ISBN: 9788491104209. Panamericana 2022.
3. Palis J and Yoder MC. Yolk-sac hematopoiesis: the first blood cells of mouse and man. *Exp. Hematol*, 2001; 29(8): 927-936.
4. Nishikawa S. Hemangioblast: an in vitro phantom. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2012; 1(4): 603-608.
5. Palis J, Robertson S, Kennady M, Wall C, Keller G. Development of erythroid and myeloid progenitors in the yolk sac and embryo proper of the mouse. *Development*. 1999; 126(22): 5073-5084.
6. Godin IE, Garcia-Porrero JA, Coutinho A, Dieterlen-Lièvre F, Marcos MA. Para-aortic splanchnopleura from early mouse embryos contains B1a cell progenitors. *Nature* 1993 ; 364:67-70.
7. Tober J, Yzaguirre AD, Piwarzyk E, Speck NA. Distinct temporal requirements for Runx1 in hematopoietic progenitors and stem cells. *Development*, 2013; 140(18): 3765-3776.
8. Ivanovs A, Rybtsov S, Welch L, Anderson RA, Turner ML, Medvinsky A. Highly potent human hematopoietic stem cells first emerge in the intraembryonic aorta-gonad-mesonephros region. *J Exp Med*. 2011; 208(12): 2417-2427.
9. LeFrancis E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayh DM, Thornton EE, Headlye MB, David T, Coughlin SR, Krummel MF, Leavitt AD, Passegué E, Looney MR. *Nature*, 2017; 544(7648): 105-109.
10. Szechtter R, London A, Schwartz M. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates. *Nat. Rev. Immunol*. 2013; 13: 206-218.
11. Wang Y, Chen D, Chao Huang DX, Xing R, He D, Xu H Early developing B cells undergo negative selection by nervous system-specific antigens in the meninges. *Immunity*. 2021; 54: 2784-2794.
12. Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, Schreiner B, Utz SG, Leung BP, Lelios I, Heppner FL, Kipnis J, Merkler D, Greter M, Becher B. High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging and disease. *Immunity*; 2018; 48(2): 380-395.
13. Brioschi S, Wang WL, Peng V, Wang M, Shchukina I, et al. Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders. *Science*, 2021; 373 408.
14. T. R. Kollmann, B. Kampmann, S. K. Mazmanian, A. Marchant and O. Levy: Perinatal life and early infancy is a period of enhanced susceptibility to pathogens due to the immaturity of immune responses (Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity* 2017; 46(3), 350-363.
15. PrabhuDas, M. et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat. Immunol*. 2011; 12:189-194.
16. Levy, O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat. Rev. Immunol*, 2007; 7:379-390.
17. Kollmann, T.R. et al. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity*, 2012; 37:771-783.
18. Broxmeyer HE, Liu Y, Kapur R, Orschell CM, Aljoufi A, Ropa JP, Trinh T, Burns S, Capitano ML. Fate of Hematopoiesis during Aging. What Do We Really know, and what are its Implications? *Stem Cell Reviews and Report*, 2020; 16(6): 1020-1048.
19. Marcello Pinti, Victor Appay, Judith Campisi, Daniela Frasca, Tamas Fülöp, Delphine Sauce, Anis Larbi, Birgit Weinberger, and Andrea Cossarizza. Aging of the immune system – focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol*, 2016, 46(10): 2286-2301.
20. Netea MG, Quintin J, van der Meer JWM. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 2011; 9:355-361.

21. De Andrés B, Prado C, Palacios B, Alía M, Jagtap S, Serrano N, Cortegano I, Marcos MA, Gaspar ML. Dynamics of the splenic innate-like CD19+CD45Rlo cell population from adult mice in homeostatic and activated conditions. *J Immunol*, 2012; 189(1): 2300-2308.
22. Loupenova M, Livada AC, Morrell CN. Platelet and megakaryocyte roles in innate and adaptative immunity. *Circ. Res.*, 2022; 130(2): 288-308.
23. Zhu A, Real F, Capron C, Rosenberg AR, Silvin A, Dunsmore G, Zhu J, Cottoignies-Callamarte A, Massé JM, Moine P, Bessis S, Godement M, Geri G, Chiche JD et al. Infection of lung megakaryocytes and platelets by SARS-CoV-2 anticipate fatal COVID-19. *Cell Mol Life Sci*, 2022; 79(7): 365.
24. Serrano N, Cortegano I, Ruiz C, Alía M, de Andrés B, Rejas MT, Marcos MAR, Gaspar ML. *Hepatology*, 2012; 56(5): 1934-1945.
25. Cortegano I, Serrano N, Ruiz C, Rodríguez M, Prado C, Alía M, Hidalgo A, Cano E, de Andrés B, Gaspar ML. *Haematologica*, 2019; 104(9): 1853-1865.
26. Dib PRB, Quirino-Teixeira AC, Merij LB, Pinheiro MBM, Rozini SV, Andrade FB, Hottz ED. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions. *J Leukoc Biol*, 2020; 108(4): 1157-1182.
27. Wang S, Sun J, Dastgheyb RM, Li Z. Tumor-derived extracellular vesicles modulate innate immune responses to affect tumor progression. *Front Immunol*, 2022; 13: 1045624.
28. Burgaleda-Alonso C. Visión actual de la terapia con células CAR-T. *RIECS*, 2022.7.1. ISSN: 2530-2787.
29. Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013; 10:267-76.
30. Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov* 2013; 3:388-98.
31. Carter PJ, Raipal A. Designing antibodies as therapeutics. *Cell*, 2022; 185(15): 2789-2805.
32. Wu, H., Pfarr, D.S., Johnson, S., Brewah, Y.A., Woods, R.M., Patel, N.K., White, W.I., Young, J.F., and Kiener, P.A. Development of motavizumab, an ultra-potent antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in the upper and lower respiratory tract. *J. Mol. Biol*, 2007; 368: 652-665.
33. Velasquez MP, Bonifant CL, Gottschalk S. Redirecting T cells to haematological malignancies with bispecific antibodies. *Blood*, 2018; 131:30-38.
34. Martínez-Sabadell A, Morancho B, Rius Ruiz I, Román Alonso M, et al. The target antigen determines the mechanism of acquired resistance to T-cell based therapies. *Cell Reports*, 2022; 41:11430.
35. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines-a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*, 2018; 17(4): 261-279.
36. De Gregorio E, Rappuoli R. From empiricism to rational design: A personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nat Rev Immunol*, 2014; 14(7): 505-14.
37. Loomis RJ, Johnson PR. Emerging vaccine technologies. *Vaccines*, 2015; 3(2): 429-47.
38. Finco O, Rappuoli R. Designing vaccines for the twenty-first century society. *Front Immunol*, 2014; 5(12): 1-6.



© 2023 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.