ARTICLE 1

Zoccheddu et al. *[Sci Immunol. 2025; adm7800]*

Els limfòcits TH17 s'han relacionat amb la patogènesi de l'artritis reumatoide (AR), però els tractaments dirigits contra IL-17 mostren poca eficàcia en malaltia establerta. En el model SKG, els autors revelen que les TH17 sinovials es **transdiferencien a cèl·lules exTH17 IL-17– negatives**, caracteritzades per **CD44+** i una elevada capacitat artritogènica independent d'IL-17. Aquestes exTH17 expressen **S1PR4**, un patró que coincideix amb el perfil de CD4+ sinovials de pacients amb AR. La interacció entre TH17 i fibroblasts sinovials, mitjançant senyalització d'S1P, impulsa aquest procés. CD44 és essencial per al potencial artritogènic. L'estudi aporta un mecanisme que explica el fracàs terapèutic d'IL-17 i identifica noves dianes cel·lulars a AR.

En poques paraules: les TH17 es converteixen en exTH17 altament patològiques independents d'IL-17; això pot explicar la poca resposta a teràpies anti-IL-17 a l'AR.

ARTICLE 2

Zhu et al. *[Sci Immunol. 2025; ads8226]*

Les vies extrafol·liculars (EF) són una font major d'autoanticossos en lupus. Utilitzant un model d'adopció de B naïves cap a un hoste autoreactiu, els autors mostren que les B **naïves que redueixen progressivament CD21** esdevenen precursors immediats d'EF-ASCs. La senyalització contínua de **CD21 amb lligands del complement (C3d, iC3b)**provoca la seva regulació negativa i desencadena proliferació, escape de tolerància i diferenciació cap a cèl·lules secretòries. Aquestes B CD21lo són altament dependents de TLR7 i evolucionen el receptor cap a autoreactivitat. L'estudi defineix CD21 com un iniciador clau de la proliferació EF durant SLE.

En poques paraules: les B que perden CD21 es converteixen en precursors d'autoanticossos via TLR7; CD21 emergeix com a nova diana per frenar l'autoreactivitat en lupus.

ARTICLE 3

Foxp3$^+$ Treg development study (autors varis). *[Nat Immunol. 2025; 22xxx]*

El repertori Treg neonatal és altament autoreactiu, però els mecanismes que ho permeten eren desconeguts. Aquest estudi mostra que els timòcits dobles positius **neonatals** no poden **augmentar prou Zap70** durant la selecció tímica, creant un "coll d'ampolla" en el senyal de calci. Aquesta senyalització feble **evita la deleció negativa** i permet la supervivència de clones altament autoreactius que passen a la línia Treg. Manipular l'expressió de Zap70 confirma la causalitat: reduir-lo en adults permet aquests clones; augmentar-lo en neonats força la seva eliminació. L'anàlisi de timus pediàtrics humans confirma nivells baixos de ZAP70 durant el primer any de vida.

En poques paraules: la baixa expressió neonatal de Zap70 permet l'emergència de Treg autoreactives; un mecanisme clau per entendre la tolerància primerenca.

ARTICLE 4

CVID multicenter cohort study (autors varis). *[J Allergy Clin Immunol. 2025; PMID: 41176068]*

En una cohort multicèntrica de 209 pacients amb CVID, els autors correlacionen fenotips cel·lulars i serològics amb complicacions i supervivència. Els **nivells baixos d'immunoglobulines**, especialment IgA, s'associen a infeccions respiratòries. Les complicacions **no infeccioses** depenen principalment de defectes de **T CD4+ naïve (LOCID)**, de NK i de B/PC. LOCID s'associa fortament a esplenomegàlia, adenopaties, ILD, citopènies i limfoma. Els pacients amb pèrdua de **CD27+ memory B cells (27MBC−)** presenten enteropatia i afectació hepàtica. Els factors més predicadors de mal pronòstic són **IgG baixa, LOCID i 27MBC−**. Les variants genètiques associades a CVID **no prediuen l'evolució clínica**.

En poques paraules: LOCID, 27MBC− i IgG baixa són els millors predictors de complicacions i supervivència en CVID; nova estratificació útil per al seguiment clínic.

ARTICLE 5

ALS antigen-specific CD4$^+$ T cell responses study. *[Nat Med. 2025; PMID: 41034581]*

Aquest treball identifica, per primera vegada, un **antigen específic** reconegut per cèl·lules T en esclerosi lateral amiotròfica (ELA): **C9orf72**. Les respostes són mediades per **CD4+ que secreten IL-5 i IL-10**, suggerint un perfil mixt inflamatori i regulador. Els nivells d'IL-10 s'associen a millor supervivència prevista, indicant que l'equilibri entre inflamació i contra-inflamació podria modular la progressió de la malaltia. El descobriment d'epítops presents en pacients permet plantejar immunoteràpies de precisió orientades a potenciar Treg en ELA.

En poques paraules: l'ELA té un antigen T específic (C9orf72) i un perfil CD4+ IL-10 que correlaciona amb millor supervivència; obre la porta a immunoteràpia antigènica.

ARTICLE 6

Zhi Li et al. *Human OCEL1 senses bacterial infection to unlock inflammatory responses.* **Sci Immunol.** 2025; 10: eadk0853. doi:10.1126/sciimmunol.adk0853.

La inflamació és essencial per al control de les infeccions, però ha d'estar finament regulada per evitar dany tissular. En aquest estudi, els autors identifiquen **OCEL1** com un regulador negatiu clau de la via **NF-κB** en absència d'infecció. En estat basal, OCEL1 s'uneix a **NEMO** i impedeix la poliubiquitinació K63-dependent mediada per TRAF6, limitant l'activació inflamatòria. Durant la infecció bacteriana, enzims bacterians amb activitat **peptidil-prolil cis/trans isomerasa (PPIasa)** reconeixen un element ric en prolina al N-terminal d'OCEL1 i en promouen la degradació proteasòmica. Aquesta pèrdua allibera la inhibició sobre NF-κB i permet una resposta inflamatòria robusta. En models murins, la preservació d'OCEL1 atenua la inflamació però augmenta la susceptibilitat a *Pseudomonas aeruginosa*.

En poques paraules: OCEL1 actua com un sensor d'infecció bacteriana que frena NF-κB en repòs i s'elimina durant la infecció per permetre una resposta inflamatòria efectiva.

ARTICLE 7

Bin-Jin Hwang et al. *CD27 agonism enhances long-lived CD4 T cell vaccine responses critical for antitumor immunity.***Sci Immunol.** 2025; 10: eadz2294. doi:10.1126/sciimmunol.adz2294.

Les vacunes antitumorals han mostrat una eficàcia limitada en clínica. Aquest estudi analitza pacients amb càncer de mama HER2$^+$ vacunats fa gairebé 18 anys i identifica la persistència de **cèl·lules T CD27$^+$ de memòria**, tant CD4 com CD8, específiques de l'antigen tumoral. Utilitzant models murins transgènics per CD27 humà, els autors demostren que la combinació de vacunació amb un **anticòs agonista anti-CD27** potencia respostes antitumorals duradores, especialment quan s'associa a bloqueig de **PD-1**. Les cèl·lules **CD4$^+$** emergeixen com a l'eix central de la resposta, promovent una memòria immune de llarga durada i una regressió tumoral significativa, independent en gran part dels CD8$^+$.

En poques paraules: l'agonisme de CD27 potencia la memòria CD4 induïda per vacunes tumorals i pot transformar l'eficàcia de la vacunació antitumoral.

ARTICLE 8

Dong Ge et al. *UBA1-depleted neutrophils disrupt immune homeostasis and induce VEXAS-like autoinflammatory disease in mice.* **J Clin Invest.** 2025; 135(21): e193011. doi:10.1172/JCI193011.

El síndrome VEXAS és una malaltia autoinflamatòria greu associada a mutacions somàtiques d'**UBA1**, però la cèl·lula responsable de la patogènesi no estava clara. En aquest estudi, els autors desenvolupen models murins amb deleció específica d'UBA1 en diferents poblacions hematopoètiques. Només la pèrdua parcial (~70%) d'UBA1 en **neutròfils**indueix un fenotip semblant a VEXAS, amb neutrofília, citocines proinflamatòries elevades, vacuolització mieloide, esplenomegàlia i dermatitis. La deleció en HSCs o altres línies causa mort cel·lular però no inflamació sistèmica. A més, la inhibició de **Morrbid**, un regulador de supervivència mieloide, mitiga parcialment el fenotip. Aquest model identifica els neutròfils com a cèl·lula clau en VEXAS.

En poques paraules: la disfunció d'UBA1 en neutròfils és suficient per induir una malaltia tipus VEXAS; els neutròfils són el motor de la inflamació.

ARTICLE 9

Ryo Akazawa et al. *Multiomics analysis reveals the genetic and epigenetic features of high-risk NK cell-type chronic active EBV infection.* **Blood.** 2025; 146(19): 2336–2349. doi:10.1182/blood.2024026805.

La infecció crònica activa per EBV (CAEBV) és una malaltia rara i heterogènia amb proliferació de cèl·lules T o NK infectades. Mitjançant una anàlisi multiòmica exhaustiva de 65 pacients, els autors identifiquen dos subtipus de **CAEBV de tipus NK** basats en el **fenotip metilador CpG (CIMP)**. El subtipus CIMP-positiu presenta hipermetilació associada a EZH2 i H3K27me3, silenciament de gens supressors tumorals i antivirals, alta càrrega mutacional i alteracions cromosòmiques, amb un pronòstic molt desfavorable. Aquest perfil s'assembla a un fenotip neoplàsic similar al limfoma NK/T extranodal. Funcionalment, el tractament amb **5-azacitidina** mostra activitat terapèutica potencial en aquest subgrup d'alt risc.

En poques paraules: existeix un subtipus epigenèticament definit de CAEBV-NK amb comportament neoplàsic i mal pronòstic que podria beneficiar-se de teràpia hipometilant.