

iNuevo Contact!

Revista Médica de la Asociación Española de Microinmunoterapia

ISSN: DLB 18368-2014



En este número

- Editorial p.2
- La hotline de AEMI p.2
- El sistema inmune y la microbiota intestinal en la salud p.3
- El papel de la alimentación y los metabolitos microbianos en las enfermedades inflamatorias crónicas: ejemplo de la diabetes de tipo I p.5
- Disbiosis intestinal: el efecto que ejerce la microbiota a nivel orgánico y sistémico p.8
- “La microinmunoterapia, una terapia del día a día” p.11
- Actividades de la Asociación
 - Calendario de cursos y congresos p.13-14
 - Formación online e información para socios de AEMI p.15

Editorial

Apreciados compañeros de la microinmunoterapia,

En esta edición de la revista Nuevo Contact hemos querido retomar algunos de los temas que se trataron en el 1er Congreso Internacional de Microinmunoterapia, ICoMI, en torno al sistema inmunitario a nivel intestinal y la importancia del rol de la microbiota como un segundo cerebro en el organismo. Sin olvidar cómo las reacciones y/o desequilibrios inmunes inflamatorios a nivel intestinal pueden tener, también, un impacto en otros órganos. En este sentido, la Dra. Dolores de la Puerta nos habla del sistema inmune y la microbiota intestinal; la Dra. Eliana Mariño Merino nos explica el papel de la alimentación y los metabolitos microbianos en enfermedades inflamatorias crónicas como es el caso de la diabetes tipo I; el Dr. Markus Stark nos habla de la disbiosis intestinal y del efecto que ejerce la microbiota a nivel orgánico y sistémico. En este número también encontrarán una entrevista a la Dra. Josepa Rigau sobre su experiencia con la microinmunoterapia y la importancia de esta terapia y del sistema inmune en el día a día.

Por último, quisiera recordarles que AEMI celebra este año su décimo aniversario con una imagen renovada y nuevos retos y objetivos. Para ello, la asociación realizó en Barcelona el pasado 25 de noviembre un evento dónde se presentó la nueva imagen y los nuevos proyectos. En esta edición del Nuevo Contact ya pueden ver el nuevo logotipo de AEMI y, en 2018, se introducirán todos los cambios correspondientes a la nueva imagen y a la nueva línea de comunicación.

Informarles, por otro lado, que AEMI ha incrementado el número de formaciones de cara a 2018. Al final de este número encontrarán el calendario del primer semestre.

Les animo a que consulten, también, los nuevos horarios programados para 2018 de la plataforma de consulta médica, Hotline.

Saray Marín

Coordinadora de comunicación de la microinmunoterapia

LA HOTLINE DE AEMI (Tel. 93 100 36 37)

La Hotline es una herramienta que pone AEMI a disposición de los profesionales de la salud formados en microinmunoterapia para resolver sus dudas en la interpretación de las herramientas biológicas específicas de **microinmunoterapia y/o en el tratamiento**. El objetivo de la misma **no es la visita médica online**.



Los próximos días de Hotline 2018:

- 11 y 25 de enero
- 8 y 22 de febrero
- 8 y 22 de marzo

Horario de consulta: **17h a 19h**
Médico asesor: **Dra. Josepa Rigau**
Tel. 93 100 36 37

En el caso de que se precise información para poder responder adecuadamente a la consulta (análisis u otros datos) rogamos los envíen a consultas@aemi.es con una antelación mínima de 24h.

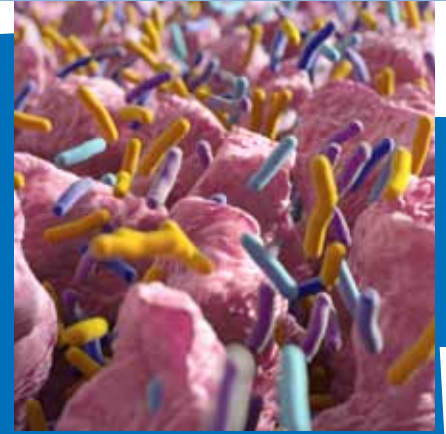


Fuera los días de consulta telefónica se seguirán atendiendo las consultas en el correo electrónico consultas@aemi.es.

El sistema inmune y la microbiota intestinal en la salud

Dra. Dolores de la Puerta (España)

La Dra. Dolores de la Puerta realizó una ponencia sobre este tema durante el 1er Congreso Internacional de Microinmunoterapia (ICoMI), en mayo 2017.



El sistema inmune a nivel intestinal

El intestino es con diferencia uno de los órganos más extensos de nuestro organismo y su importancia en el cuerpo no sólo se debe a su función digestiva, sino que posee además un rol mayor en el desarrollo y funcionalidad de nuestro sistema inmunitario. En particular, el sistema inmune asociado al intestino, al ser éste un órgano que se encuentra en contacto directo con los antígenos que proceden de la dieta, favorece el desarrollo de la función de tolerancia inmune, imprescindible para mantener la salud.

La mucosa intestinal no es una unidad aislada, forma parte de un conjunto de estructuras con una función inmunitaria común, conocido como tejido linfoide asociado a mucosas (MALT, del inglés *Mucosal Associated Lymphoid Tissue*). Dentro de este conjunto, se encuentra, por tanto, el tejido linfoide del sistema digestivo (GALT, del inglés *Gut associated lymphoid tissue*), pero también el tejido linfoide asociado al aparato bronquial (BALT, del inglés *Bronchial Associated Lymphoid Tissue*), al sistema oronasofaríngeo (NALT, del inglés *Nasopharynx Associated Lymphoid Tissue*), la mucosa del oído, la mucosa genitourinaria, vaginal, mamaria, etc.¹

La barrera intestinal está formada por una primera capa de epitelio, en contacto con el lumen, por debajo de la que se encuentra la lámina propia, que contiene una gran concentración de células inmunocompetentes. Precisamente, el intestino cuenta con diversas estructuras captadoras de antígeno, capaces de iniciar respuestas innatas y poner en marcha respuestas adaptativas, entre ellas:

- **Células dendríticas:** Emiten prolongaciones –o dendritas– a través del epitelio, lo que les permite captar los antígenos que se encuentran en el lumen intestinal. Son células presentadoras de antígeno especializadas, pudiendo activar células T y B en la lámina propia.
- **Células M de las placas de Peyer:** Son enterocitos especializados con capacidad para captar y procesar antígenos.
- **Células epiteliales y macrófagos residentes:** Contienen también receptores de antígeno (PPRs, del inglés *Pathogen-Recognition Receptors*) y pueden desencadenar señales que dirigen la producción de citoquinas, de sustancias antimicrobianas, de mucus, la proliferación de las células epiteliales, el mantenimiento de las uniones estrechas del epitelio (*tight junctions*), etc.²
- **Linfocitos intraepiteliales:** Son células con una gran capacidad inmunorreguladora y con actividad principalmente citotóxica.

La información recogida por estas estructuras es acumulada y/o procesada tanto por los linfocitos residentes como en los ganglios linfáticos mesentéricos, donde se producirá la proliferación clonal de linfocitos en distintos subtipos efectores y la diferenciación de las células B a células plasmáticas productoras de anticuerpo. Estas células podrán regresar a la mucosa intestinal, a través de la circulación sistémica, concretamente a la lámina propia, donde bajo la acción de ciertas citoquinas sintetizarán IgA³.

Las funciones de la microbiota intestinal

Otro de los elementos del tracto gastrointestinal que resulta importante destacar, pues presenta a su vez una función inmunitaria, es la microbiota intestinal. El ecosistema microbiano que se encuentra en nuestro intestino está compuesto tanto por bacterias simbióticas como por entidades potencialmente patógenas y se encuentra muy influenciado por la genética del huésped, la dieta o el uso de ciertos medicamentos, como los antibióticos⁴.

La microbiota ejerce distintas funciones en el huésped:

- **Función metabólica:** Tiene la capacidad de fermentar sustratos que no son directamente digeribles (ej. la fibra alimentaria), y sintetizar ácidos grasos de cadena corta (SCFAs, del inglés *Short Chain Fatty Acids*), vitaminas y aminoácidos esenciales.
- **Función nutritiva y trófica:** A expensas principalmente de la producción de los SFCAs (acetato, butirato y propionato). También favorece el equilibrio ácido-base⁵, por medio de la producción, entre otros, de sustancias como el amoníaco.
- **Función de barrera:** No sólo compite con los patógenos externos potencialmente dañinos y sintetiza sustancias antimicrobianas, sino que puede favorecer la integridad epitelial y la permeabilidad intestinal.
- **Función de psiconeuromodulación:** Puede secretar neurotransmisores con una acción tanto a nivel local como sobre el sistema nervioso central.
- **Función de inmunomodulación:** Favorece la tolerancia antigénica y ejerce un efecto regulador sobre el sistema inmune, además de participar en su desarrollo y maduración⁶. Para ello, estimula la proliferación de células inmunitarias, la actividad fagocítica de los macrófagos, induce la producción de citoquinas, equilibra las respuestas Th1/Th2, estimula la síntesis de anticuerpos (especialmente IgA, que se comporta como un tapiz antiséptico de las mucosas, impidiendo la adherencia de patógenos), etc.

La importancia de la flora intestinal se ha comprobado en varias ocasiones en los últimos años, principalmente en estudios realizados en animales libres de gérmenes (*germ-free*). Por ejemplo, se ha visto que estos modelos experimentales presentan déficits o alteraciones en la puesta en marcha de respuestas inmunitarias y una menor tolerancia oral a los antígenos ingeridos a través de la dieta⁷. En las mucosas, sus folículos linfoides son de menor tamaño y presentan una escasez de linfocitos intraepiteliales. A nivel sistémico, sus ganglios linfáticos son de menor

tamaño y menores los niveles de inmunoglobulinas circulantes. Estos déficits se normalizan tras la colonización microbiana⁸.

Conclusión

En resumen, los nuevos avances en inmunología clínica y biomedicina nos señalan de manera evidente lo esencial que es entender cómo funciona y se regula el sistema inmunitario a nivel de las mucosas, pues defectos en su regulación se relacionan con un gran número de enfermedades crónicas e inflamatorias. Al mismo tiempo, la composición y diversidad de la microbiota intestinal ha demostrado ser crítica en el desarrollo y funcionalidad de nuestro sistema de defensa, lo que sugiere que para garantizar una buena salud hay que cuidar también de nuestra flora comensal.

Bibliografía

1. Santaolalla, R., Fukata, M. & Abreu, M. Innate immunity in the small intestine. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 27, 125–131 (2011).
2. Peterson, L. W. & Artis, D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.* 14, 141–153 (2014).
3. Ramiro-Puig, E., Pérez-Cano, F. J., Castellote, C., Franch, A. & Castell, M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 100, (Editorial Garsi, 2004).
4. Petersen, C. & Round, J. L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell. Microbiol.* 16, 1024–1033 (2014).
5. Puddu, A., Sanguineti, R., Montecucco, F. & Viviani, G. L. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm.* 2014, Article ID:162021.
6. Ivanov, I. I. et al. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. *Cell* 139, 485–498 (2009).
7. Round, J. L. & Mazmanian, S. K. The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 313–323 (2009).
8. Gad, M., Pedersen, A. E., Kristensen, N. N. & Claesson, M. H. Demonstration of strong enterobacterial reactivity of CD4+CD25- T cells from conventional and germ-free mice which is counter-regulated by CD4+ CD25+ T cells. *Eur. J. Immunol.* 34, 695–704 (2004).

Otros recursos:

Encontrará la conferencia de la Dra. Dolores de la Puerta a través del siguiente enlace: <http://icomi2017.org/plenary-sessions/>. También puede consultar la entrevista que le realizó la plataforma de ICoMI TV durante el evento accediendo a: <http://icomi2017.org/icomi-tv/>.

El papel de la alimentación y los metabolitos microbianos en las enfermedades inflamatorias crónicas: ejemplo de la diabetes de tipo I



Pra. Eliana Mariño Merino (Australia)

Artículo basado en la ponencia de la Pra. Eliana Mariño Merino realizada durante el 1er Congreso Internacional de Microimmunoterapia (ICoMI), en mayo 2017.

Diabetes tipo I, una enfermedad autoinmune

La diabetes tipo 1 (T1D) es una enfermedad autoinmune, que aparece como consecuencia de la destrucción, por parte del sistema inmune, de las células β pancreáticas productoras de insulina. Las alteraciones en la producción de insulina impiden la correcta regulación del azúcar en sangre, lo que a su vez conlleva múltiples complicaciones a nivel orgánico.

Es importante resaltar que su incidencia ha aumentado enormemente en los últimos años, especialmente en los países occidentales. Cada vez existen mayores evidencias de una etiología multifactorial de la enfermedad, con una fuerte base genética -y epigenética-, pero en la que influyen factores medioambientales y hormonales, un elemento común a otras enfermedades crónicas e inflamatorias.

A nivel molecular, múltiples genes se han relacionado con una mayor o menor susceptibilidad a la enfermedad. Por ejemplo, se ha visto que en la T1D existen determinados haplotipos HLA (del inglés, *Human leukocyte antigen*) con una mayor predisposición al reconocimiento de autoantígenos concretos. Estos antígenos son presentados a células TCD4+, en el timo y también a nivel periférico en los islotes pancreáticos y ganglios linfáticos regionales, que a su vez activan las células TCD8+ citotóxicas. El ataque autorreactivo mediado por los linfocitos TCD8+ sobre las células β pancreáticas es el principal mecanismo etiopatogénico de la T1D¹. Una menor funcionalidad de las células T reguladoras también se ha relacionado con el ataque autoinmune. Esta podría venir influenciada por los niveles de expresión de ciertas citoquinas, tales como

la IL-2 o la IL-10, así como de moléculas coestimuladoras y receptores tales como el CD25, el CTLA-4 o el CCR5¹.

Por otro lado, cabe destacar que la transferencia materna y la colonización temprana del tracto gastrointestinal, el abuso de antibióticos y otros medicamentos, las infecciones, el estrés, la higiene, la edad, etc. son otros de los factores que cada vez más se relacionan con el desarrollo de enfermedades como la T1D.

Otro de los que se habla recurrentemente es la dieta. De hecho, es curioso constatar que en países o territorios con hábitos alimentarios muy diferentes, pese a estar cercanos geográficamente, las incidencias de la T1D son variables. Mayor es la variabilidad, además, cuando se comparan regiones en las que la dieta se basa principalmente en alimentos procesados (i.e con elevado contenido en sal, edulcorantes artificiales, etc.) y ricos en grasas, con aquellas que incluyen alimentos de mejor calidad y mayor ingesta de fibra².

Entender qué afecta y cómo al desarrollo de enfermedades como la T1D se ha convertido hoy en día en un reto mayor para investigadores y para la comunidad médica, que busca con impaciencia un elemento que vincule los distintos factores etiopatogénicos.

Los metabolitos microbianos regulan el sistema inmune

Analizando con detenimiento los factores implicados, no es sorprendente caer en la cuenta de que muchos de ellos afectan directa o indirectamente la composición de nuestra microbiota intestinal. Precisamente, cambios en

la composición de este peculiar microambiente, lo que se denomina disbiosis, se relacionan cada vez más con enfermedades como la obesidad, el síndrome metabólico, enfermedades del hígado, cáncer, etc³.

La flora intestinal es una comunidad dinámica, con un recambio rápido (aproximadamente de 24 horas) y su alimento principal es la fibra. La fibra, procedente principalmente de la dieta, y concretamente de vegetales y granos, tiene un efecto nutricional muy pobre para el cuerpo, pero puede ser fermentada por las bacterias intestinales, dando como resultado principal los denominados ácidos grasos de cadena corta (SCFAs, del inglés *Short Chain Fatty Acids*). Entre los representantes de este grupo se encuentran el acetato, el butirato y el propionato. A diferencia de la fibra, estos metabolitos pueden ser absorbidos por el epitelio gastrointestinal y pasar a través de la vena porta hacia el hígado, principal órgano del metabolismo. Allí pueden ejercer, entre otros⁴, un efecto sobre el sistema inmunitario⁵. De hecho, se ha descrito que los SCFAs pueden influir en la secreción de mucus gástrico, de anticuerpos IgA, de citoquinas y otras moléculas inmunomoduladoras, además de modular la activación de células T reguladoras (Treg), lo que favorece la tolerancia en el intestino^{2,3}. También son conocidos por sus efectos antiinflamatorios, mediados por receptores acoplados a proteínas G (GPCRs, del inglés *G protein-coupled receptors*), e incluso se ha descrito que podrían proteger al huésped frente a infecciones⁶. Los SCFAs influyen asimismo en el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal. Alteraciones en la barrera intestinal dejan vía libre al paso de antígenos de la dieta, así como al de microorganismos potencialmente patógenos, desde el lumen intestinal hacia los tejidos, dónde pueden activar células autorreactivas. La integridad de la mucosa intestinal tiene, así, un importante rol en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la TD1^{2,7}.

El efecto que ejercen los SCFAs en la T1D se analizó, por ejemplo, en un estudio realizado por Mariño E., *et al*, publicado este año. Los investigadores compararon, en un modelo experimental de ratón que desarrolla espontáneamente la diabetes, los ratones NOD (del inglés, *Non-Obese Diabetic*), el efecto de distintas dietas que, tras ser fermentadas por las bacterias intestinales, liberan grandes cantidades de SCFAs. Concretamente, vieron que al alimentar a estos animales con una dieta rica en acetato (HAMSA, del inglés *High-amylose maize starch - acetylated*), a las 20-25 semanas de edad aproximadamente hasta un 70% de la población estudiada estaba protegida frente a la diabetes (*diabetic - free*), respecto a un 30% de la población control (alimentada con NP - *Normal diet*). Por otro lado,

se observó hasta un 60% de protección en los animales que seguían una dieta rica en butirato (HAMSB, del inglés *High-amylose maize starch - butyrylated*). Las dos dietas combinadas conferían hasta un 90% de protección frente a la T1D, lo que sugiere que los dos metabolitos podrían actuar por vías moleculares distintas⁸.

En resumen, queda claro que perturbaciones en la ecología microbiana y una menor producción de SCFAs pueden influir sobre la permeabilidad intestinal y la señalización inmunitaria del huésped, rompiendo los fenómenos de tolerancia inmune y favoreciendo la inflamación y la aparición de diversas enfermedades.

¿A través de qué mecanismos moleculares los SCFAs modulan la respuesta del sistema inmunitario?

En el rompecabezas por intentar comprender a qué nivel de la respuesta inmunitaria actúan los SCFAs y cómo confieren protección frente a enfermedades crónicas como la T1D, son varios los mecanismos moleculares que se han propuesto.

En un estudio realizado por Wen L., *et al* en 2008 en el mismo modelo NOD de ratón, se observó que bloqueando la señalización mediada por MyD88 (del inglés, *Myeloid Differentiation primary response 88*), proteína adaptadora que activa la respuesta inflamatoria regulada por NFκB (del inglés, *Nuclear Factor-kappa B*), se protegía a los animales frente al desarrollo de la T1D⁹. Tras analizar la microbiota intestinal de estos ratones, se observó una mayor cantidad del género *Bacteroidetes*, sugiriendo así que la composición de la microbiota intestinal y los productos de su metabolismo podrían jugar un papel importante en la regulación de la señalización mediada por MyD88.

Distintos estudios revelan ya desde hace unos años la presencia de receptores específicos para los SCFAs. Estos receptores o “sensores moleculares”, principalmente GPR43 (FFA2), GPR41 (FFA3) y GPR109a, pertenecen a la familia de los GPCRs (del inglés, *G protein-coupled receptors*), que participan en el metabolismo energético⁴. Pueden encontrarse en distintos lugares, entre ellos en células epiteliales intestinales y en células del sistema inmune^{2,3}. Tras su activación en las células epiteliales, los GPCRs pueden activar el inflammasoma y favorecer la integridad de la barrera intestinal^{10,11} (Figura 1).

Asimismo, las últimas investigaciones revelan que los metabolitos microbianos, a través de mecanismos epigenéticos, ejercen a su vez un efecto en la expresión de ciertos

genes. Estos vendrían regulados por la activación o inhibición de las histonas acetil transferasas (HATs), y/o histonas deacetilasas (HDAC), implicadas en la acetilación de histonas, y por tanto reguladoras de la expresión génica y de la activación de factores de transcripción. Precisamente, se ha visto que el butirato puede mediar la inhibición de las HDAC y con ello regular la función de los macrófagos o promover la proliferación de las células Treg^{2,12,13}.

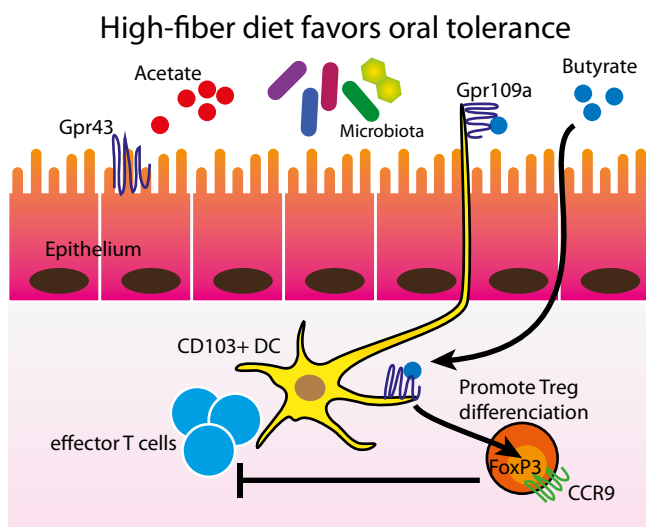


Figura 1 -Una dieta rica en fibras alimentarias puede favorecer la función de tolerancia a nivel intestinal. Imagen modificada y basada en el esquema del artículo siguiente: Tan J., McKenzie C., et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep.* 2016 Jun 21;15(12):2809-24.

Esto mismo quiso probar el grupo de Marino E., et al, analizando los niveles de acetilación de las histonas en el factor de transcripción FOXP3, implicado en la diferenciación de las células Treg. En efecto, pudieron observar que en los ratones con predisposición a sufrir diabetes que habían sido alimentados con la dieta HAMS B se incrementaban los niveles de acetilación de FOXP3, a diferencia de lo que ocurría con la dieta HAMS A⁸.

Conclusión

Resumiendo, hoy en día se sabe que la dieta tiene una gran influencia en el desarrollo y la progresión de enfermedades crónicas inflamatorias como la T1D. Los estudios actuales apuntan a que controlando el tipo de dieta se podría cambiar la composición de la microbiota intestinal, los niveles de sus productos metabólicos y con ello actuar sobre los mecanismos implicados en la regulación de la permeabilidad intestinal. Se podría reducir así la suscepti-

bilidad a muchas enfermedades mediante la alimentación y la modulación de la respuesta inmune, en particular a nivel intestinal. *Fdo. Redacción.*

Bibliografía

1. Todd, J. A. Etiology of Type 1 Diabetes. *Immunity* 32, 457–467 (2010).
2. Thorburn, A. N., Macia, L. & Mackay, C. R. Diet, Metabolites, and ‘Western-Lifestyle’ Inflammatory Diseases. *Immunity* 40, 833–842 (2014).
3. Richards, J. L., Yap, Y. A., McLeod, K. H., Mackay, C. R. & Mariño, E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin. Transl. Immunol.* 5, e82 (2016).
4. den Besten, G. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 54, 2325–2340 (2013).
5. Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A. & Elinav, E. Dysbiosis and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 17, 219–232 (2017).
6. Fukuda, S. et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 469, 543–547 (2011).
7. Vaarala, O., Atkinson, M. A. & Neu, J. The ‘perfect storm’ for type 1 diabetes: The complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* 57, 2555–2562 (2008).
8. Mariño, E. et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat. Immunol.* 18, 552–562 (2017).
9. en, L. et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 455, 1109–1113 (2008).
10. Macia, L. et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun.* 6, 6734 (2015).
11. Nowarski, R. et al. Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis. 163, 1444–1456 (2016).
12. Arpaia, N. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T cell generation. 504, 451–455 (2014).
13. Chang, P. V., Hao, L., Offermanns, S. & Medzhitov, R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111, 2247–2252 (2014).

Otros recursos:

Si lo desea, encontrará la ponencia original de la Pr. Eliana Mariño en la web del Congreso ICoMI (<http://icomi2017.org/plenary-sessions/>), así como una entrevista que se le realizó durante el evento (<http://icomi2017.org/icomi-tv/>).

Disbiosis intestinal: el efecto que ejerce la microbiota a nivel orgánico y sistémico



Dr. Markus Stark (Austria)

El Dr. Markus Stark realizó una ponencia sobre este tema durante el 1er Congreso Internacional de Microinmunoterapia (ICoMI), en mayo 2017.

Microbiota y Sistema Nervioso

Uno de los conceptos de los que más se oye hablar en los últimos años es el de “psiconeuroinmunología” o “psiconeuroendocrinoinmunología”. Este término, que abarca múltiples disciplinas, postula la existencia de un vínculo entre el eje psico-emocional, la transmisión de señales a nivel neuroquímico y la respuesta inmunitaria¹. Mediante esta relación, varios de los sistemas que existen en el organismo comunican entre sí, para poner en marcha respuestas locales, a distintos niveles, pero también sistémicas. Hoy en día se cree que la microbiota podría ejercer un papel central en esa comunicación, actuando como “un segundo cerebro” en el organismo²⁻⁴.

Una pista de ello la aportan las enfermedades intestinales de carácter crónico como el síndrome del intestino irritable o el dolor crónico abdominal, etc. y otros trastornos como la anorexia nerviosa o la obesidad. Éstos se asocian a nivel fisiopatológico con inflamaciones del tracto gastrointestinal y trastornos del sistema nervioso⁵. A su vez, patologías que años atrás se relacionaban casi únicamente con el sistema nervioso, como la depresión, los trastornos del espectro autista, la ansiedad, los trastornos de la alimentación o del sueño, pueden asociarse a inflamaciones a nivel intestinal, a alteraciones en la permeabilidad intestinal y a cambios en la flora microbiana⁶⁻⁹.

Dado que hoy sabemos que tanto la dieta como la composición de la microbiota intestinal influyen también directa

o indirectamente en la activación de respuestas inflamatorias en el intestino - al regular la integridad del epitelio mucoso y/o sintetizar distintos mediadores^{7,10} - no resulta extraño sugerir que además de intervenir en la función digestiva e inmunitaria, la microbiota puede actuar sobre el sistema nervioso y sobre el desarrollo o progresión de las enfermedades antes mencionadas^{2,11}. Y no sólo eso, sino que podría servirle de vía para producir otros síntomas a nivel sistémico (ej. alergias, obesidad, enfermedades autoinmunes, etc.)¹²⁻¹⁵.

La composición de la microbiota modula la conducta.

Tal y como se ha comentado, la microbiota es uno de los factores que se asocia con las reacciones inflamatorias observadas en pacientes con alteraciones de la conducta y otros desórdenes neuropsiquiátricos. Entre estos trastornos se pueden mencionar los siguientes: estrés, depresión, autismo, demencia, esquizofrenia y otros trastornos del comportamiento (ej. trastorno bipolar)^{8,9}.

Estudios realizados en ratones “*germ-free*”, que carecen de bacterias intestinales, demuestran como en efecto estos microorganismos pueden modular respuestas de estrés y ansiedad, aunque existen discrepancias en los resultados. Mientras que algunos estudios apuntan a que estos modelos de ratón presentan unas mayores respuestas de estrés y ansiedad que aquellos con una colonización normal del intestino, y una menor expresión de BDNF (del inglés, *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), una proteína

implicada en la plasticidad neuronal^{16,17}, otros sugieren que la ausencia de microbiota reduce las respuestas ansiolíticas^{2,18,19}. No obstante, pese a no existir aún un consenso, queda claro que se trata de un campo de investigación muy interesante y con muchas posibilidades a nivel terapéutico. También existen cada vez más estudios en los que se evalúa el rol de los probióticos y el de los antibióticos, que modifican la composición de la microbiota intestinal, en distintos modelos de ratón con conductas depresivas y ansiolíticas^{8,9,17,18,20}.

¿A través de qué mecanismos puede la composición microbiana intestinal influir en estos trastornos?

Se han propuesto varios. Por ejemplo, cuando existe disbiosis intestinal o una inflamación del epitelio intestinal y se ve comprometida la integridad de la barrera mucosa, puede facilitarse el paso de lipopolisacárido (LPS) al torrente sanguíneo⁶. Los LPS pueden influir sobre el funcionamiento del sistema nervioso central, además de promover fenómenos inflamatorios^{8,21,22}. Ciertas citoquinas proinflamatorias, como la IL-1 o IL-6, también pueden ejercer un efecto directo sobre el cerebro y la liberación de hormonas, controlando así vías de la señalización nerviosa¹⁷. Asimismo, cabe destacar que existen neurotransmisores, como la serotonina, que se encuentran en gran parte almacenados en el intestino, y cuya secreción podría venir modulada por las bacterias intestinales^{6,23,24}. Por otro lado, los ácidos grasos de cadena corta, producidos en gran parte por la microbiota intestinal, tienen propiedades neuroactivas^{6,17,20,25} y pueden influir a través de mecanismos epigenéticos^{2,26}. Algunas especies bacterianas tienen asimismo la capacidad de secretar neurotransmisores¹⁷.

La microbiota actúa más allá del sistema nervioso e intestinal

Otra de las curiosidades en las que la ciencia está profundizando es en conocer cómo el eje psiconeuroinmunoendocrino y los factores que lo influyen, como la microbiota, pueden llevar al desarrollo de enfermedades o trastornos tanto a nivel sistémico (envejecimiento, autoinmunidad, obesidad...) como trastornos alérgicos (asma, alergia, dermatitis), infecciosos, enfermedades del hígado, etc^{12,14,15,27,28}.

En distintos estudios se ha demostrado como pacientes con desórdenes neurológicos de tipo depresivo o déficits de atención son más propensos a desarrollar rinitis alérgi-

cas, dermatitis atópica o asma. Y, precisamente, la acción de la microbiota y los metabolitos microbianos pueden inducir este tipo de respuestas alérgicas¹³. Por otro lado, se sabe que los procesos de inmunosenescencia y envejecimiento se asocian a respuestas de tipo inflamatorio, con activación del inflammasoma. A medida que avanza la edad también cambia la composición microbiana intestinal, aumentando el número de ciertos géneros respecto a otros. Y, como sabemos, existen diversas enfermedades de tipo neurológico asociadas al envejecimiento (Alzheimer, Parkinson, etc.)¹².

Conclusiones

En resumen, la microbiota es capaz de ejercer numerosas acciones a distintos niveles en el organismo, y que hoy en día aún conocemos poco. Sin embargo, el estudio de su impacto a nivel psiconeuroinmunoendocrino, así como la investigación sobre los mecanismos inmunitarios a distintos niveles nos abren un gran abanico de posibilidades de tratamiento centradas en la alimentación y la modulación del sistema inmune y en las que además se aborda el paciente de forma integral.

Bibliografía

1. Gonzalez-Diaz, S.N., Arias-Cruz, A., Elizondo-Villarreal, B. & Monge-Ortega, O. P. Psychoneuroimmunology: clinical implications. *World Allergy Organ. J.* 10, 1–13 (2017).
2. Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F. & Tillisch, K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J. Neurosci.* 34, 15490–6 (2014).
3. Rhee, Sang H, Pothoulakis, C and Mayer, E. a. Principles and Clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 306–314 (2009).
4. Gershon, M. D. The second brain : a groundbreaking new understanding of nervous disorders of the stomach and intestine. (HarperPerennial, 1999).
5. Mayer, E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 453–466 (2011).
6. Rea, K., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol. Stress* 4, 23–33 (2016).
7. Galland, L. The Gut Microbiome and the Brain. *J. Med. Food* 17, 1261–1272 (2014).
8. Mangiola, F. et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J. Gastroenterol.* 22, 361–8 (2016).
9. Dinan, T. G. & Cryan, J. F. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol. Motil.* 25, 713–719 (2013).
10. Thorburn, A. N., Macia, L. & Mackay, C. R. Diet, Metabolites,

- and 'Western-Lifestyle' Inflammatory Diseases. *Immunity* 40, 833–842 (2014).
11. Haast, R. A. M. & Kiliaan, A. J. Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function. *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fat. Acids* 92, 3–14 (2015).
 12. Buford, T. W. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. *Microbiome* 5, 80 (2017).
 13. Thorburn, A. N. et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat. Commun.* 6, 7320 (2015).
 14. Goel, A., Gupta, M. & Aggarwal, R. Gut microbiota and liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 29, 1139–1148 (2014).
 15. Bird, L. Gut microbiota influences liver disease. *Nat. Rev. Immunol.* 12, (2012).
 16. Sudo, N. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.* 558, 263–275 (2004).
 17. Dinan, T. G., Stilling, R. M., Stanton, C. & Cryan, J. F. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J. Psychiatr. Res.* 63, 1–9 (2015).
 18. Cryan, J. F. & O'Mahony, S. M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol. Motil.* 23, 187–192 (2011).
 19. Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J. & Foster, J. A. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol. Motil.* 23, 255–e119 (2011).
 20. Sarkar, A. et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends Neurosci.* 39, 763–781 (2016).
 21. Haba, R. et al. Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala. *Behav. Brain Res.* 228, 423–431 (2012).
 22. Ait-Belgnaoui, A. et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1885–1895 (2012).
 23. O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* 277, 32–48 (2015).
 24. Foster, J. A., Rinaman, L. & Cryan, J. F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol. Stress* (2016). doi:10.1016/j.ynstr.2017.03.001
 25. Russell, W. R., Hoyles, L., Flint, H. J. & Dumas, M.-E. Colonic bacterial metabolites and human health. *Curr. Opin. Microbiol.* 16, 246–254 (2013).
 26. Stilling, R. M., Bordenstein, S. R., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 4, 1–17 (2014).
 27. Belkaid, Y. & Naik, S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat. Immunol.* 14, 646–653 (2013).
 28. Belkaid, Y. & Hand, T. W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell* 157, 121–141 (2014).

“La microimmunoterapia, una terapia del día a día”

Entrevista con La **Dra. Josepa Rigau** (España)



La Dra. Josepa Rigau, especialista universitario en medicina biológica, es presidenta de AEMI y lleva años usando microimmunoterapia (MI) en su práctica clínica. En este sentido, remarca que esta terapia se puede utilizar en el día a día del médico y, asegura, puede otorgarle una gran satisfacción en sus resultados clínicos.

→ **Usted suele utilizar la microimmunoterapia en su práctica clínica, explíquenos brevemente en que consiste la microimmunoterapia.**

Es el uso de las mismas sustancias que utiliza la propia inmunidad en muy bajas dosis (*low* y *ultra-low doses*). Es decir, son dosis que se encuentran al mismo nivel, o inferior, que el nivel fisiológico. Hasta ahora, se solía hablar de sustancias a dosis altas (gramos, miligramos...) pero la microimmunoterapia utiliza dosis muy por debajo de estas concentraciones, acercándose más a la nanodosis que no a la dosis que se utiliza en la medicina hospitalaria.

→ **¿Cómo puede actuar y ayudar esta terapia en las patologías víricas?**

La mayor importancia recae en que al utilizar *low doses* se minimizan los efectos secundarios. Es por esto que la microimmunoterapia se ha convertido en una terapia del día a día del médico en, por ejemplo, infecciones víricas agudas, como un herpes labial, que puede surgir en muchas mujeres cuando están esperando la menstruación. También puede utilizarse en casos de infecciones de orina de repetición. En estos casos, podemos trabajar con la inmunidad, ayudándola a recuperar el equilibrio y su propia capacidad para combatir esas infecciones que nos pueden afectar en el día a día.

→ **¿Cuál es el efecto de los virus en nuestro organismo? ¿Qué rol desarrollan en la autoinmunidad?**

El papel que tienen los virus es variado. Todos hemos su-

frido alguna vez en nuestra vida una infección por virus. Hasta ahora se tenía el concepto de que llegaba el virus al organismo, se producía una reacción, el sistema inmune lo atacaba y generaba la conocida memoria inmunológica contra dicho virus. No obstante, hoy en día con la tecnología que tenemos hemos visto que muchos de estos virus que nos atacan en algún momento determinado no se van, persisten en nuestro organismo y llegan a formar parte de nuestras células. Esto implica que la inmunidad tiene en realidad un doble papel, no sólo combatir el virus en la primoinfección sino también mantenerlo a raya en caso de persistencia. Hay circunstancias que hacen que la inmunidad disminuya su actividad, por ejemplo el estrés, la mala alimentación o el cansancio, y que los virus aprovechan para reactivarse y volver a provocar sintomatología. Toda reactivación viral o de bacterias intracelulares se puede asociar al desarrollo de comportamientos autoinmunes. La inmunidad entra, así, en fallo y provoca situaciones no deseables. Y es que un virus crónico que se mantiene activo en nuestro organismo, a corto o largo plazo, va a dar problemas.

→ **¿La medicina actual da a los virus la importancia que realmente tienen?**

No se le da la importancia necesaria ni a los virus ni tan sólo a la inmunidad, que está implicada en muchas enfermedades de las que hasta ahora no se sabía la causa. En la clasificación de los virus, no tienen la misma importancia los adenovirus que entran dentro de nuestro genoma, de nuestro ADN, o un virus que se mantiene en forma de episoma en el citoplasma, ya que su actividad y su acción es diferente y, por consiguiente, la respuesta inmunitaria será distinta. Poco a poco, gracias a los nuevos conocimientos y mejor tecnología, se va introduciendo en el estamento médico el papel importante que juega el sistema inmunitario en el mantenimiento de la salud y en la fase de recuperación en enfermedades que consideramos crónicas.

→ ¿Por qué es tan importante la microinmunoterapia en la práctica clínica y porque cree usted que es tan esencial que la medicina se enfoque hacia este campo?

Porque, volviendo al punto anterior, el sistema inmune es el “día a día” de la salud y la enfermedad. En este momento, dentro de la medicina hay muchas enfermedades en las cuales está implicada la inmunidad pero que no trata el especialista inmunólogo. Por ejemplo, en una enfermedad tiroidea sabemos que es la inmunidad que está atacando al tiroides y cuando nos ve el endocrino una de sus prioridades es sustituir la falta de hormona tiroidea, pero nadie trata la inmunidad ni la razón por la cual el sistema inmune está atacando a la tiroides. Otro ejemplo es la psoriasis: sabemos que la inmunidad está atacando la piel y el dermatólogo nos da cremas y productos para esos síntomas pero no hay un especialista detrás que trate la inmunidad, que es dónde recae el origen del problema. En este sentido, la microinmunoterapia tiene un papel importante ya que ofrece al médico una herramienta que le permite trabajar directamente con la inmunidad y de esta forma poder ser mucho más eficaz en estas patologías crónicas.

→ Su experiencia clínica con la microinmunoterapia es muy amplia actualmente, ¿podría adelantarnos cuáles son sus últimos avances y descubrimientos a través de su práctica clínica con la microinmunoterapia?

Yo tuve la suerte de pasar un tiempo en Alemania y allí las *low doses* hace mucho tiempo que se utilizan rutinariamente y, en particular, para tratar la inmunidad. Cuando volví a España conocía muy pocos instrumentos para trabajar con la inmunidad. Fue a raíz del caso de una amiga que me llamó diciéndome que tenía pendiente una histerectomía por una lesión causada por el virus del Papiloma Humano (VPH) (que podía evolucionar a un cáncer), cuando empecé realmente con la microinmunoterapia. Le propuse que antes de operarse lo estudiásemos y empezásemos a tratar con microinmunoterapia, apoyando a la inmunidad para que pudiese combatir ella misma el VPH. Después de 3 meses con el tratamiento de microinmunoterapia, en el estudio control había reducido totalmente las lesiones y no tuvo necesidad de pasar por quirófano. Este caso me sorprendió mucho, ya que como médico no sabía que con la microinmunoterapia se podría llegar a obtener este tipo de resultados, y a partir de aquí empecé a utilizar más esta terapia y en muchos más ámbitos. Concretamente, mi campo es el de enfermedades crónicas y degenerativas. Mediante la microinmunoterapia consigo darles una mayor calidad de vida, que nunca antes podían haberse imaginado. La inmunoterapia en *low doses* me ha

dado una gran satisfacción como médico, ya que permite dar una solución a estos pacientes, en los que en ocasiones su médico especialista no les ofrece ninguna alternativa. Un ejemplo lo vemos en los pacientes diagnosticados de fatiga crónica. Esto es muy decepcionante para el paciente, por lo que, el hecho de tener una terapia con la cual podamos ayudarlos da mucha satisfacción en tu trabajo diario como médico.

→ En cuanto a la asociación española de microinmunoterapia, ¿qué papel ejerce y qué función tiene dentro de la comunidad médica?

Tiene un papel muy importante. Y es que no podemos trabajar con la inmunidad si no la entendemos. Salimos de la carrera de medicina sin saber demasiado sobre este campo y aún sabemos menos de cómo trabajar con ella en el día a día. Este eslabón perdido es el que la asociación intenta rellenar. Si los médicos nos comentan que no saben como evaluar la inmunidad, nuestra responsabilidad recae en traer profesionales para que nos enseñen como estudiar y tratar la inmunidad y los problemas o enfermedades que ésta puede conllevar. El papel de AEMI es el dar formación al médico que lo solicita y acercarnos al diagnóstico y a las terapias que pueden ayudarnos a trabajar con la inmunidad.

Actividades de la Asociación Española de Microinmunoterapia

Congresos 2018

Febrero

**jueves 15 y
viernes 16**

Madrid
Museo de la Real Casa de la Moneda
(C/Doctor Esquerdo, 36. Madrid)

SAMEM: XVIII Encuentro Nacional de Salud y Medicina de la Mujer

Cursos presenciales 2018 (dirigidos a **médicos y farmacéuticos**)

Información básica de las formaciones

Formación en sistema inmunitario y microinmunoterapia (Módulo I y II)

En este curso la **Dra. Rigau** hablará de la aplicación de la microinmunoterapia en el tratamiento de infecciones virales, partiendo de su experiencia en este campo y profundizará en los tipajes linfocitarios, serologías, perfil proteico y otras herramientas de análisis que nos permiten determinar el estado del sistema inmunitario en ciertas patologías y así poder orientar mejor el tratamiento del paciente. Se completará con ejemplos prácticos.

Formación práctica de Interpretación de tipajes linfocitarios

Este curso, impartido por la **Dra. Rigau**, es una formación práctica de interpretación de pruebas biológicas (tipajes linfocitarios) en el cual se mostraran los diferentes diseños de tipajes que se pueden encontrar en España. En este curso también se analizarán diferentes casos clínicos.

Formación en dermatología y microinmunoterapia

En este curso la **Dra. Zemba** explicará diferentes patologías dermatológicas y relatará cómo puede aplicarse y cómo puede ayudar la microinmunoterapia en el tratamiento de las mismas, según su experiencia en este ámbito.

Formación en endometriosis y en microinmunoterapia

En este curso el **Dr. Manuel Amatriaín** hablará de la aplicación de la microinmunoterapia en el tratamiento de la endometriosis, partiendo de su experiencia en este campo.

Formación en virología y microinmunoterapia

En este curso la **Dra. Rigau** hablará de la aplicación de la microinmunoterapia en el tratamiento de infecciones virales a través de su experiencia médica y clínica.

Formación en micronutrición y microinmunoterapia

En este curso el **Dr. Pascal Mensah y la Dra. María Isabel Beltrán** hablarán de la aplicación de la microinmunoterapia en el campo de la micronutrición, partiendo de su experiencia en este ámbito.

Fechas

20 de enero	Barcelona 09:30-14:00 h	Formación en dermatología y microinmunoterapia Lugar: Universidad Pompeu Fabra (C/ Balmes 132-134) Ponente: Dra. Cristina Zemba
27 de enero	Madrid 10:00-18:00 h	Formación en sistema inmunitario y microinmunoterapia (Módulo I y II) Ponente: Dra. Josepa Rigau
10 de febrero	Barcelona 09:30-14:00 h	Formación en virología y microinmunoterapia Ponente: Dra. Josepa Rigau
17 de febrero	Madrid 09:30-14:00 h	Formación en endometriosis y en microinmunoterapia Ponente: Dr. Manuel Amatriaín
24 de febrero	Barcelona 09:30-18:00 h	Formación práctica de interpretación de tipajes linfocitarios Ponente: Dra. Josepa Rigau

Actividades de la Asociación

Cursos presenciales 2018

(dirigidos a **médicos y farmacéuticos**)

3 de marzo	Barcelona 09:30-18:00 h	Formación en sistema inmunitario y microimmunoterapia (Módulo I y II) Ponente: Dra. Josepa Rigau
10 de marzo	Madrid 09:30-14:00 h	Formación en dermatología y microimmunoterapia Ponente: Dra. Cristina Zemba
24 de marzo	Lugar por confirmar 09:30-18:00 h	Formación en sistema inmunitario y microimmunoterapia (Módulo I y II) Ponente: Dra. Josepa Rigau
14 de abril	Barcelona 09:30-18:00 h	Formación en sistema inmunitario y microimmunoterapia (Módulo I y II) Ponente: Dra. Josepa Rigau
21 de abril	Barcelona 09:30-14:00 h	Formación en endometriosis y microimmunoterapia Ponente: Dr. Manuel Amatriaín
5 de mayo	Barcelona 09:30-14:00 h	Formación en micronutrición y microimmunoterapia Ponentes: Dr. Pascal Mensah y Dra. María Isabel Beltrán
11 de mayo	Canarias 09:30-18:00 h	Formación especializada Ponente: Dra. Josepa Rigau
12 de mayo	Canarias 09:30-18:00 h	Formación en sistema inmunitario y microimmunoterapia (Módulo I y II) Ponente: Dra. Josepa Rigau
16 de junio	Madrid 09:30-14:00 h	Formación en virología y microimmunoterapia Ponente: Dra. Josepa Rigau
30 de junio	Lugar por confirmar 09:30-14:00 h	Formación en dermatología y microimmunoterapia Ponente: Dra. Cristina Zemba

Noticia



Para este nuevo año académico 2018, y dado el interés recibido a raíz del 1er Congreso Internacional de Microimmunoterapia que organizamos, tenemos como objetivo mejorar y ampliar el abanico de cursos que ofrecemos desde AEMI, actualizar todos nuestros contenidos y documentos, y poner en marcha una nueva plataforma web que implemente nuevas herramientas de formación, entre otras ventajas y novedades. Además, se realizarán cursos en nuevos puntos del territorio español.

Para poder implementar todas estas mejoras, los cursos y seminarios presenciales que organiza AEMI tendrán un coste de 35 euros para las formaciones de jornada completa y 25 euros para los cursos de media jornada. Los socios de AEMI tendrán acceso gratuito a todos los cursos (en la siguiente página le explicamos cómo hacerse socio y cuáles son las ventajas).

Para inscribirse en los cursos, puede hacerlo directamente contactando con AEMI en el 93 100 41 14 o a través del correo electrónico info@aemi.es

Formación online: ¡Para formarse cuándo y dónde quiera!

Acceda a nuestro campus de formación online (aemi.elearning3idi.org), dónde podrá formarse en microinmunoterapia y sus aplicaciones.

El acceso a los cursos es gratuito y sin restricciones de contenido para los socios de AEMI. (Para los interesados que no sean socios, la inscripción es temporal y el acceso está limitado a los cursos más generales). Más información en AEMI (Tel: 93 100 41 14) o a través de la dirección de correo electrónico elarning@aemi.es.



Hágase socio de AEMI para:

1. **Acceso gratuito** a los cursos y seminarios especializados que organiza AEMI
2. **Acceso** indefinido a la formación online
3. **Inscripción gratuita** a algunos de los congresos en los que AEMI participa
4. **Obsequio de bienvenida:** un libro de inmunología para reforzar y complementar los contenidos de las formaciones
5. **Compartir experiencias** con otros profesionales sobre inmunomodulación y microinmunología
6. **Aprender** a valorar el estado del sistema inmunológico, a través de las herramientas biológicas utilizadas en microinmunoterapia
7. **Fomentar** la investigación en el campo de la microinmunoterapia
8. **Formar parte** de la red de médicos y farmacéuticos españoles que utilizan la microinmunoterapia en su práctica diaria

Para hacerse socio de AEMI, sólo tiene que rellenar el formulario de inscripción anual que encontrará junto a esta revista y que nos puede hacer llegar por correo electrónico (info@aemi.es), correo postal o fax (encontrará los datos de contacto en el mismo documento).



iNuevo Contact!

Edición:

Asociación Española de Micro-Inmunoterapia

Coordinación:

Sofía Frau

Impresión:

Gráficas Gelabert

Asociación Española de Micro-Inmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36

08002 Barcelona

Tel: 93 100 41 14

Email: info@aemi.es

www.aemi.es

