

# 2ª JORNADA de la Red Española de Investigación en COVID Persistente

COVID persistente: Avances hacia  
una estrategia integral de cronicidad

2025

Madrid • 12 de septiembre  
Sede: CaixaForum Madrid

Organizado por:

**REiCOP**  
Red Española de Investigación  
en COVID Persistente

Con la colaboración de:

  
Fundación "la Caixa"

# ¿Autoinmunidad en Long COVID, síndromes post-vacunales y Encefalomiелitis Miálgica?: Haplotipos ancestrales HLA-II y su papel en la hiperactividad inmunológica

Ruiz Pablos, Manuel



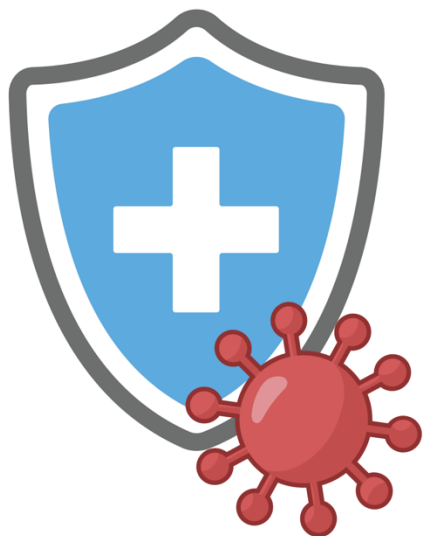


# La Paradoja de la Supervivencia: De la Protección a la Autoinmunidad

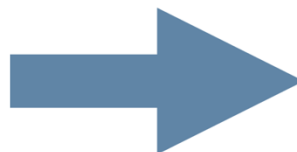


## El Origen de las Enfermedades Autoinmunes

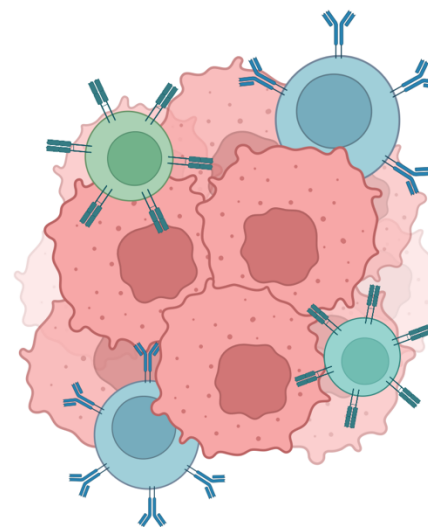
**Pasado**



Protección frente a  
infecciones agudas  
mortales



**Presente**



Autoinmunidad

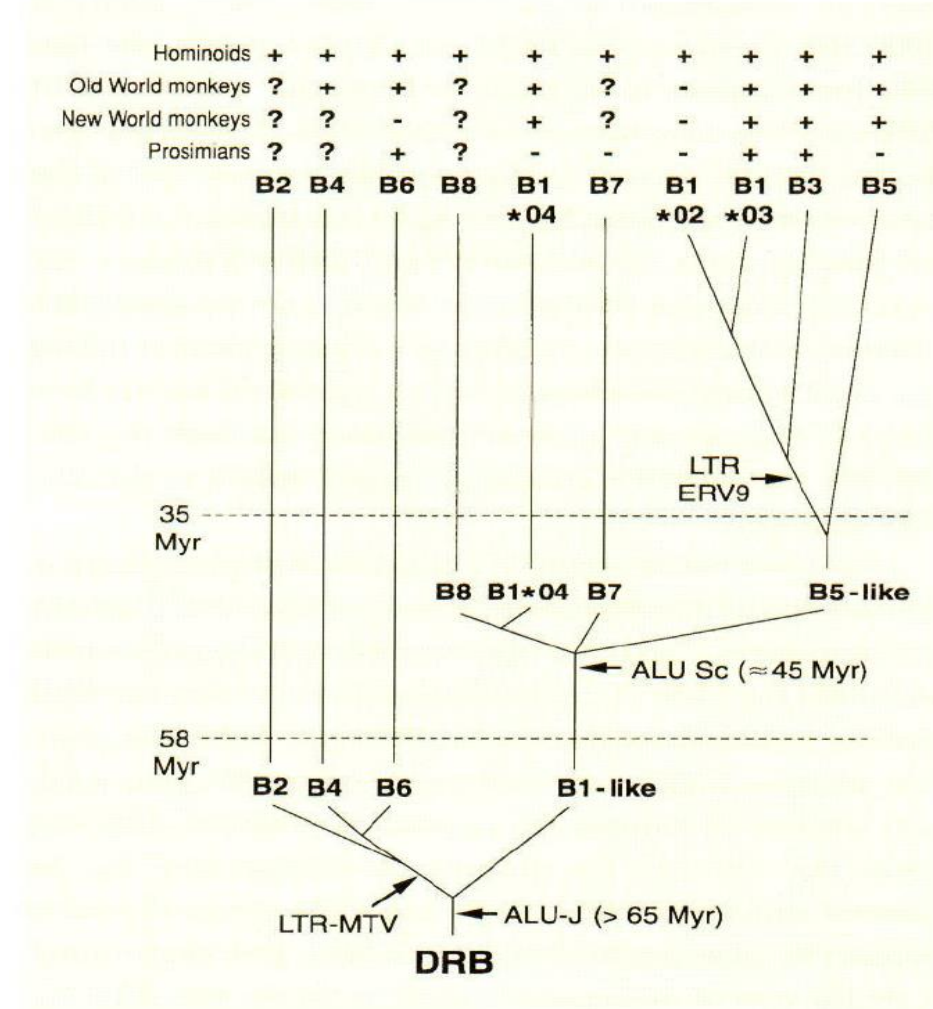




# Haplotipos Ancestrales



Haplotipos	Enfermedades asociadas
<b>DR2-DQ6</b> (DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602)	<p>Correlación positiva con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lupus eritematoso sistémico</li> <li>Síndrome de Sjögren</li> <li>Esclerosis múltiple</li> <li>Encefalomiелitis miálgica / síndrome de fatiga crónica</li> <li>Miastenia gravis adquirida de inicio tardío</li> <li>Diabetes fulminante</li> <li>Sarcoidosis</li> <li>Complicaciones post-trasplante</li> <li>Narcolepsia</li> <li>Narcolepsia post-Pandemrix®</li> <li>Síndrome autoinmune inducido por adyuvantes (ASIA)</li> <li>Eventos autoinmunes por inmunoterapia (p. ej., irAEs por ICIs)</li> </ul>
<b>DR3-DQ2</b> (DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201)	<p>Correlación positiva con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lupus eritematoso sistémico</li> <li>Esclerosis múltiple</li> <li>Diabetes mellitus tipo 1</li> <li>Enfermedad de Addison</li> <li>Enfermedad celíaca</li> <li>Enfermedad de Graves</li> <li>Síndrome de Sjögren</li> <li>Miastenia gravis de inicio temprano</li> <li>Hepatitis autoinmune de tipo I</li> <li>Neuromielitis óptica</li> <li>Complicaciones post-trasplante</li> <li>Eventos autoinmunes por inmunoterapia (p. ej., irAEs por ICIs)</li> </ul>
<b>DR4-DQ8</b> (DRB1*04, DQA1*03, DQB1*0302)	<p>Correlación positiva con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Esclerosis múltiple</li> <li>Diabetes mellitus tipo 1</li> <li>Enfermedad de Addison</li> <li>Enfermedad celíaca</li> <li>Artritis reumatoide</li> <li>Tiroiditis de Hashimoto</li> <li>Vasculitis asociada a ANCA</li> <li>Hepatitis autoinmune de tipo I</li> <li>Complicaciones post-trasplante</li> <li>Eventos autoinmunes por inmunoterapia (p. ej., irAEs por ICIs)</li> </ul>

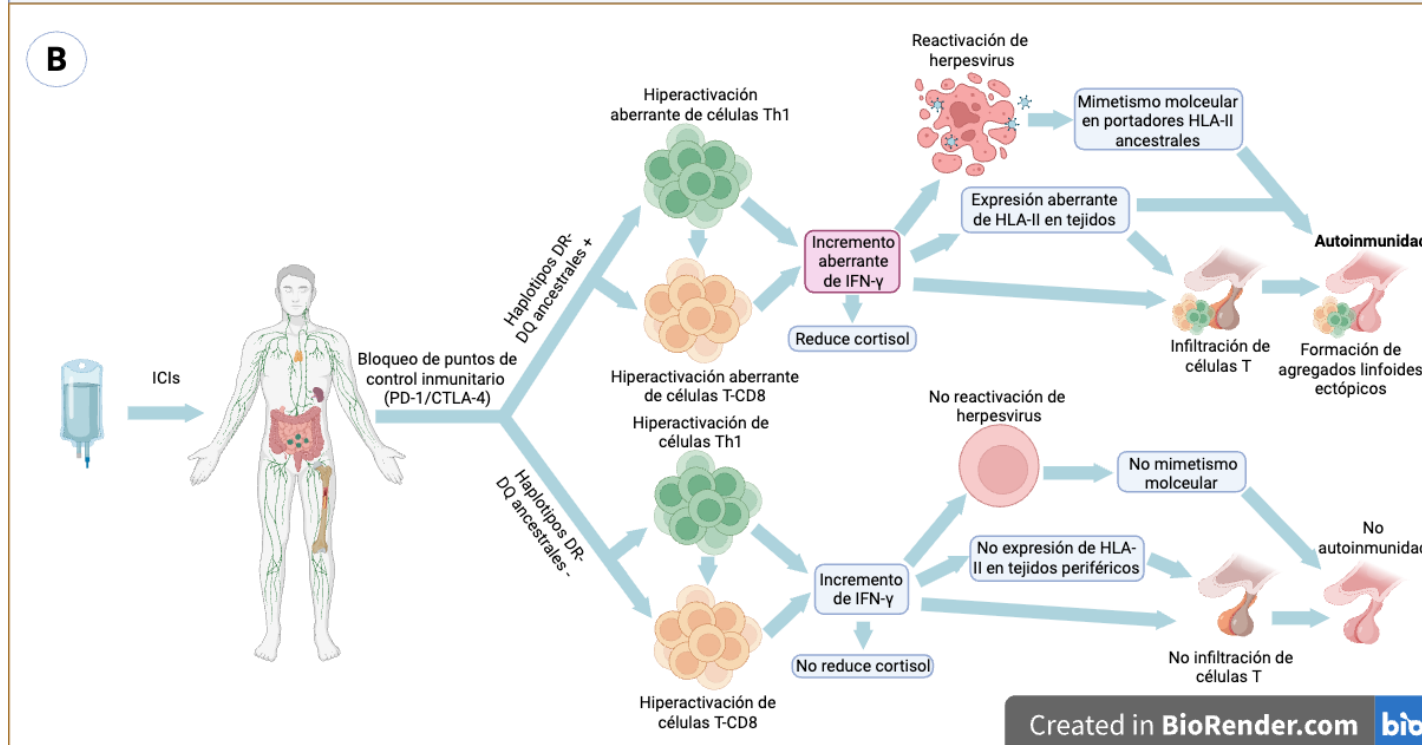
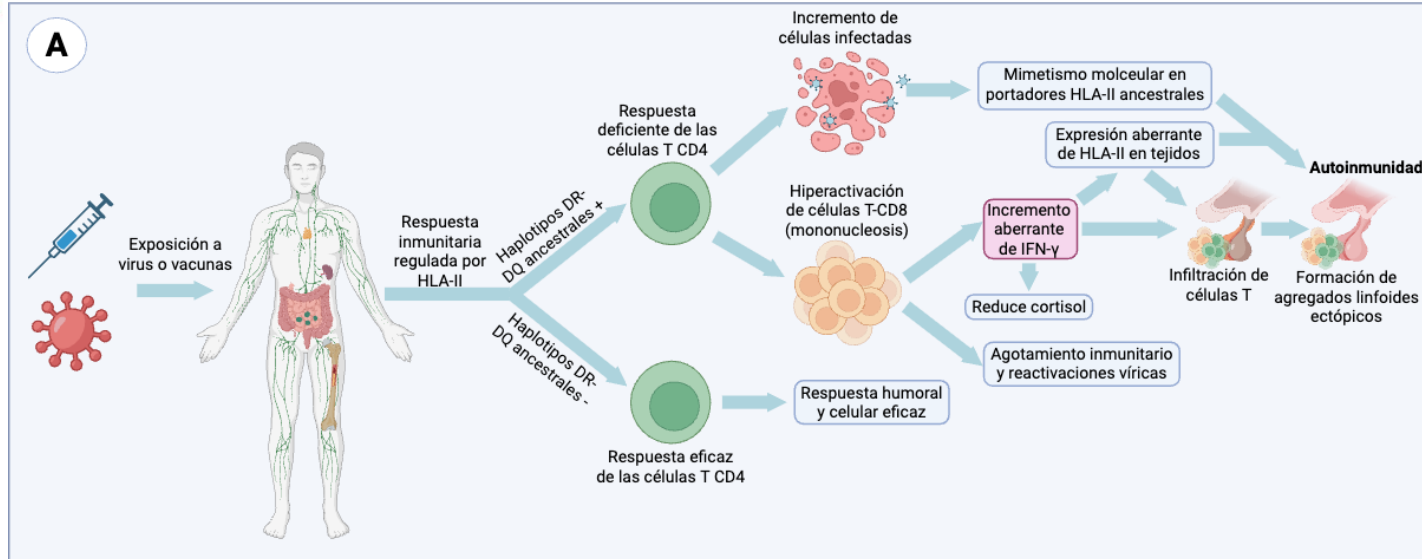


**Fig. 1. Phylogenetic relationship of the different primate Mhc-DRB genes.** Insertions of Alu and retroviral segments are indicated. Relevant primate separation times are marked by dotted lines. A “+” indicates that lineage members have been detected; a “-” that they are probably absent; a “?” that presence or absence of lineage members has not yet been clarified. Myr: million years.





# Predisposición + Desencadenante

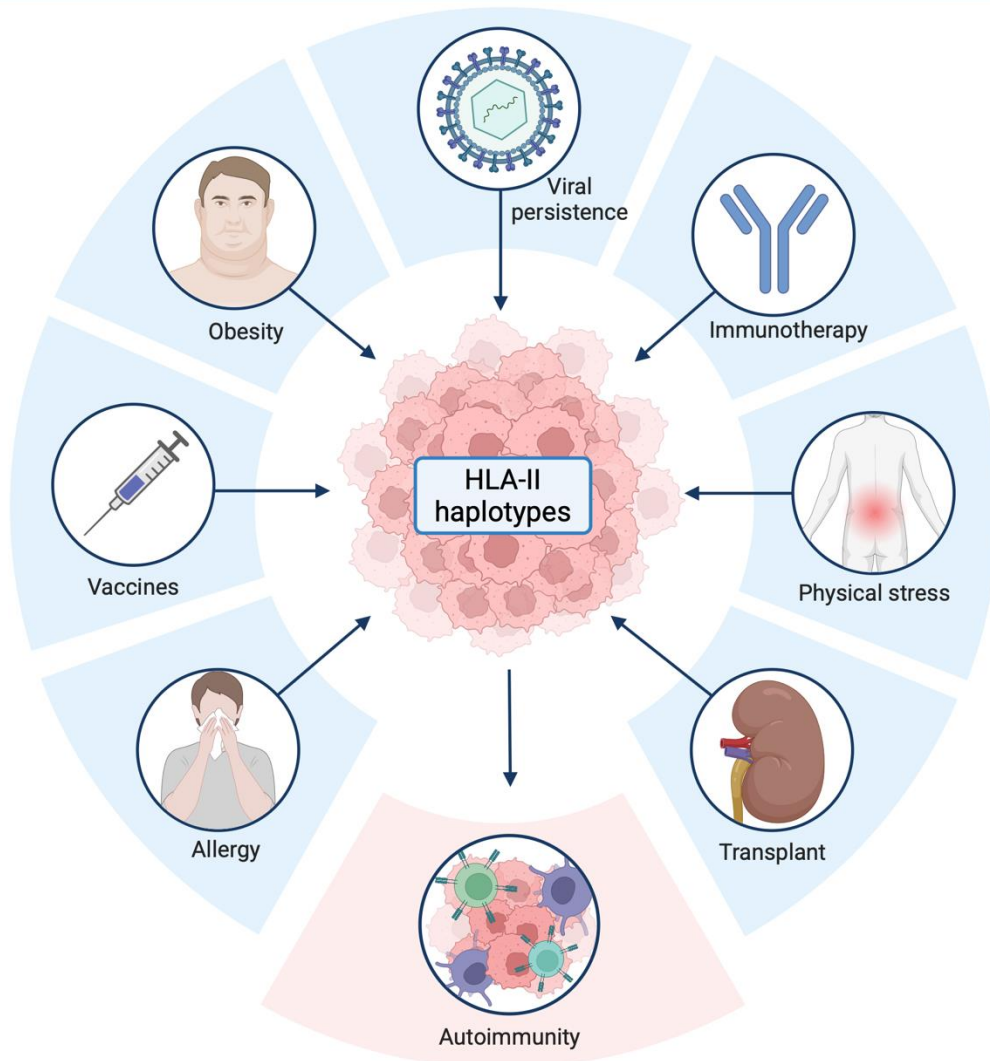




# Desencadenantes



## Pathways to Autoimmunity





# Equipo

## Proyecto de Investigación:

- Predisposición genética HLA-II con alteraciones en subpoblaciones linfocitarias en Encefalomiелitis Miálgica y Long COVID.



Dr. Bruno Paiva



Dra. Aintzane Zabaleta



**Cima**  
Universidad  
de Navarra





# Referencias



- Bergström TF, Engkvist H, Erlandsson R, Josefsson A, Mack SJ, Erlich HA, et al. Tracing the origin of HLA-DRB1 alleles by microsatellite polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1999;64(6):1709-18. doi:10.1086/302401
- Bontrop RE, Otting N, de Groot NG, Doxiadis GG. Major histocompatibility complex class II polymorphisms in primates. *Immunol Rev.* 1999;167:339-50. doi:10.1111/j.1600-065x.1999.tb01403.x
- Lund KP, Eriksson F, Hauge AW, Mora-Jensen HI, Sørensen SS, Bruunsgaard H. The HLA-DR4-DQ8 phenotype of the recipient is associated with increased mortality after kidney transplantation. *Clin Immunol.* 2021;226:108711. doi:10.1016/j.clim.2021.108711
- Mangalam AK, Rajagopalan G, Taneja V, David CS. HLA class II transgenic mice mimic human inflammatory diseases. *Adv Immunol.* 2008;97:65-147. doi:10.1016/S0065-2776(08)00002-3
- Mangalam AK, Taneja V, David CS. HLA class II molecules influence susceptibility versus protection in inflammatory diseases by determining the cytokine profile. *J Immunol.* 2013;190(2):513-8. doi:10.4049/jimmunol.1201891
- Meyer D, Aguiar VR, Bitarello BD, Brandt DY, Nunes K. A genomic perspective on HLA evolution. *Immunogenetics.* 2018;70(1):5-27. doi:10.1007/s00251-017-1017-3
- Ruiz-Pablos M. CD4+ Cytotoxic T Cells Involved in the Development of EBV-Associated Diseases. *Pathogens.* 2022;11(8):831. doi:10.3390/pathogens11080831
- Ruiz-Pablos M, Paiva B, Zabaleta A. Hypocortisolemic ASIA: a vaccine- and chronic infection-induced syndrome behind the origin of long COVID and myalgic encephalomyelitis. *Front Immunol.* 2024;15:1422940. doi:10.3389/fimmu.2024.1422940
- Yasukochi Y, Satta Y. A human-specific allelic group of the MHC DRB1 gene in primates. *J Physiol Anthropol.* 2014;33(1):14. doi:10.1186/1880-6805-33-14

