

Volumen 41 • Número 3 • Julio - Septiembre 2022

Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología



**PADME desvela el
microambiente de las
regiones tumorales
quiescentes (en rojo)
resistentes a los linfocitos T**

Tribuna

Panorama

Investigación

Clínica

Docencia

Divulgación

www.inmunologia.org



SEI
Sociedad
Española de
Inmunología

¿Por qué hacerse SOCIO de la SEI?



Estudiante Predoctoral

La SEI apoya a los **JÓVENES** inmunólogos con **BECAS** para **CONGRESOS** nacionales e internacionales que nos permiten conocer los últimos avances en el campo.

Para los que escogen la **Especialidad de Inmunología**, la SEI es la única asociación que defiende nuestros intereses y lucha para que se cree el **ÁREA DE CAPACITACIÓN ESPECÍFICA** y que nuestra especialidad tenga **FUTURO**.



Residente de Inmunología

Entra en www.inmunologia.org en la sección **HACERSE SOCIO**.

Si eres profesional de la Inmunología, introduce tus datos y el nombre e e-mail de un socio en activo de la SEI que te avale. Nosotros contactaremos con el socio de referencia. Si no conoces socios en activo, introduce como socio "SEI" y el e-mail "gestionSEI@inmunologia.org" y nosotros te buscaremos referencia.

Inmunología

Publicación trimestral en línea de la Sociedad Española de Inmunología.
ISSN (digital): 0213-9626

www.inmunologia.org



Coordinación General: Rafael Sirera

Coordinación Secciones: Rafael Sirera (Panorama)
Daniel Pleguezuelo (Clínica)
Pedro Roda (Investigación)
Alfredo Corell (Divulgación)
Pascual Martínez (Docencia)

Comité editorial: Carmen Cámara
Javier Carbone
Manuel Muro
Silvia Sánchez-Ramón
Sandra Pascual
Carmen Martín
Fernando Fariñas
Jesús Sánchez
David Sancho
Jorge Laborda

Secretaría Técnica SEI: Calle Castelló, 128 7ª planta.
28006 Madrid (SPAIN)

Para futuras colaboraciones:

1. Descarga las [instrucciones a los autores aquí](#).
2. Puedes contactar directamente con los coordinadores pulsando en el enlace en su nombre al inicio de cada sección o subsección.
3. Para comentarios, sugerencias o información sobre cómo anunciarse, contacta con la [Secretaría Técnica aquí](#).

La responsabilidad del contenido de las colaboraciones publicadas en la revista *Inmunología* corresponderá a sus autores, quienes autorizan la reproducción de sus artículos e imágenes a la SEI exclusivamente para esta revista. La SEI no hace necesariamente suyas las opiniones o los criterios expresados por sus colaboradores.

© Sociedad Española de Inmunología, 2020

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Con el patrocinio de:



BD



inmunotek
alergia e inmunología

ÍNDICE DEL CONTENIDO



SEI
Sociedad Española
de Inmunología



JORGE LABORDA: **Immunoterapia antitumoral NK-CAR: De asesinas naturales a asesinas artificiales**

LLEDÓ RODRÍGUEZ, PATRICIA HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, BALTASAR ESCRICHE: **El sistema inmune de los insectos: algo más complejo que simples barreras**

RAFAEL SIRERA: **El sistema inmunitario y la contaminación ambiental son los inductores de los cánceres de pulmón en personas no fumadoras**

DANIEL PELLICER: **Los ratones JEDI contra el cáncer de mama triple negativo**

Eva Martínez Cáceres, la inmunología en el centro de una trayectoria

V Escuela de inmunología e inmunoterapia en tiempos de pandemia

Premio de Investigación Binding Site

LOLA FERNÁNDEZ, FRANCISCO SÁNCHEZ, SARA G. DOSIL: **Natural killer (NK) cell-derived extracellular-vesicle shuttled microRNAs control T cell responses**

IRENE OLIVERA: **A therapeutically actionable pro-tumoral axis of cytokines involving interleukin-8, TNF α and IL-1 β**

RAFAEL BLANCO: **CD69 expression on regulatory T cells protects from immune damage after myocardial infarction**

PILAR BALDOMINOS, JUDITH AGUDO: **Quiescent cancer cells resist T cell attack by forming an immunosuppressive niche**

MARÍA LASA, ESTHER MANCEBO: **Afrontando el reto: trasplante cardíaco en presencia de anticuerpos anti HLA donante específicos**

Presentación de casos clínicos sobre toxicidades asociadas a la inmunoterapia en pacientes con cáncer. Primera parte.

PASCUAL MARTÍNEZ: **Los abejorros juegan**

EDUARDO LÓPEZ-COLLAZO: **La viruela del mono: realidades científicas, sin bulos ni estigmas**

●	PORTADA
●	2 Créditos
●	Índice
●	4 Nota de los editores
●	5 Carta del Presidente
●	6 TRIBUNA
●	7 PANORAMA
●	7 Inmunología desinflamada
●	9 Inmunoensayo
●	20 Inmunoensayo
●	25
●	27 Inmunólogas
●	30
●	41
●	42 INVESTIGACIÓN
●	42 Visión del autor
●	44
●	46
●	47
●	49 CLÍNICA
●	49 Casos Clínicos
●	52
●	71 DOCENCIA
●	71
●	74 DIVULGACIÓN
●	74

Sumario

Saludos a toda la comunidad SEI. Ya tenéis disponible el tercer número del año 2022, que esperamos os sea de interés.

Nuestro Presidente en su carta nos hace un resumen del Congreso de la SEI celebrado en León, resaltando su excelente organización, su alto nivel científico y la fuerza de nuestra Sociedad y sus ganas de interactuar y desarrollar nuevos retos y proyectos. En este número le damos la bienvenida al nuevo Secretario de la SEI, Óscar de la Calle-Martín que periódicamente en la Tribuna nos podrá al día de los asuntos de interés de la Junta Directiva. Óscar nos destaca la proyección internacional de la SEI, la gran calidad y actualidad de los trabajos que se presentan en nuestro "Immunology Club" y os invita a asistir y participar en la segunda edición del A-WISH que se consolida como nuestro "Winter Symposium" con un programa de máxima relevancia en el campo de la "inmunología entrenada".

En la sección de Panorama, Jorge Laborda nos habla del potencial de la células NK en la terapia CAR sin olvidar también sus posibles inconvenientes entre los que os destacamos el novedoso concepto de la trogocitosis. En un Inmunoensayo muy interesante, investigadores del Instituto BIOTECMED de la Universitat de València nos presentan el sistema inmunitario de los insectos y que seguro que os sorprenderá pues romperá con la simplicidad con la que a priori lo imaginamos y os develarán importante aplicaciones biotecnológicas. En otro Inmunoensayo repasamos el papel dual que juega la respuesta inmunitaria en la biología de los tumores. Por un lado son nuestros aliados en la detección y destrucción de las células transformadas pero ,como nos presenta Rafael Sirera, la conjunción de inflamación y contaminación podría ser la causa de los cánceres de pulmón que se originan en sujetos no expuestos al humo del tabaco. Daniel Pellicer nos presenta a los ratones JEDI, que son una magnífica herramienta para conocer mejor como se desarrolla la respuesta inmunitaria en el cáncer de mama y que es una introducción excelente para la publicación en Cell de este año de Pilar Baldominos y Judith Argudo, del Dana-Farber Cancer Institute en Boston, en la que nos describen como la células tumorales quiescentes son capaces de evadir la citotoxicidad que intentan ejercer los linfocitos. La minisección de Inmunólogas rinde tributo hoy a Eva Martínez Cáceres, una médico valenciana formada en el Hospital Clinic de Barcelona y el Instituto del Cáncer de Holanda y que es un referente europeo en las terapias tolerogénicas en enfermedades autoinmunes. En su semblanza, no solo se destacan sus cualidades científicas y de gestión de un Servicio de Inmunología, sino también el gran cariño y

positividad que reparte allí por donde está y que es tanto de agradecer. También en Panorama los becarios de la V Escuela de Inmunología y que asistieron al curso de Inmunoterapia en Tiempos de Pandemia nos hacen su pertinente resumen de las ponencias allí presentadas. En este numero, además os presentamos un resumen del trabajo que se llevó el Premio de Investigación Binding Site.

Para sumario en Clinica: Esther Mancebo Y María Lasa comparten un caso clínico que ejemplifica el grado de complejidad y difíciles decisiones que se están tomando en el área de Histocompatibilidad. Traen el caso de un paciente polisensibilizado frente a moléculas HLA que pudo ser trasplantado pese a presentar anticuerpos donante específicos (DSA) gracias a la flexibilización de los criterios para considerar antígenos como prohibidos para un trasplante de órgano sólido. En esta sección, los becarios del Curso de Experto en Inmunología e Inmunoterapia en Cáncer de la Universidad Francisco de Vitoria nos presentan, en una primera entrega, la experiencia en el manejo de las toxicidades que la inmunoterapia puede ocasionar en algunos pacientes, que es una parte muy relevante de la actuación de los inmunólogos clínicos en el área del tratamiento de los tumores.

En el apartado Docencia de este número presentamos un análisis de diferentes simuladores relacionados con la Inmunología, herramientas cada vez más necesarias en una docencia digital y vanguardista. Desde pequeñas simulaciones de recuento en cámara de Neubauer a verdaderos laboratorios de realidad virtual, pasando por pequeños videojuegos con un objetivo más lúdico. Elementos que, en conjunto, pueden aportar un enorme potencial a nuestras clases y ayudar al alumnado a asentar conocimientos prácticos. Con estos, el alumnado puede repetir o practicar muchísimas más técnicas de las que seríamos capaces de impartir en un solo curso académico, sin la necesidad imperativa de unas instalaciones con compleja y cara instrumentación.

En la sección de Divulgación en este número tenemos un nuevo análisis de Eduardo López-Collazo sobre cuestiones de máxima actualidad. Hemos vivido el brote reciente de la viruela del mono, y el principal grupo de contagio, varones homosexuales, ha sido estigmatizado por medios de comunicación y autoridades sanitarias. Aquí nos presenta un análisis de la situación libre de tabúes.

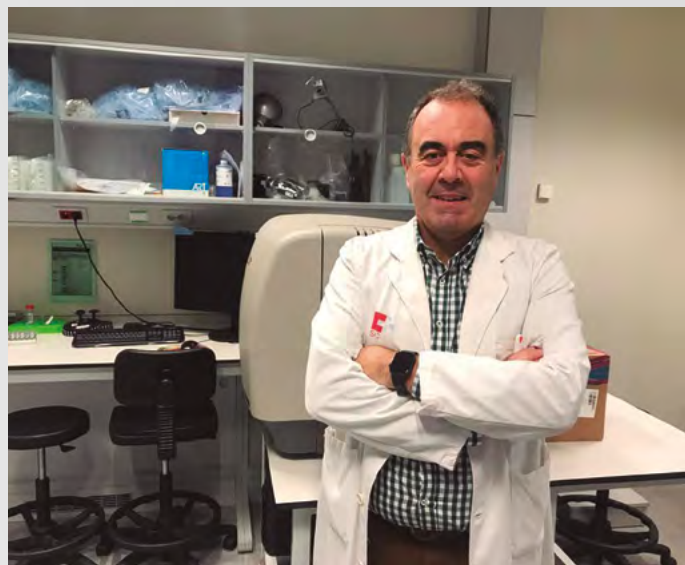
Esperamos que os sea de interés.

LOS EDITORES

Carta del Presidente

MARCOS LÓPEZ HOYOS

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
y Universidad Cantabria*



El congreso contó con un programa muy completo e intenso donde pudimos asistir a distintas sesiones plenarias impartidas por figuras internacionales y también nacionales en nuestro campo. Se abarcó el COVID-19 en una sesión al inicio del congreso para comenzar con todas las áreas que abarca la Inmunología y que son en gran medida desconocidas para la población. Hubo mesas acerca del empleo de células Tregs en trasplante o la plenaria de Megan Sykes con el empleo de secuenciación de TCR y RNA para monitorizar el quimerismo de pacientes trasplantados. El primer día concluyó la sesión extraordinaria de Ruslan Medzhitov con unas diapositivas muy sencillas pero una explicación muy completa acerca del metabolismo celular y los mecanismos de la respuesta inflamatoria.

El segundo día abrió con una charla magistral por parte de Carola García de Vinuesa acerca de nuevos mecanismos de producción de anticuerpos por parte de las células B y su implicación diferenciada en la patogenia de las enfermedades autoinmunes órganoespecíficas y sistémicas. Por supuesto, se abordaron en sesiones paralelas aspectos muy relevantes como las nuevas manifestaciones más allá de las infecciones en las inmunodeficiencias, el papel del microbioma en enfermedades de base inmunitaria o la inmunoterapia celular en cáncer. El programa se completó con tres mesas acerca de: inmunosenescencia, desde la influencia del metabolismo hasta aspectos de base más clínica; inmunidad de mucosas con el papel de las células dendríticas en la mucosa intestinal; nuevos tratamientos de base inmunológica en la diabetes tipo I.

El día de clausura del congreso se abarcaron desde el uso de las células T CAR en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico hasta la modulación de la respuesta inmunitaria innata por virus. Detlef Schuppan impartió una conferencia muy completa acerca de la patogenia y aspectos novedosos de la respuesta inmunitaria en la enfermedad celiaca y todo lo relacionado con la intolerancia al gluten. El congreso concluyó con sesiones sobre neuroinflamación, respuesta tipo T2 y con una mesa sobre síndromes hemofagocíticos primarios y secundarios impartida por las figuras de referencia en el campo, como Michael Jordan y Jan Inge Henter.

Todo el programa se aderezó con otros aspectos muy relevantes en el contexto actual con mesas sobre el papel de la mujer en ciencia y sobre nuestra función en la divulgación de la Inmunología. Por supuesto, hubo sesiones de comunicaciones orales y de poster en todas nuestras áreas de interés y los grupos de trabajo de la SEI retomaron (y en algún caso iniciaron) su actividad que se vio truncada en parte durante dos años de pandemia.

En definitiva, fue un congreso con un alto nivel científico y donde se vio que somos una sociedad muy viva y con ganas de interaccionar y desarrollar nuevos proyectos. Quiero aprovechar este espacio para agradecer al Comité Local por su esfuerzo y buen hacer en el desarrollo de este congreso. Los pequeños desajustes y detalles, que nos habéis hecho llegar durante el congreso y a través de las encuestas. Tenemos la siguiente oportunidad de avanzar e ir mejorando en el 44 Congreso a desarrollar en Bilbao del 11 al 13 de mayo próximo. Recuperamos la fecha de mayo-junio para los congresos de la SEI. Os esperamos.

Un abrazo y feliz verano

MARCOS LÓPEZ HOYOS
Presidente SEI



OSCAR DE LA CALLE-MARTÍN. Hospital de Sant Pau

En primer lugar, me gustaría agradeceros la confianza que habéis depositado en mi persona al elegirme como vuestro Secretario para los próximos 4 años. Tanto a mi como al resto de la Junta Directiva que se eligió en el Congreso de León; Vicepresidente y 3 vocales. Todos juntos estamos comprometidos a impulsar nuevas actividades para vosotros, y renovar y vitalizar las que estamos llevando a cabo en los últimos años. Esperemos que estos años venideros sean tan apasionantes como los anteriores, aunque tal vez sería de agradecer que lo fuesen un poco menos. En estos años se ha incrementado la visibilidad de la Inmunología de manera notable y es nuestra intención seguir intentando que dicho interés, por parte de la sociedad no decaiga.

Nuestro Presidente nos ha hecho un resumen del notable contenido del 43 Congreso de la SEI, así que yo me concentraré en lo que tenemos por venir. Cada mes tendremos nuestro Immunology Club que nos pone en contacto con los trabajos de máxima actualidad que desarrollan nuestros compatriotas, ya sea en España o fuera de nuestras fronteras. Intentaremos incluir, cada vez más, a investigadores jóvenes, y no solo a Inmunólogos de reconocido prestigio. Nuestra Sociedad cada vez es más diversa y es nuestra intención hacer que dicha diversidad se refleje en todas las actividades que se impulsan o se apoyan desde la SEI. Diversidad de género, de intereses científicos, pero también profesionales, de edad. En el mes de noviembre tendremos una sesión conjunta con la Sociedad Francesa de Inmunología, y esto debe de ser solo el principio de un esfuerzo de internacionalización de nuestras labores científicas. Ya se han establecido lazos y se planifican con las Sociedades de Inmunología de Portugal, México y Francia, pero tenemos el reto de extender dichas colaboraciones con los países Latinoamericanos y con más países europeos. Con estos últimos interaccionamos activamente a través de la EFIS y con la realización trianual

de los Congresos Europeos de Inmunología (ECI-EFIS). El próximo se llevará a cabo en Dublín en septiembre de 2024, pero sería importante conseguir que uno de los siguientes Congresos ECI tenga una sede en nuestro país, y desde la JD os animamos a presentar candidaturas, del mismo modo que hemos logrado éxitos en la organización de Congresos Europeos como los de la EFI o la ESID.

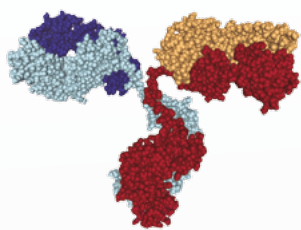
En esta línea más internacional se sitúan Simposios, destinados a un número menor de asistentes, pero en absoluto de una inferior calidad científica. La segunda edición del A-WISH lo consolida ya como nuestro "Winter Symposium", con un nivel que poco tiene que envidiar a los que se llevan a cabo en los USA (A-WISH-2, 15-16 de diciembre). Este año está dedicado a un campo tan reciente como la "Inmunidad Entrenada" y acudirán muchos de los mejores investigadores en el campo, comandados por Mihai Netea, así como otros investigadores de primerísima línea como Akiko Iwasaki y Ruslan Medzhitov. Os animamos a asistir, y para los más jóvenes se ha añadido unas sesiones en la mañana del primer día con el fin de que presenten sus resultados en un ambiente internacional, pero más distendido que en un Congreso convencional. El A-WISH-3 ya está en marcha para los que no podáis asistir en 2022.

Y en verano, y para los más juniors, como un modo fantástico de contacto con la Inmunología más diversa desde un punto de vista temático, tenemos nuestra Escuela de Verano de Inmunología, en el maravilloso entorno de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Ya llevamos 5 ediciones y nuestra anterior Presidenta, y autora de best-sellers, la Dra. Africa Gonzalez está decidida a su continuidad.

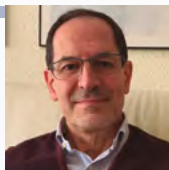
En resumen, cada día tenemos nuevos y mejores motivos para estar en contacto entre nosotros y con la Inmunología.

OSCAR DE LA CALLE-MARTÍN

Secretario SEI



Inmunoterapia antitumoral NK-CAR: De asesinas naturales a asesinas artificiales



JORGE LABORDA

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Castilla-la Mancha

Decía el filósofo Francis Bacon (1561-1626) que la Naturaleza, para ser gobernada, necesita ser obedecida. Aguda apreciación, rigurosamente cierta, aunque no es menos cierto que la Naturaleza, para ser gobernada, necesita ser comprendida. Solo la comprensión de los mecanismos naturales permite desarrollar sistemas de intervención que, obedeciendo las leyes de la Naturaleza, consiguen, no obstante, que esta nos obedezca obedeciéndose a sí misma.

La anterior introducción filosófica viene a colación porque gracias al descubrimiento y comprensión de los mecanismos de acción de las células T citotóxicas (los linfocitos T CD8 activados) y de las células *Natural Killer* (NK) se han podido desarrollar procedimientos anti-tumorales muy prometedores que, obedientemente, matan a las células cancerosas. Me refiero a los sistemas llamados T-CAR y NK-CAR.

Las letras CAR corresponden a las siglas en inglés para las palabras *Chimeric Antigen Receptors*, o receptores de antígeno quiméricos. Estos receptores son genes y proteínas completamente artificiales, resultado de la unión de dos o más proteínas, –de ahí el nombre de quiméricos, derivado de las quimeras de la mitología griega, compuestas por el cuerpo de dos animales diferentes– diseñados con la intención de que los linfocitos T CD8 o las células NK, de acuerdo con su naturaleza, ataquen a las células tumorales y las maten.

Para entender cómo ha sido posible conseguir esto, es necesario resumir brevemente la serie de descubrimientos que lo han permitido. Tal vez el descubrimiento más importante fue comprobar que los linfocitos T CD8 son las células capaces de matar a otras células del organismo que han dejado de cooperar con las demás porque se han convertido en tumorales, o porque han sido infectadas por una bacteria o un virus.

Las células T CD8 activadas pueden matar a otras células porque –otro descubrimiento importante– cuentan

con receptores de antígenos en su superficie capaces de detectar moléculas propias (moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, MHC-I) modificadas por un agente extraño –por ejemplo, un virus–, o por alguna proteína que ha mutado –como sucede en un tumor. Una vez detectada la célula diana con el receptor, el linfocito T recibe a través de éste una señal molecular que le permite adherirse a la célula y liberar al espacio de adhesión moléculas citotóxicas que penetrarán en la célula diana y desencadenarán el proceso de apoptosis, o muerte celular programada. Una vez muerta la célula, el linfocito T se despega de su «cadáver» y viaja en busca de otra célula rebelde a la que matar.

Las células NK –descubiertas hace más de cincuenta años– emplean un mecanismo muy similar para matar a las células que detectan como peligrosas. Sin embargo, el modo cómo las detectan es muy diferente al empleado por los linfocitos T CD8. Las células NK se activan cuando no detectan suficientes moléculas de MHC-I propias en la superficie de una célula, o detectan otras moléculas propias que las células expresan como consecuencia del estrés. Así, las células NK actúan frente a un desequilibrio en la expresión de moléculas propias que es indicativo de un problema. Escasas moléculas del MHC-I o demasiadas moléculas indicadoras de estrés inclinan la balanza desde un mensaje «no me mates» a un mensaje «mátame» emitido por una célula que se ha convertido en peligrosa para el organismo.

Diseñadas para matar

Estos y otros descubrimientos y la comprensión de los mecanismos de acción de las células T CD8 y NK han permitido modificarlas genéticamente de manera que podamos dirigir su acción contra células tumorales, en particular contra las células causantes de diversos tipos de leucemias. La idea no es otra que la de equipar

a estas células con receptores de diseño capaces de enviar una señal activadora asesina no ya cuando detectan a las moléculas que las activan de manera natural, sino cuando detecten a moléculas de nuestra elección, como puede ser un antígeno específico de un tipo tumoral concreto al que las células NK o T CD8 no responden de manera natural. Estos receptores de diseño son los llamados CAR.

Algunas terapias T-CAR han sido ya aprobadas por la FDA estadounidense o la Agencia Europea del Medicamento. En la actualidad, se están llevando a cabo cientos de ensayos clínicos con células T-CAR. Es de esperar que algunos de ellos tengan éxito y se convierten en nuevas herramientas antitumorales. La terapia T-CAR, aunque muy prometedora, no está exenta de problemas. Uno de los más importantes es que necesita de células T CD8 extraídas del propio paciente, que, según su estado, no siempre dispone de este tipo de células en número suficiente. La generación de células T-CAR para cada paciente es un proceso laborioso que puede durar semanas, y que pone en riesgo la vida de los pacientes con tumores agresivos. Además, la terapia puede dar lugar a efectos secundarios graves, como la enfermedad de injerto contra hospedador (conocida por GVHD, por sus siglas en inglés) o incluso, en ocasiones, desencadenar una tormenta de citocinas que puede resultar fatal.

Ventajas de las células NK-CAR

Una forma de soslayar estos problemas es utilizar células NK. El empleo de estas células comporta varias ventajas. En primer lugar, pueden matar a células tumorales que no expresen moléculas MHC-I, lo que muchas células tumorales consiguen hacer para escapar de la acción de los linfocitos T CD8. Esto supone que las células NK-CAR pueden erradicar tumores de forma no dependiente de un antígeno específico, lo que las células T-CAR no pueden hacer. Además, las células NK-CAR pueden matar a células que hayan sido marcadas con anticuerpos contra un antígeno concreto, lo que tampoco está al alcance de los linfocitos T CD8. Otra ventaja adicional es que la longevidad de las células NK en circulación es significativamente menor que la de las células T CD8, lo que disminuye el riesgo de que se generen efectos secundarios, en particular la enfermedad de injerto contra hospedador. Sin embargo, esto también conlleva problemas de eficacia a la hora

de eliminar a las células tumorales.

Tal vez la ventaja más importante sea que no es necesario utilizar células NK extraídas del propio paciente para modificarlas genéticamente y generar con ellas células NK-CAR. Esto ha permitido incluso generar células NK-CAR universales a partir de donantes sanos o incluso a partir de líneas celulares en cultivo, que pueden ser utilizadas como una especie de base genérica para la aplicación de esta terapia en cualquier paciente. Estas ventajas han permitido desarrollar varias terapias NK-CAR que están siendo evaluadas en ensayos clínicos. El desarrollo de estos ensayos ha permitido a su vez comprobar que la terapia NK-CAR sufre de un serio problema: el proceso llamado *trogocitosis*.

No mates a tu hermana

La trogocitosis es un proceso por el que una célula «mordisquea» a otra y le arrebató moléculas de la superficie que ahora puede expresar en la suya. Esto es lo que las células NK-CAR hacen con las células tumorales a las que matan. Además de matarlas, les roban parte de sus moléculas y las colocan en su superficie.

La presencia de moléculas del tumor en la superficie de las células NK-CAR las convierte en células diana de sus compañeras, es decir, otra célula NK-CAR puede ahora identificar a una «hermana» suya que ha trogocitado a una célula tumoral y confundirla con esta, matándola. Esto conduce a una rápida disminución de las células NK-CAR que se matan unas a otras, y a que las células tumorales no puedan ser completamente eliminadas.

Afortunadamente, la comprensión de los mecanismos por los que las células normales impiden que las células NK las maten permite también modificarlas para evitar que se maten entre sí. Estos mecanismos implican la expresión de moléculas inhibitorias de la actividad de las células NK, de moléculas que emiten el mensaje «no me mates». Así en un reciente artículo publicado en *Nature Medicine*, investigadores del Centro Anderson Contra el Cáncer de la Universidad de Texas, generan células NK-CAR que expresan receptores inhibitorios «no me mates». Los investigadores comprueban que estos receptores impiden el fratricidio entre las células NK-CAR y les permiten seguir activas contra las células tumorales por más tiempo. Habrá que esperar, no obstante, a los resultados de ensayos clínicos para confirmar si esta nueva estrategia antitumoral es segura y tiene éxito.

Referencias: Li, Y., Basar, R., Wang, G. *et al* KIR-based inhibitory CARs overcome CAR-NK cell trogocytosis-mediated fratricide and tumor escape. *Nat Med* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02003-x>

CAR NK-Cell Therapy Is Quickly Growing in Immunotherapy: <https://www.targetedonc.com/view/car-nk-cell-therapy-is-quickly-growing-in-immunotherapy>

Este artículo está también disponible en el podcast del autor Quilo de Ciencia:

<https://cienciaes.com/quilociencia/2022/11/01/inmunoterapia-antitumoral/>





El sistema inmune de los insectos: algo más complejo que simples barreras



LLEDÓ RODRÍGUEZ, PATRICIA HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, BALTASAR ESCRICHE

Instituto BIOTECMED, Departamento de Genética, Universitat de València.

En los últimos años se ha producido un aumento de toma de conciencia sobre la importancia económica y social de los insectos. Aunque algunos pueden ser perjudiciales ocasionando problemas de salud pública o pérdidas económicas relacionadas con las plagas en cultivos, muchos son esenciales en procesos como la polinización, además de tener aplicaciones como la producción de biomasa o su uso como agentes de control biológico. Todos estos factores han contribuido a que se produzca un aumento del número de estudios relacionados con el sistema inmune de los insectos, lo cual ha ayudado a conocer el funcionamiento de estos animales. Se han observado similitudes con el sistema inmune de los mamíferos, además de descubrir la denominada sensibilización del sistema inmune (más comúnmente conocida por su terminología inglesa "immune priming"), lo que ha provocado que se rompa con la asunción de simplicidad que tradicionalmente se les ha asociado. Todo esto ha permitido la optimización de muchas aplicaciones importantes.

Introducción

Los insectos representan el grupo más grande y diverso de animales de la Tierra (1), formado por más de 900.000 especies (2). Esta gran diversidad ha dado lugar a que se establezcan una gran variedad de órdenes diferentes de insectos.

Los insectos son animales invertebrados pertenecientes al filo de los artrópodos (3) y subfilo de los hexápodos que poseen un cuerpo duro gracias a la cutícula que presentan en su superficie. El cuerpo está dividido en tres zonas bien definidas: abdomen, tórax y cabeza. Poseen tres pares de patas y un par de antenas; la inmensa mayoría posee dos pares de alas cuando se convierten en adultos, aunque a veces desarrollan únicamente un par o ninguno (4). Esta estructura (**Figura 1**) es común a todos los insectos. En relación a su desarrollo, este grupo animal está caracterizado por llevar a cabo un proceso

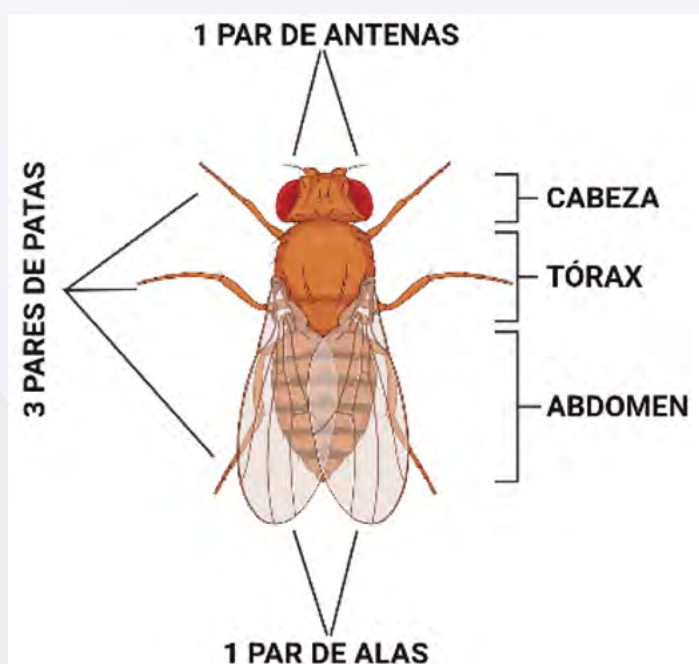


FIGURA 1. Estructura corporal común de los insectos. El modelo tomado en la imagen es una hembra de *Drosophila melanogaster*.



de metamorfosis, el cual comienza después de la eclosión del huevo hasta que alcanzan la fase adulta. La mayoría de los insectos experimentan una metamorfosis completa o transformación holometabólica. En cada fase de esta transformación (huevo, larva, pupa y adulto), el insecto presenta una morfología diferente a la que a la que presentaba en la fase anterior y a la que presentará en la fase adulta (5). Otros insectos presentan una metamorfosis incompleta o transformación hemimetabólica. En este caso, el huevo eclosiona y da lugar a un insecto en estado de ninfa que pasa por diferentes estados en los que, normalmente, no sufre grandes cambios físicos o morfológicos; muchas veces tiene una apariencia similar a la que adquirirá, finalmente, en la fase adulta (6).

a. TIPOS DE INSECTOS

Desde una visión antropocéntrica, los insectos se pueden distribuir en numerosas categorías o clases en función del impacto económico y social que tienen. Algunas de las clases más importantes por dicho impacto son las clases de las que se va a hablar a continuación.

i. Insectos para la producción de biomasa

Un aumento continuo de la población se traduce en un incremento considerable de la demanda de alimentos. Esto ha llevado a la necesidad de buscar alternativas sostenibles a los productos obtenidos mediante la ganadería tradicional.

La cría de insectos representa muchas ventajas frente a la cría de animales de ganadería convencionales tal y como se muestra en la **Figura 2**. Tienen gran valor nutricional por su elevado contenido en proteínas, grasas, vitaminas y minerales, además de su alto porcentaje comestible. Requieren poco

Animal y porcentaje comestible	Espacio (m ²)	Comida (Kg)	Agua (·10 ³ L)	Emisión CO ₂ (Kg)	Proteína /100g (%)
 40	250	10	15'5	40	40
 55	70	5	6	50	20
 55	70	2'5	4	40	31
 80	40	1'5	2'5	25	69

FIGURA 2. Tabla comparativa del impacto económico y ambiental, e información nutricional entre animales de granja convencionales e insectos. Imagen inspirada en los resultados de (8), (9) y (10). En el interior de un círculo amarillo situado junto a la imagen de cada animal se indica el porcentaje comestible del mismo. El resto de parámetros corresponden al espacio (metros cuadrados), cantidad de alimento (kilogramos) y cantidad de agua ($\times 10^3$) necesario para la cría del animal; la cantidad de gas CO₂ que emiten durante su cría; y el porcentaje de proteína que presenta su carne cada 100 gramos.

espacio para su crecimiento y relativamente poca cantidad de agua y alimento. Las emisiones de CO₂ son menores en la cría de insectos que en la de animales de granja convencionales. Es importante tener en cuenta que son omnívoros y pueden crecer utilizando diferentes sustratos. Muchos de ellos son descomponedores de materia orgánica muerta, uno de los residuos generados por la actividad antropogénica. Esto permite la reducción de los desechos (7).

ii. Insectos polinizadores

Los insectos establecen interacciones de diferente naturaleza con las plantas. La principal posiblemente sea la polinización y dispersión de las semillas. Un tercio de la producción global de cultivos destinados al uso humano depende de la polinización llevada a cabo por insectos, además de ser necesarios para mantener la propagación de especies de plantas silvestres importantes o en peligro de extinción (11). Cabe destacar que las abejas son responsables aproximadamente del 70% de la polinización llevada a cabo por insectos (12), siendo las moscas el segundo grupo de polinizadores (13).

iii. Insectos como vectores de enfermedades

Los insectos son capaces de actuar como vectores de algunos agentes inductores de enfermedades actuando como vehículos de transmisión entre individuos (animales y plantas) sin sufrir ninguna patología (14).

Un ejemplo ampliamente estudiado de agentes infecciosos cuya transmisión es mediada por artrópodos son los virus arbovirus, entre los cuales se incluyen el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo occidental, y el virus del zika. Todos ellos son transmitidos por dípteros, perteneciendo los más destacables a la familia Culicidae (15). También tienen un impacto importante algunos parásitos, como el parásito causante de la enfermedad de la malaria (16).

iv. Insectos empleados en la lucha biológica

Los insectos pueden establecer diferentes interacciones entre ellos. En base a ellas se pueden establecer, entre otros, dos tipos de insectos: parasitoides y depredadores. Ambos se caracterizan por causar la muerte de otros insectos, por lo que se pueden utilizar como agentes de control biológico.

Los insectos parasitoides son aquellos cuyas larvas se desarrollan a expensas de una alimentación a base del cuerpo de un hospedador introduciéndose en el cuerpo del mismo. Se estima que existen entre medio millón y dos millones de especies de insectos parasitoides dispersados por ambientes terrestres y acuáticos, mayoritariamente moscas y avispa (17). Por otro lado, los insectos depredadores se alimentan a base de otros insectos, pero sin introducirse en su interior (18).

v. Insectos plaga

Los insectos también resultan la causa de importantes pérdidas de cultivos traducidas en pérdidas económicas. Los responsables son los denominados insectos fitófagos, insectos plaga, los cuales utilizan determinadas plantas como base de su alimentación (19). Aunque este apartado se focaliza en las plagas relacionadas con los cultivos, existen plagas urbanas causadas por insectos sinantrópicos como moscas o cucarachas que habitan en ecosistemas urbanos aprovechando los desechos generados por los humanos como fuente de alimentación y/o reproducción. Estos transmiten patógenos generalmente por transmisión y dispersión mecánica mediada por el exosqueleto o por la regurgitación y representan un problema mayoritariamente de salud pública (20).

Por las grandes pérdidas que suponen estos insectos fitófagos es necesario realizar un control adecuado sobre ellos. No obstante, los métodos tradicionales como el uso de insecticidas químicos suponen un aumento de la contaminación, por lo que actualmente se está trabajando en alternativas ecológicas que ayuden a llevar a cabo este control de una forma eficiente sin impactar sobre el medio ambiente (19, 21).





FIGURA 3. Comparación del esquema general del sistema inmune de mamíferos e insectos.

Generalidades del sistema inmune de los insectos

Hasta hace relativamente pocos años, la información que se tenía sobre el sistema de los insectos configuraba un esquema muy simple. Este esquema ha ido haciéndose más complejo y se ha observado que existe una similitud entre el sistema inmune de los insectos y el de los mamíferos, siendo los segundos considerados los animales más evolucionados y por consiguiente más complejos.

El sistema inmune tanto de insectos como de mamíferos basa su acción en la activación de diferentes respuestas cada vez más complejas que se activan de forma secuencial cuando una respuesta es insuficiente para frenar la acción del agente patógeno. Insectos y mamíferos comparten tres de estas respuestas, como se observa en la **Figura 3**: barreras físico-químicas, respuesta innata y sensibilización del sistema inmune. Además, los mamíferos poseen una última respuesta específica denominada respuesta adaptativa, hasta ahora desconocida en insectos. Se basa en el reconocimiento específico del antígeno por parte de los linfocitos B y T, los cuales se activan y se diferencian en células efectoras que dan lugar a los anticuerpos específicos (22).

a. Barreras físico-químicas

Se trata de la primera línea de defensa de la que consta el sistema inmune tanto de mamíferos como de insectos. En mamíferos las tres barreras físicas principales son piel, sangre y mucosas. Los insectos presentan cutícula, hemolinfa y matriz peritrófica, análogas respectivamente a las tres barreras mencionadas en mamíferos (23).

b. Respuesta inmune innata

Cuando el antígeno consigue atravesar las barreras físico-químicas, el sistema inmune activa la respuesta innata, una respuesta inespecífica que trata de eliminar al antígeno independientemente de cuál sea su naturaleza (23), aunque a partir de este punto el texto se va a enfocar en la respuesta a patógenos (agentes capaces de causar enfermedades a su huésped). Las defensas del sistema inmu-



ne innato poseen receptores de reconocimiento de patrones de patógenos (PRRs, del inglés “Pattern Recognition Receptor”) que se activan tras reconocer los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, del inglés “Pathogen-associated molecular patterns”). La ubicación de estos PRRs es diversa, aunque tanto en mamíferos como en insectos se han encontrado en los receptores tipo Toll (TLRs, del inglés “Toll Like Receptors”). La activación de los PRRs desencadena la activación de las respuestas propias de la respuesta innata (24).

Aunque muchos de los procesos que forman parte de la respuesta innata son comunes en insectos y mamíferos, existe una diferencia importante. En mamíferos la activación de estos procesos se basa en el proceso de inflamación, que provoca la migración de células y moléculas del sistema inmune que inician procesos como la fagocitosis, producción de enzimas líticas, generación de especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés “Reactive Oxygen Species”), síntesis de péptidos con actividad antimicrobiana (AMPs, del inglés “Antimicrobial Peptides”), acción del enzima óxido nítrico sintetasa (NOS, del inglés “Nitric Oxide Synthetase”). Mientras, en insectos la respuesta innata se encuentra dividida en respuesta celular (fagocitosis, nodulación y encapsulación) y respuesta humoral [melanización y sistema profenoloxidasa (ProPO, del inglés “Prophenoloxydase System”), producción de AMPs, generación de especies ROS (25), generación de especies reactivas de nitrógeno (NRS, del inglés “Nitrogen Reactive Species”), la acción del enzima NOS, la coagulación y dos rutas inmunológicas: ruta TOLL y la ruta de señalización de la deficiencia inmune (IMD, del inglés “Immune Deficiency Signaling Pathway”) (24).

i. Fagocitosis, nodulación y encapsulación

Los procesos de la respuesta innata celular son llevados a cabo por los diferentes tipos de hemocitos (granulocito, esferulocito, oenocito, adipohemocito, coagulocito, plasmatocito), células que se encuentran en circulación en la hemolinfa del insecto y que provienen de la diferenciación de una célula inicial denominada prohemocito. Los hemocitos que intervienen mayoritariamente en estos procesos son los plasmatocitos y granulocitos (24), ya que son los únicos que se adhieren a moléculas extrañas y patógenas (26), aunque también son importantes los oenocitos.

La fagocitosis consiste en el engullimiento de agentes invasores pequeños mediante hemocitos de forma individual (27). Se inicia cuando un cuerpo extraño es reconocido como tal y diferentes proteínas de la membrana plasmática de los hemocitos se unen a ella. El cuerpo extraño queda envuelto en un fagosoma, el cual se fusiona con un lisosoma que contiene enzimas hidrolíticas capaces de digerir el patógeno (28). Además, el hemocito produce ROS y NRS, tóxicos para el patógeno y, capaces de desencadenar la respuesta humoral (26).

La nodulación y encapsulación actúan de manera conjunta contra grupos de patógenos o patógenos grandes que no pueden ser eliminados por un hemocito de forma individual. Se inicia en los primeros minutos después de la penetración del patógeno en la hemolinfa. Se basa en la formación de una cápsula, proceso que tarda entre 2 y 24 horas en función del insecto. No obstante, se considera que la cápsula está formada por completo a las 72 horas (27). Cuando el patógeno es reconocido por los PRRs, diferentes tipos de hemocitos se adhieren siguiendo un patrón de agregación que es diferente en función del tipo de insecto. Fenotípicamente se observa una cápsula proteica oscura en cuyo interior se encuentra el patógeno invasor (29).

ii. Melanización

Uno de los procesos más importantes en el sistema inmune de los insectos es la melanización. Este proceso se desencadena a partir de la activación del sistema profenoloxidasa (ProPO) (**Figura 4**). La enzima ProPO requiere de una activación proteolítica llevada a cabo por la proteasa activadora de la proPO (PAP, del inglés “prophenoloxidase-activating protease”). PAP se encuentra inicialmente inactiva (pro-PAP), además de estar inhibida por la proteína Spn27. Cuando se requiere del proceso de melanización se sintetiza un inhibidor de Spn27 (26) y una inmunoproteína media la activación de PAP (30). PAP activa a ProPO y se inicia una cascada que finaliza con la producción de melanina (31) junto con otras proteínas que forman una vaina capaz de asfixiar y matar al patógeno gracias a compuestos tóxicos que produce (26).



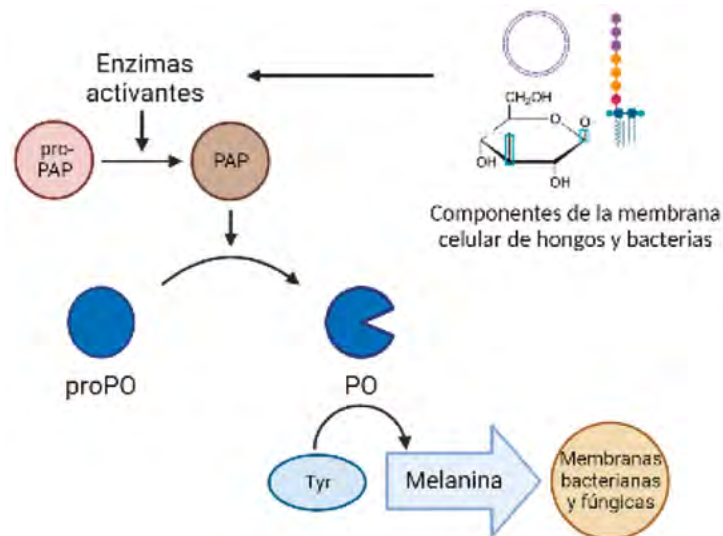


FIGURA 4. Esquema del sistema profenoloxidasas (ProPO) en insectos.

iii. Producción de péptidos antimicrobianos (AMPs)

Los péptidos con actividad antimicrobiana no son exclusivos de insectos, sino que están también presentes en plantas y otros animales. Basan su mecanismo de acción en el ataque a la membrana celular del patógeno (23). Los AMPs son polímeros simples, péptidos cortos con una estructura secundaria anfipática en la que los aminoácidos hidrofílicos e hidrofóbicos quedan espacialmente separados, adquiriendo una carga neta catiónica. Las membranas de las bacterias tienen una carga neta negativa, de forma que los AMPs son atraídos electrostáticamente hacia la membrana bacteriana, se abren camino hacia el interior de la célula bacteriana formando poros y causando su lisis y muerte (32).

iv. Enzima óxido nítrico sintetasa (NOS)

El papel de esta enzima se ha podido describir en insectos gracias a la conservación que se ha observado con los mamíferos, aunque el peso de su acción en mamíferos es bajo. En insectos, la enzima NOS interviene en la degradación de patógenos en el interior de la vacuola sintetizando óxido nítrico (NO^-), capaz de pasar al interior de la vacuola por la membrana vacuolar y cooperar con otras moléculas como el oxígeno (O_2), anión superóxido (O_2^-), anión peroxinitrito (ONOO^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), grupo hidroxilo (OH^-) y ácido hipocloroso (HOCl) (Figura 5) (24).

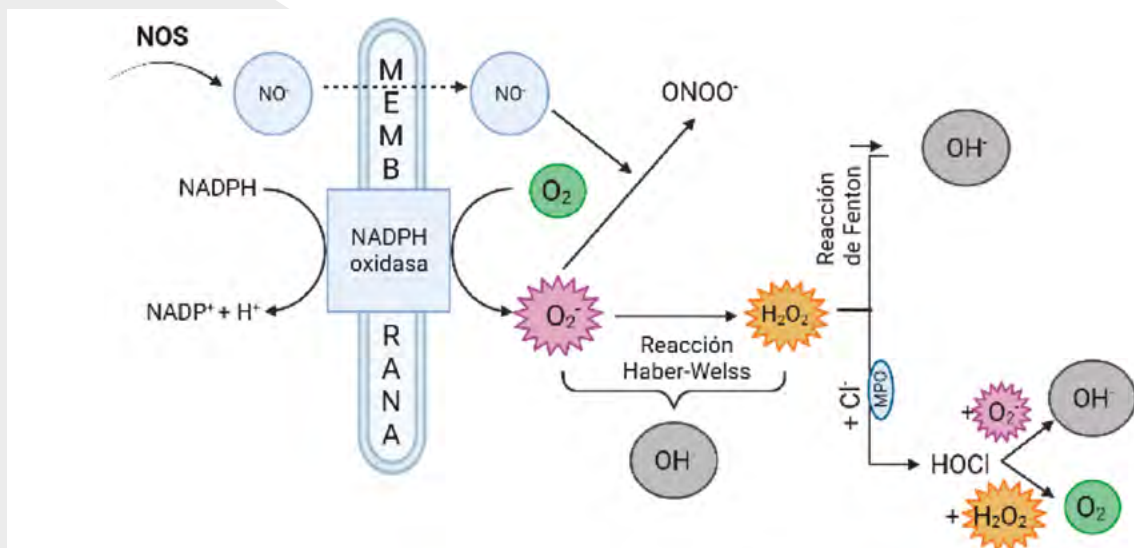


FIGURA 5. Esquema del papel de la óxido nítrico sintetasa (NOS) en la degradación de patógenos en el interior de la vacuola.



v. Coagulación

El proceso de coagulación y su similitud con la coagulación en mamíferos está muy bien descrita, aunque en mamíferos forma parte de la respuesta adaptativa. La coagulación induce la formación de complejos insolubles matriz-coágulo en el sistema circulatorio. En insectos el proceso se inicia con la desgranulación de plasmotocitos, segregando granulocitos activos. Los granulocitos junto con otras proteínas plasmáticas y la melanina generada por el sistema ProPO llevan a cabo la coagulación (31).

vi. Rutas Toll e IMD

Se trata de dos rutas inmunológicamente muy importantes en insectos. La ruta Toll se inicia con la activación de un receptor tipo Toll que es común entre mamíferos e insectos. Al descubrir que el receptor Toll en insectos (el cual interviene en la formación del eje dorso-ventral) (33) y el receptor Toll tipo 4 de mamíferos (activación de la ruta inmune del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-KB, del inglés "Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells")) presentan una elevada similitud se pensó que el receptor Toll en insectos podría tener algún papel en el sistema inmune de éstos. Se descubrió entonces que este receptor Toll en insectos se activa al reconocer proteínas de reconocimiento del peptidoglicano bacteriano activas (PGRPs, del inglés "peptidoglycan recognition proteins"), iniciando una cascada que finaliza con la activación de la transcripción de los genes envueltos en la producción de AMPs que actúan mayoritariamente frente a bacterias Gram-positivas (31). Esta ruta Toll se relaciona con el sistema inmune de los mamíferos si se estudia la activación del receptor Toll tipo 4, la cual desencadena la activación de dos rutas inmunes: la ruta quinasas c-Jun N-terminal y la ruta NF-KB, cuyas respuestas incluye, entre otros procesos, la producción de AMPs antibacterianos.

Por otro lado, la ruta IMD se inicia en insectos por la unión del peptidoglicano bacteriano a las PGRPs. Esto conlleva a el reclutamiento de un dominio de muerte celular (IMD), una proteína adaptadora (dFADD) y una caspasa (DREED). Esto inicia una cascada que finaliza con la activación de la transcripción de los genes envueltos en la producción de AMPs que actúan mayoritariamente frente a bacterias Gram-negativas y hongos, además de inducir la apoptosis (un tipo de muerte celular programada). De una manera análoga, en mamíferos se activa la ruta de la necrosis tumoral α (TNF- α , del inglés "Tumor Necrosis Factor- α ") por la unión del factor TNF- α al receptor del factor de necrosis de tumor R1. Su activación induce el reclutamiento de RIP-1, FADD y la caspasa 8, homólogos a IMD, dFADD y DREED de insectos. Se inicia una cascada que finaliza con la activación de la transcripción de genes envueltos en la apoptosis y la producción de moléculas propias de la respuesta inmune (33, 31).

c. Sensibilización del sistema inmune en insectos

Hace aproximadamente una década, se descubrió la denominada sensibilización del sistema inmune en insectos, sobre la que se ha avanzado considerablemente durante los últimos años, aunque todavía se encuentra en investigación. Ésta es una respuesta que se basa en que, tras un primer contacto (en inglés, "priming"), tienen lugar cambios en los parámetros que forman parte de los procesos de la respuesta innata del insecto. Esto causa que su sistema inmune se encuentre en un estado de alerta o prevención para un contacto posterior (en inglés, "challenge"), ya sea con el mismo agente o con otro, dependiendo del caso (29). La sensibilización del sistema inmune ha demostrado aumentar la supervivencia de los insectos en muchos casos. Se pueden estudiar diferentes ejemplos. Se ve una tasa de supervivencia mayor en exposiciones posteriores al someter previamente a diferentes insectos a un primer contacto con *Bacillus thuringiensis*, *Staphylococcus aureus* o *Escherichia coli*, pero no se obtiene el mismo resultado tras un primer contacto con *Serratia entomophila* (34). Si se somete a *Galleria mellonella* a un primer contacto con el hongo letal para este insecto *Candida albicans* el insecto consigue sobrevivir en contactos posteriores con dicho hongo (35). Si se somete a un primer contacto a la oruga *Manduca sexta* con una cepa no patogénica de *E. coli* el insecto queda protegido en contactos posteriores frente a la bacteria *Photorhabdus luminiscens* (36). Se observa como el patrón es diferente en función del insecto y del agente inductor de la respuesta, pero todos los casos tienen en común un aumento de la supervivencia del insecto tras un primer contacto.



Sin embargo, no todos los insectos poseen esta respuesta ni todos los patógenos son capaces de inducir. Un ejemplo de insectos que carecen de sensibilización del sistema inmune es el de los insectos que tienen forma de vida colonial, aunque no se cumple de forma universal (37). El hecho de que estos insectos carezcan de este mecanismo de defensa parece deberse a que poseen otros mecanismos que eliminan la necesidad de presentar una respuesta inmune individual prolongada en el tiempo, como defensas colectivas que impiden la dispersión del patógeno a través de la colonia. Además, el coste energético de la sensibilización del sistema inmune es elevado, por lo que la intensidad de la respuesta será proporcional a su necesidad y, por tanto, a la peligrosidad de la infección (35). Es importante no confundir esta respuesta con la respuesta adaptativa de mamíferos, ya que no se presenta sus características esenciales: especificidad (no se ha encontrado un patrón actualmente) (34, 36), duración a largo plazo (la duración media es de 14 días) (29) y respuesta inmune bifásica (este patrón solo se ha visto en la producción de AMPs y no en todos los casos) (38).

Generalmente, el efecto de la sensibilización del sistema inmune se caracteriza mediante medidas sobre los cambios que sufren los parámetros propios de los procesos de la respuesta innata después de un primer contacto con un agente inductor de la sensibilización del sistema inmune: densidad de hemocitos (relación con la fagocitosis) (29, 35, 36, 34), producción de AMPs (34), encapsulación (29) y melanización (38) principalmente, además de la activación de las rutas Toll e IMD.

En relación a las rutas Toll e IMD se observa una activación general de ambas rutas tras someter a los insectos a un primer contacto (39). El buen funcionamiento de la ruta Toll parece necesario para que el efecto del primer contacto tenga lugar, ya que mutantes de componentes clave de esta ruta no manifiestan los beneficios de esta respuesta (38). Esto ha sido respaldado por otro estudio en el que se sometió a mutantes de *D. melanogaster* para diferentes elementos inmunes clave a diferentes contactos previos con *S. pneumoniae* (36). Es posible comparar estos resultados con la regulación de la expresión génica de los genes envueltos en las rutas Toll e IMD. Al someter a un insecto a un primer contacto con un agente inductivo de la sensibilización del sistema inmune (cepa *Btt* de *B. thuringiensis*) no se observan diferencias significativas en la regulación de los genes envueltos en la ruta IMD respecto al mismo insecto sometido a un primer contacto con un agente no inductivo (cepa *Bt407* de *B. thuringiensis*). Sin embargo, sí se encuentran diferencias significativas en la regulación de los elementos que forman parte de la ruta Toll. Esto parece indicar que existen determinados elementos de la ruta Toll que son activados específicamente durante la sensibilización del sistema inmune (contacto previo con un agente inductivo), posiblemente genes específicos clave para eliminar al patógeno (39).

Por el elevado coste metabólico de la sensibilización del sistema inmune, desarrollar esta respuesta tiene consecuencias en la vida del insecto. Lo interesante es que estas consecuencias se plasman en la reproducción de la descendencia, no en la del propio insecto.

Dichas consecuencias quedan plasmadas mediante la reducción del tiempo útil de reproducción de los descendientes cuyos progenitores han desarrollado la sensibilización del sistema inmune (40). Además, el tiempo de desarrollo larvario de dichos descendientes se ve aumentado respecto al tiempo de desarrollo larvario de insectos control. No obstante, el peso final del insecto tras la eclosión del huevo no varía (41).

i. Factores que influyen en la activación de la sensibilización del sistema inmune

Inicialmente, es interesante destacar que la inanición no influye en el desarrollo de la sensibilización del sistema inmune, a diferencia de lo esperado en base a la premisa del elevado coste energético y metabólico de la misma (40). Esto no le resta importancia a los numerosos factores que sí influyen en la intensidad y el desarrollo de la respuesta. Una dosis elevada, pero subletal del agente inductor de la respuesta utilizado en el primer contacto dará lugar a una respuesta más intensa y, por tanto, más duradera en el tiempo. Esto se debe a la proporcionalidad entre la peligrosidad de la infección y necesidad de una respuesta inmune y la intensidad de la sensibilización del sistema inmune (35, 29). Además, al ser limitada la duración de esta respuesta, la protección del insecto en una exposición posterior será mayor cuanto menor sea el intervalo temporal entre el contacto previo y dicha exposición.

Por otro lado, si se focaliza el estudio en las bacterias como agentes inductores de la respuesta, se observa una mejor respuesta al utilizar bacterias Gram-positivas frente Gram-negativas y entomopa-



tógenas frente no entomopatógenas. Esto se debe a que, en ambos casos, se trata de bacterias que son más amenazantes, y al representar un mayor peligro para la vida del insecto, la intensidad de la respuesta será mayor (34).

La microbiota del insecto es otro punto interesante. Aunque es compleja de estudiar, en base a los resultados de estudios basados en la administración de antibióticos a los insectos antes y después tanto del contacto previo como de la exposición, se ha determinado que la presencia de la microbiota propia del insecto favorece el adecuado desarrollo de la sensibilización del sistema inmune (38, 39).

ii. Sensibilización del sistema inmune transgeneracional

La sensibilización del sistema inmune transgeneracional (más conocido por su término inglés *transgenerational immune priming*, TgIP) hace referencia al hecho de que la descendencia cuyos progenitores han sido sometidos a un primer contacto con un patógeno adquieren determinada protección y resistencia frente a exposiciones con patógenos tras su nacimiento. Esta respuesta la pueden desarrollar tanto en fase huevo, como larva o adulta. La protección puede ser transferida tanto del progenitor macho como de la hembra (38). Por ejemplo, al someter a *Tenebrio molitor* a un primer contacto con el entomopatógeno *Metarhizium anisopliae*, las hembras ponen huevos que presentan una actividad antimicrobiana mayor que los huevos control. Además, esos mismos descendientes, cuando llegan a su estado adulto, presentan una densidad de hemocitos más elevada que los adultos control (34).

El mecanismo molecular que se encuentra detrás de este proceso no está claro, aunque se proponen algunas posibles explicaciones: 1) se transportan algunos de los componentes de la membrana del patógeno inductor de la respuesta por parte de la hembra al huevo, observado experimentalmente en *Apis mellifera* o *Spodoptera exigua*; 2) se transfieren sustancias presentes en el fluido seminal capaces de inducir esta respuesta en la descendencia, observado experimentalmente mediante genes reporteros; 3) cambios epigenéticos durante la formación del embrión, no observado experimentalmente (38).

Al igual que en la sensibilización del sistema inmune, en la sensibilización del sistema inmune transgeneracional no se puede establecer un patrón concreto de especificidad (34). Otra incógnita es el número de generaciones que puede perdurar este efecto, hecho que depende de la especie de insecto (38, 41). Comparte con la sensibilización del sistema inmune dos aspectos: a) se utilizan los parámetros de los procesos propios de la respuesta innata para medir la respuesta, ya que son los que sufren cambios significativos; b) el hecho de desarrollar una mejor respuesta al utilizar en el contacto previo del progenitor una bacteria Gram-positiva y/o entomopatógena. Por otro lado, se observa una adquisición mayor de protección por parte de los machos que de las hembras por su mayor peso y su mayor nivel de defensas (34, 36).

Conclusiones

El funcionamiento del sistema inmune de los insectos no puede establecerse bajo la premisa de simplicidad a la que fue sujeto inicialmente. Los avances logrados sobre el conocimiento del sistema inmune de estos animales en las últimas décadas son muchos, destacando entre ellos los relacionados con el descubrimiento de la sensibilización del sistema inmune transgeneracional, una respuesta que posibilita a los insectos aumentar su supervivencia tras sufrir contactos previos con elementos inductores de su sistema inmune. Esta es una respuesta compleja que todavía se encuentra en investigación. En base a estos conocimientos se pueden encontrar múltiples aplicaciones que destacan aún más la importancia de los insectos, como por ejemplo la optimización de la cría masiva de insectos beneficiosos mediante la mejora de su respuesta inmune; o, por el contrario, la mejora de las técnicas de control de insectos mediante el desarrollo de técnicas específicas que permitan prever la respuesta del insecto. Con todo esto, los insectos son un grupo ampliamente diverso y complejo, con un gran impacto social y económico, sobre el cual es conveniente tener un amplio conocimiento por las múltiples aplicaciones en las que se pueden emplear.



Agradecimientos

Este artículo es parte del proyecto del programa PROMETEO de la Generalitat Valenciana (PROMETEU/2020/010) y del proyecto I+D+i PID2021-122914OB-100, financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ y por FEDER Una manera de hacer Europa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Vogel, E., Santos, D., Mingels, L., Verdonck, T-W. & Vanden, J. RNA interference in insects: protecting beneficials and controlling pests. *Frontiers in Physiology*. 2019; 9:1912-1932
- 2 Göpfert, M. & Heninig, R. Hearing in insects. *Annual Reviews Entomology*. 2016; 61:257-276
- 3 Kartsev, V. Phenoptosis in arthropods and immortality of social insects. *Biochemistry*. 2014; 79:1032-1048
- 4 Torralba-Burrial, A. Orden Embioptera. IDE@ - SEA. 2015; 44:1-6
- 5 Rolff, J., Johnston, P. & Reynolds, S. Complete metamorphosis of insects. *Philosophical Transactions B*. 2019; 374:1783-1790
- 6 Truman, J. The evolution of insect metamorphosis. *Current Biology Review*. 2019; 29:1252-1268
- 7 Pinotti, L., Giromini, C., Ottoboni, M., Tretola, M. & Marchis, D. Review: insects and former foodstuffs for upgrading food waste biomasses/streams to feed ingredients for farm animals. *Animal*. 2019; 13:1365-1375
- 8 Quintero, A. Análisis e investigación de la fabricación de alimentos en base a proteínas y nutrientes de larvas de insectos. Pontificia universidad católica de Perú. 2020.
- 9 Ravagli, A. Prospección de los insectos comestibles como fuente de proteína animal para el consumo humano. Universidad Militar Nueva Granada. 2021.
- 10 Gertrudis, E. Desarrollo de nuevos alimentos para consumo humano a base de proteína de insectos. Universitat Politècnica de València. 2020.
- 11 Macgregor, C. & Scott-Brown, A. Nocturnal pollination: an overlooked ecosystem service vulnerable to environmental change. *Emerging Topics in Life Sciences*. 2020; 4:19-32
- 12 Magal, P., Webb, G. & Wu, Y. A spatial model of honey bee colony collapse due to pesticide contamination of foraging bees. *Journal of Mathematical Biology*. 2020; 80:2363-2393
- 13 Garcia, J. E., Hannah, L., Shrestha, M., Burd, M. & Dyer, A. G. Fly pollination drives convergence of flower coloration. *New Phytologist*. 2022; 233:52-61
- 14 Lounibos, L. Invasions by insect vectors of human disease. *Annual Review of Entomology*. 2002; 47:233-266
- 15 Valderrama, A., Díaz, Y. & López-Vergès, S. Interaction of Flavivirus with their mosquito vectors and their impact on the human health in Americas. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017; 492:541-547
- 16 Portillo, A., Ruiz-Arrondo, I. & Oteo, J. Atrópodos vectores en España y sus enfermedades transmisibles. *Medicina Clínica*. 2018; 151:450-459
- 17 Godfray, H. Parasitoids. *Current Biology*. 2004; 14:456
- 18 Jamian, S., Norhisham, A., Ghazali, A., Zakaria, A. & Azhar, B. Impacts of 2 species of predatory Reduviidae on bagworms in oil palm plantations. *Insect science*. 2017; 24:285-294
- 19 Terra, W. & Ferreira, C. Evolutionary trends of digestion and absorption in the major insect orders. *Arthropod Structure & Development*. 2020; 56:100931-100945
- 20 Graczyk, T., Knight, R. & Tamang, L. Mechanical transmission of human protozoan parasites by insects. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005; 18:128-132
- 21 Douglas, A. Strategies for enhanced crop resistance to insect pests. *Annual Review of Plant Biology*. 2017; 29:637-660



- 22 Campos-Granados, C. El sistema inmune en los mamíferos: las defensas del cuerpo. *Nutrición Animal Tropical*. 2014; 8:80-93
- 23 Dunn, P. Biochemical aspects of insect immunology. *Annual Reviews Entomology*. 1986; 31:321-339
- 24 Kavanagh, K. & Reeves, E. Exploiting the potential of insects for *in vivo* pathogenicity testing of microbial pathogens. *FEMS Microbiology Reviews*. 2004; 28:101-112
- 25 García, F., Calzada, A., Rangel, C., Castro, G., Lanz-Mendoza, H., del Río, I. & Hernández, F. Generación de anión superóxido O_2^- en respuesta a zymosan (β , 1-3 glucanos), activador de la respuesta inmune en la cochinilla fina de nopal (*Dactylopius coccus*: Homóptera). *Revista de Investigación de la Universidad Simón Bolívar*. 2005; 4:4-9
- 26 Lundgren, J. & Jurat-Fuentes, J.L. Physiology and ecology of host defense against microbial invaders. *Insect Pathology*. 2012; 13:461-480
- 27 Dubovskiy, I., Krukova, N. & Glupov, V. Phagocytic activity and encapsulation rate of *Galleria mellonella* larval haemocytes during bacterial infection by *Bacillus thuringiensis*. *Journal of Invertebrate Pathology*. 2008; 98:360-362
- 28 Hillyer, J. Insect immunology and hematopoiesis. *Developmental and Comparative Immunology*. 2016; 58:102-118
- 29 Wu, G., Zhao, Z., Liu, C. & Qiu, L. Priming *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae) larvae with heat-killed bacterial cells induced an enhanced immune protection against *Photobacterium luminescens* TT01 and the role of innate immunity in the process. *Journal of Economic Entomology*. 2014; 107:559-569
- 30 Satyavathi, V., Minz, A. & Nagaraju, J. Nodulation: an unexplored cellular defense mechanism in insects. *Cellular Signalling*. 2014; 26:1753-1763
- 31 Sheehan, G., Garvey, A., Croke, M. & Kavanagh, K. Innate humoral immune defences in mammals and insects: The same, with differences? *Virulence*. 2018; 9:1625-1639
- 32 Zasloff, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms: my perspective. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019; 1117:3-6
- 33 Takeda, K., Kaisho, T. & Akira, S. Toll-like receptors. *Current Protocols in Immunology*. 2003; 21:335-376
- 34 Dhinanut, J., Chogne, M. & Moret, Y. Immune priming specificity within and across generations reveals the range of pathogens affecting evolution of immunity in an insect. *Journal of Animal Ecology*. 2017; 87:448-463
- 35 Sheehan, G., Farrell, G. & Kavanagh, K. Immune priming: the secret weapon of the insect world. *Virulence*. 2020; 11:238-246
- 36 Cooper, D. & Eleftherianos, I. Memory and specificity in the insect immune system: current perspectives and future challenges. *Frontiers in Immunology*. 2017; 8:539-545
- 37 Sadd, B., Kleinlogel, Y., Schmid-Hempel, R. & Schmid-Hempel, P. Trans-generational immune priming in a social insect. *Biology Letters*. 2005; 1:386-388
- 38 Contreras-Garduño, J., Lanz-Mendoza, H., Franco, B., Nava, A., Pedraza-Reyes, M. & Canales-Lazcano, J. Insect immune priming: ecology and experimental evidences. *Ecological Entomology*. 2016; 41:351-366
- 39 Greenwood, J., Milutinović, B., Peuß, R., Behrens, S., Esser, D., Rosenstiel, P., Schulenburg, H. & Kurtz, J. Oral immune priming with *Bacillus thuringiensis* induces a shift in the gene expression of *Tribolium castaneum* larvae. *BioMed Central Genomics*. 2017; 18:329-342
- 40 Khan, I., Prakash, A. & Agashe, D. Pathogen susceptibility and fitness costs explain variation in immune priming across natural populations of flour beetles. *Journal of Animal Ecology*. 2019; 88:1332-1342
- 41 Schulz, N., Sell, M.P., Ferro, K., Kleinhöfing, N. & Kurtz, J. Transgenerational developmental effect of immune priming in the red flour beetle *Tribolium castaneum*. *Frontiers in Physiology*. 2019; 10:98-109





El sistema inmunitario y la contaminación ambiental son los inductor de los cánceres de pulmón en personas no fumadoras



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular,
Universitat Politècnica de València

En esta visión de Panorama os presento una idea revolucionaria sobre la formación de tumores en la que está implicada la respuesta inmunitaria. Y me baso en un estudio (Swanton C, ESMO 2022) que posiblemente cambiará la forma en que vemos el cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado.

Introducción

El cáncer es la causa principal de mortalidad en el mundo desarrollado. Muchos agentes ambientales, como la luz ultravioleta y el humo del tabaco, dañan la estructura del ADN y crean mutaciones que hacen que el cáncer se inicie y crezca. A pesar de que en muchos casos conocemos los agentes causales, en algunas personas es imposible atribuir una circunstancia a la aparición de un tipo de tumor. Veamos un ejemplo con el cáncer más mortal de todos, el de pulmón: el desencadenante principal es el humo del tabaco. Fumar lleva asociado un riesgo muy alto a padecer esta enfermedad pero, ni todos los que fuman acaba padeciendo un cáncer, ni todos los que lo sufren han tenido que ser fumadores o estar expuestos pasivamente al humo. De hecho, entre el 10 y 20% de los casos de cáncer de pulmón aparecen en no fumadores. Imaginemos un mundo ideal sin tabaco ese 15% de casos que se dan en no fumadores sigue siendo una cantidad muy relevante y se convierte en la octava causa de cáncer en occidente, al mismo nivel que las leucemias o el cáncer de páncreas (Siegel RL, CA Cancer J Clin. 2020).

Necesitamos conocer las causas que originan los tumores en individuos no expuestos a conocidos y potenciales carcinógenos, qué mecanismos están detrás de la aparición de estos cánceres en no fumadores. La contaminación del aire se ha relacionado con una amplia variedad de problemas de salud, incluidos el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades cardíacas y la demencia. Existe evidencia convincente que relaciona la exposición a la contaminación del aire con la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón (Luu X, Front Med 2021; Eckel SP, Thorax 2016). Sin embargo, hasta ahora no se había dilucidado el mecanismo molecular subyacente al vínculo entre la contaminación del aire y el cáncer de pulmón en los no fumadores. En definitiva, no existe evidencia de que la contaminación del aire directamente haga mutar el ADN, por lo que hay que buscar explicaciones diferentes.

¿Qué hace realmente la contaminación en los pulmones? ¿Como induce los tumores?

En modelos de ratón se observan cambios en el epitelio respiratorio y no es un incremento del número de mutaciones sino algo diferente. Lo que aumenta es la inflamación. Y es bien conocido que en los tejidos inflamados crónicamente el riesgo de que se produzca la transformación neoplásica se multiplica. De hecho Hanahan y Weinberg en sus conocidos "Hallmarks" del cáncer (Cell 2021) ya apuntaron que la inflamación era genotóxica y un potencial agente carcinogénico. Su vinculación en la inflamación crónica como por ejemplo la que sucede en el esófago de Barret fruto del paso del contenido ácido del estómago al esófago era bien conocida, pero en otros ambientes algo por resolver.

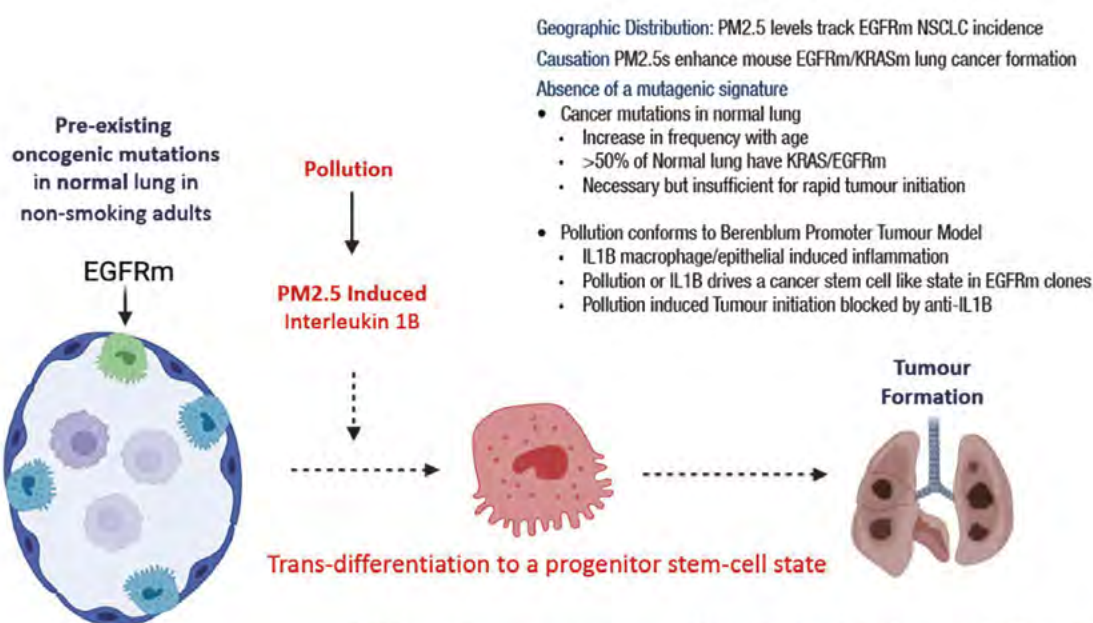


El estudio TRACER

El Profesor Charles Swanton y la Dra. Emilia Lim (UCL Cancer Institute y Francis Crick Institute) en el Congreso de ESMO 2022 en París nos mostraron algunos resultados del TRACERx Lung Study, un programa de 14 millones de libras patrocinado por el Cancer Research UK para entender como aparecen los tumores y como estos evolucionan con el tiempo con el fin de poder desarrollar nuevos tratamientos para la enfermedad. Este es un estudio extenso basado en más de 400 000 personas, con niveles de contaminación del aire medidos y diagnósticos de cáncer posteriores rastreados durante un período de 10 años. El estudio demuestra un vínculo claro entre la contaminación del aire y un mayor riesgo de múltiples tipos de tumores, incluido el cáncer de pulmón.

Los científicos examinaron principalmente un tipo de cáncer de pulmón donde el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es un oncogén que está mutado comúnmente en el cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado. Los investigadores descubrieron, en primer lugar algo sorprendente, que las mutaciones impulsoras en los genes EGFR y KRAS, que se encuentran comúnmente en los cánceres de pulmón, en realidad están presentes en el tejido pulmonar normal y son una consecuencia probable del envejecimiento. Estos hallazgos son comunes pues hasta en un 70% de los casos se encuentran mutaciones asociadas a los tumores. Pero también observaron que en aquellas personas con mutaciones y expuestas a contaminantes de aire se detectaban más cánceres. Estos resultados claramente sugieren que la contaminación del aire promueve el inicio del cáncer de pulmón en las células que albergan el inductor, las mutaciones genéticas.

El siguiente paso del grupo era descubrir por qué algunas células pulmonares con mutaciones se vuelven cancerosas cuando se exponen a contaminantes, mientras que otras no. La investigación encontró que la exposición a diminutas partículas contaminantes que tienen el 3% del ancho de un cabello humano, llamadas PM2.5, provocaba una inflamación microscópica muy abundante y que ello promovía el crecimiento de células portadoras de mutaciones que causan en última instancia el cáncer en los pulmones. Luego la inflamación en los pulmones causada por las PM2.5 despierta células normalmente inactivas en los pulmones que portan mutaciones que causan cáncer. La combinación de mutaciones que causan cáncer y la inflamación puede hacer que estas células crezcan sin control y formen tumores. Es como si las mutaciones no fueran suficientes para crear la neoplasia y que el detonante definitivo fuera la inflamación creada por la contaminación ambiental.



Molecular cancer prevention in high risk populations?

La parte epidemiológica y demográfica del estudio, con esas más de 400.000 personas del Reino Unido y países asiáticos, también permitió comparar las tasas de cáncer de pulmón con EGFR mutante en áreas con diferentes niveles de contaminación por PM2.5. Así, encontraron tasas más altas de cáncer de pulmón con EGFR mutante, así como tasas más altas de otros tipos de cáncer, en personas que viven en áreas con niveles más altos de contaminación por PM2.5.

Con el resultado epidemiológico no se contentaron y los científicos del Instituto Francis Crick expusieron a ratones a las mismas partículas contaminantes (PM2.5) y demostraron que éstas promovieron cambios rápidos en las células de las vías respiratorias, generando mutaciones en los oncogenes EGFR y KRAS. También encontraron que la contaminación del aire impulsa la entrada de macrófagos que liberan mediadores inflamatorios. En ese contexto, la interleucina-1 β , se mostró como el inductor principal, impulsando la expansión de las células con las mutaciones de EGFR en respuesta a la exposición a PM2.5. De hecho observaron que el bloqueo de la interleucina-1 β inhibe la iniciación del cáncer de pulmón en estos ratones, hallazgos que eran consistentes con los datos de un gran ensayo clínico anterior que mostró una reducción del tamaño tumoral cuando los pacientes con enfermedad avanzada fueron tratados con el anticuerpo anti-IL1 β , canakinumab (Paz-Ares L, Ann Oncol 2021; Lythgoe MP, Br J Cancer 2022).

La materia particulada 2.5

La materia particulada 2.5 o PM2.5 (por sus siglas en inglés, particulate matter) son partículas muy pequeñas suspendidas en el aire que tienen un diámetro de menos de 2.5 micras. La materia particulada incluye sustancias químicas orgánicas, polvo, hollín y metales. En concreto las PM2.5 pueden provenir de todas las clases de combustión, como la de los automóviles, camiones, fábricas, quemas de madera, quemas agrícolas y otras actividades. La PM2.5, debido a su tamaño, sólo pueden verse con un microscopio electrónico. Cuanto más pequeñas sean las partículas, más profundamente pueden desplazarse dentro de los pulmones respirando. Se les considera un contaminante atmosférico por sus efectos nocivos sobre la salud, incluyendo enfermedades cardíacas y pulmonares. Los niños, los ancianos y las personas que sufren de enfermedades cardíacas y pulmonares, asma o enfermedades crónicas, son más sensibles a los efectos de la exposición a PM2.5.

Valores legislados para PM2,5 en aire ambiente

Valor legislado	Valor	Periodo
Valor límite anual para la protección de la salud (fecha de cumplimiento: 1 de enero de 2015).- Fase I	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Año natural
Valor límite anual para la protección de la salud (fecha de cumplimiento: 1 de enero de 2020).- Fase II *	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Año natural

Valores recomendados por la OMS

Material particulado

Guías

MP _{2,5} :	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, media anual 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, media de 24 horas
MP ₁₀ :	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, media anual 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, media de 24 horas

En general, la fracción antropogénica domina sobre la natural, tanto en zonas rurales como en puntos de tráfico rodado o industriales. Además la fracción secundaria representa entre el 40 y el 70 % de la masa de PM. Según el Inventario Nacional de Emisiones Contaminantes a la Atmósfera, el foco más influyente es la combustión en sectores no industriales, tanto para las PM10 como para las PM2.5, seguida por el tráfico rodado (en el caso de las PM10) o por la agricultura (en el de las PM2.5). En España se registran niveles altos de PM10 en zonas de tipología muy diversa, en ciudades, en algunas zonas industriales e incluso zonas rurales, debido a que la distribución de fuentes de emisión de partículas es muy compleja, ya que pueden proceder del tráfico rodado (tanto de la emisión del motor, como del desgaste de frenos como de la erosión del firme de rodadura), de la minería, de la industria, de las emisiones domésticas y residenciales, del polvo mineral de origen africano, o del aerosol marino, entre otros (<https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/salud/particulas.aspx>)

Las consecuencias del estudio TRACER

Se estima que 6000 personas que nunca han fumado mueren de cáncer de pulmón cada año en el Reino Unido, algunas de las cuales pueden deberse a la exposición a la contaminación del aire. A nivel mundial, alrededor de 300 000 muertes por cáncer de pulmón en 2019 se atribuyeron a la exposición a PM2.5.

Las células con mutaciones que causan cáncer se acumulan naturalmente a medida que envejecemos, pero normalmente están inactivas. Este estudio ha demostrado que la contaminación del aire despierta estas células en los pulmones, animándolas a crecer y potencialmente formar tumores. El mecanismo que han identificado podría, en última instancia, ayudarnos a encontrar mejores formas de prevenir y tratar el cáncer de pulmón en los que nunca han fumado. Si podemos detener el crecimiento de las células en respuesta a la contaminación del aire, podemos reducir el riesgo de cáncer de pulmón.

Este modelo podría ser responsable de las primeras etapas de muchos tipos diferentes de cáncer, donde los desencadenantes ambientales despiertan células que portan mutaciones causantes de cáncer en diferentes partes del cuerpo. Claramente estos hallazgos se podrían expandir al mesotelioma y el cáncer de boca y garganta donde se da la misma conjunción de la inflamación provocada por un carcinógeno como la contaminación del aire y las mutaciones preexistentes en los tejidos.

A la vista de la cantidad de partículas cuantificadas en los distintos ambientes, incluso pequeños cambios en los niveles de contaminación del aire pueden afectar la salud humana. El 99% de la población mundial vive en áreas que superan los límites anuales de la OMS para PM2.5, lo que subraya los desafíos para la salud pública que plantea la contaminación del aire en todo el mundo. Este estudio resalta indirectamente la importancia de las medidas de control de la contaminación del aire y enfatiza la importancia de reducir la contaminación del aire para reducir el riesgo de enfermedades pulmonares, incluido el cáncer. Dado que el consumo de combustibles fósiles va de la mano con la contaminación y las emisiones de carbono, tenemos un fuerte mandato para abordar estos problemas, tanto por razones ambientales como de salud.

Abordaje del lung cancer screening

Actualmente, la detección precoz de cáncer de pulmón mediante tomografía computerizada de baja radiación (LD-CT) generalmente se recomienda en personas de 55 a 80 años con antecedentes de más de 30 paquetes-año de tabaquismo que son fumadores actuales o dejaron de fumar en los últimos 15 años. Usando un protocolo LD-CT, la mortalidad por cáncer de pulmón en fumadores se redujo significativamente en un 20% (Aberle DR, N Engl J Med 2011). Para los no fumadores, el ensayo TALENT utilizó LD-CT para evaluar a personas de alto riesgo, incluidas aquellas con antecedentes familiares de cáncer de pulmón, exposición al tabaquismo pasivo o presencia de enfermedad pulmonar. lo que lleva a un diagnóstico de cáncer de pulmón en el 2,6 % de los participantes (Yang P, J Thorac Oncol 2021).

Existen barreras para la detección generalizada de cáncer de pulmón usando LD-CT como son el costo, la disponibilidad de TACs, la cantidad de médicos y radiólogos necesarios para interpretar los hallazgos y sobre todo las definiciones de poblaciones "en riesgo". Pero otro de los limitantes claros son



los sobre-diagnósticos, o lo que es lo mismo detectar nódulos pulmonares que cuando se analizan o extirpan muestran que realmente no eran tumores. En este contexto los resultados de esta investigación apuntan a que en el futuro, será posible utilizar exploraciones pulmonares para buscar lesiones pre-cancerosas en los pulmones analizando además el contexto inflamatorio, si es posible mediante técnicas no invasivas como la biopsia líquida. Así se juntarían de la mano el diagnóstico por la imagen con el diagnóstico molecular. Además, el otro potencial sería intentar tratar de revertirlas las lesiones inflamadas pre-cancerosas con medicamentos como los inhibidores de la interleucina-1 β .

Consideraciones finales

Las partículas, que normalmente se encuentran en los gases de escape de los vehículos y el humo de los combustibles fósiles, están asociadas con el riesgo de cáncer de pulmón, lo que representa más de 250 000 muertes en todo el mundo por año. "Las mismas partículas en el aire que se derivan de la combustión de combustibles fósiles, que exacerban el cambio climático, están impactando directamente en la salud humana a través de un importante y previamente pasado por alto mecanismo causante de cáncer en las células pulmonares. El riesgo de cáncer de pulmón por la contaminación del aire es menor que por fumar, pero no tenemos control sobre lo que todos respiramos. A nivel mundial, más personas están expuestas a niveles peligrosos de contaminación del aire que a sustancias químicas tóxicas en el humo del cigarrillo, y estos nuevos datos vinculan la importancia de abordar la salud climática para mejorar la salud humana. un gen llamado EGFR que se observa en aproximadamente la mitad de las personas con cáncer de pulmón que nunca han fumado. En un estudio de casi medio millón de personas que viven en Inglaterra, Corea del Sur y Taiwán, la exposición a concentraciones crecientes de partículas en el aire (PM) de 2,5 micrómetros (μm) de diámetro se vinculó con un mayor riesgo de NSCLC con mutaciones EGFR.

En definitiva, la prevención del cáncer de pulmón es una de las muchas razones para controlar la contaminación del aire.

REFERENCIAS

- 1 Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. National Lung Screening Trial Research Team, Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21714641; PMCID: PMC4356534.
- 2 Eckel SP, Cockburn M, Shu YH, Deng H, Lurmann FW, Liu L, Gilliland FD. Air pollution affects lung cancer survival. *Thorax*. 2016 Oct;71(10):891-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207927. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27491839; PMCID: PMC5400105.
- 3 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
- 4 Liu X, Mubarik S, Wang F, Yu Y, Wang Y, Shi F, Wen H, Yu C. Lung Cancer Death Attributable to Long-Term Ambient Particulate Matter (PM2.5) Exposure in East Asian Countries During 1990-2019. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 15;8:742076. doi: 10.3389/fmed.2021.742076. PMID: 34722581; PMCID: PMC8553966.
- 5 Lythgoe MP, Prasad V. Repositioning canakinumab for non-small cell lung cancer-important lessons for drug repurposing in oncology. *Br J Cancer*. 2022 Sep;127(5):785-787. doi: 10.1038/s41416-022-01893-5. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35739301; PMCID: PMC9427732.
- 6 Paz-Ares L, et al. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S949-S1039. 10.1016/annonc/annonc729.
- 7 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31912902.
- 8 Swanton C, et al. Mechanism of Action and an Actionable Inflammatory Axis for Air Pollution Induced Non-Small Cell Lung Cancer: Towards Molecular Cancer Prevention. *ESMO Congress 2022, LBA 1*
- 9 Yang P, *J Thorac Oncol*. 2021;16(Suppl):S58. 10.1016/j.jtho.2021.01.318

En el blog del autor se puede ver una versión con imágenes: <https://inmunoensayos.blogs.upv.es/?p=1076>



Los ratones JEDI contra el cáncer de mama triple negativo



DANIEL PELLICER

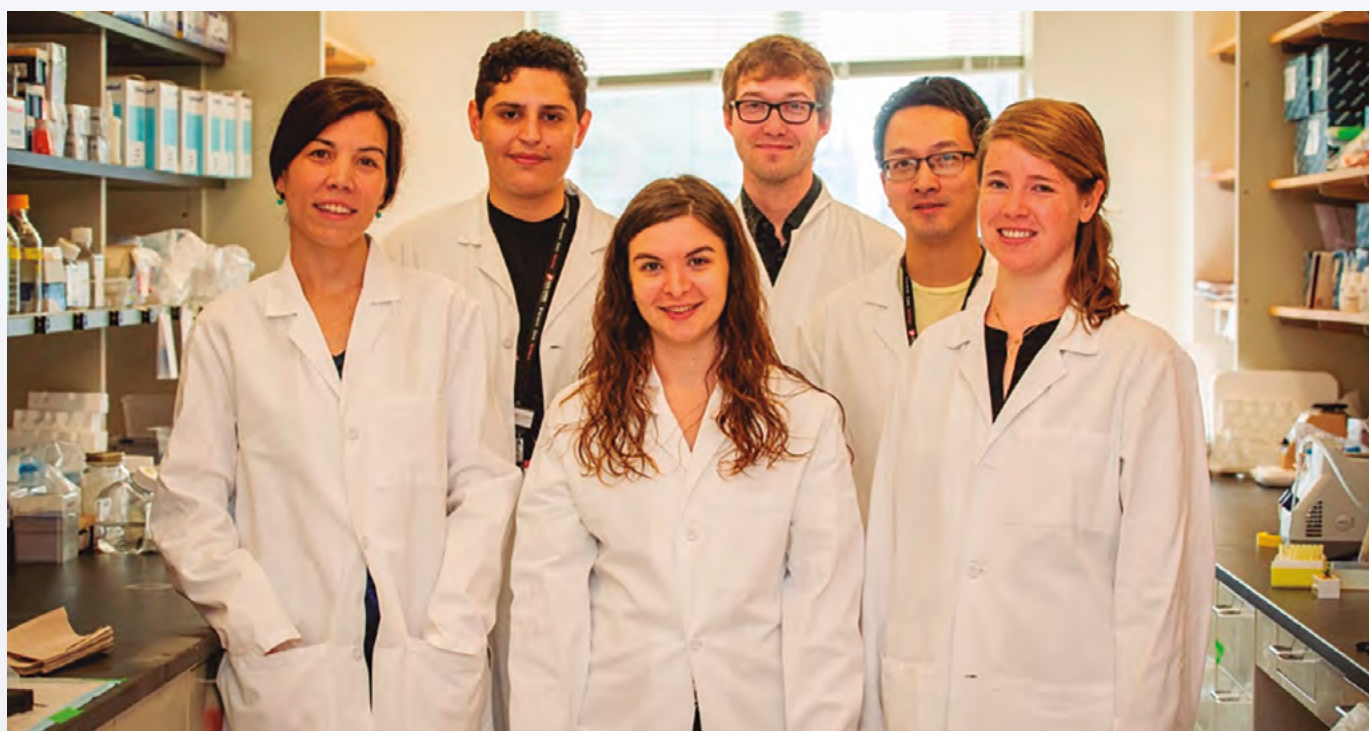
Doctorando en Fisiología, Universitat de València.

Redactor de ciencia en La Razón

Cada vez existen más tratamientos y herramientas de detección temprana de tumores, tanto sólidos como líquidos, sin embargo, queda mucho camino para comprender cómo ciertas células acaban escapando de las técnicas médicas más modernas. Identificar las diferentes regiones que surgen en un tumor sólido puede ser clave para comprender su reaparición tras la aplicación de los tratamientos habituales. En la actualidad, una gran cantidad de especialistas en oncología emplean las técnicas más vanguardistas para tratar de diferenciar cada una de las partes del tumor y, como ejemplo de estas investi-

gaciones, tenemos el artículo publicado por Pilar Baldominos (@Pbaldominos en redes) en *Cell* y que podéis encontrar en la sección de investigación de este número de la revista.

Pilar actualmente es becaria de La Caixa y se encuentra finalizando su tesis doctoral en el *Dana-Farber Cancer Institute* de la universidad de Harvard bajo la dirección de la Dra. Judith Agudo, investigadora principal del grupo. Pilar ha sido galardonada recientemente con uno de los premios EVAP 2022 por la Asociación de Empresarias, Profesionales y Directivas de Valencia por sus investigaciones en oncología.

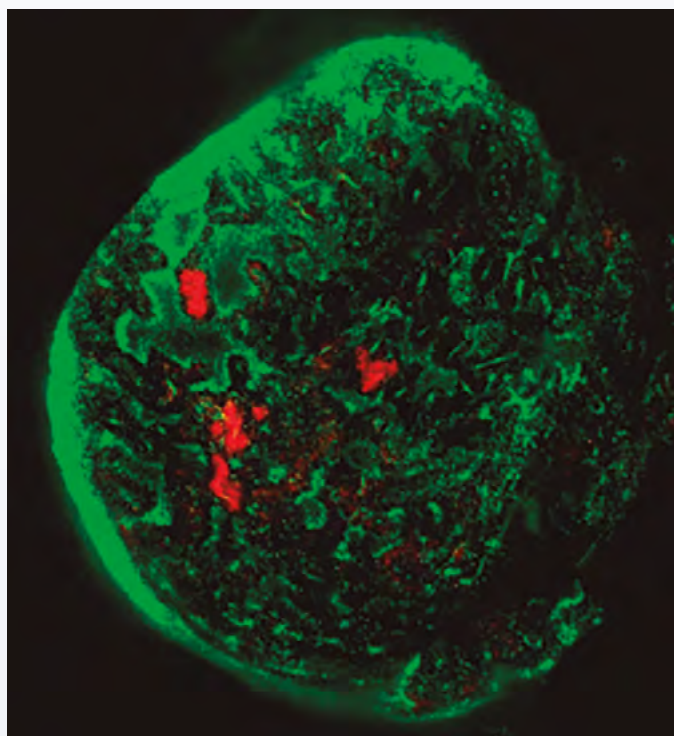


Pilar Baldominos (centro) con la investigadora principal, la Dra. Judith Agudo (izquierda) y otras compañeras y compañeros en el laboratorio donde realiza sus investigaciones. Foto Pilar Baldominos.



Los Ratones JEDI

Los experimentos se basan en la inyección de células tumorales modificadas para producir GFP constantemente en los ratones JEDI. El sistema inmunitario de estos ratones ha sido previamente entrenado para reconocer dicha proteína, por lo que detectará y eliminará las células cancerígenas activas. Gracias al desarrollo del sistema denominado PADMEseq (*Photoconversion of reas to Determine Micro-Environments*), es posible monitorizar la actividad del sistema inmunitario y diferenciar grupos de células quiescentes dentro de los tumores. Estas células durmientes no son consideradas como una amenaza por el sistema inmunitario del ratón y, por ello, no son detectadas, lo que facilita la supervivencia de estas a los tratamientos mediante inmunoterapias. Al analizar las regiones donde abundaban las células quiescentes, observaron una concentración baja de oxígeno y una gran cantidad de fibroblastos que alteraban la función del sistema inmunitario. Es



Tejido tumoral en el que se observan en rojo las células quiescentes.

FOTO: PILAR BALDOMINOS // DOMINIO PÚBLICO

decir, el análisis reveló que estas regiones constituyen reservorios resistentes al orquestar un entorno inmunosupresor local hipóxico que bloquea la función de los linfocitos T.

La Lucha Contra el Cáncer de Mama

Los experimentos actuales se encuentran focalizados en el cáncer de mama triple negativo, cuyas células no contienen receptores de estrógenos, progesterona o HER2, por lo que requiere de tratamientos más agresivos basados en la tumorectomía, mastectomía, radiación y/o quimioterapia. En estos tumores es vital detectar las células quiescentes para evitar las recaídas, ya que la función del sistema inmunitario se ve gravemente afectada y existe una mayor probabilidad de escape. Como comenta la propia Pilar: “En nuestro artículo estudiamos cómo son y cómo se comportan las células cancerígenas que son capaces de resistir el

Las nuevas técnicas permiten distinguir diferentes regiones en un tumor mediante el uso de ratones JEDI (*Just eGFP Death Inducer*), cuyo sistema inmunitario está entrenado para que reconozca y ataque la proteína GFP.

ataque del Sistema inmune. Este sería el primer paso para poder entender por qué la inmunoterapia podría fracasar en algunos pacientes y poder así pensar en futuras alternativas que puedan mejorarla”.

Como muchos de los lectores habrán notado, los nombres de las técnicas utilizadas provienen de la popular serie Star Wars. El grupo de investigación se ha inspirado en que los caballeros Jedi son los “portadores de luz” y han de combatir contra “el lado oscuro”, que en este caso tiene al cáncer como protagonista. En cierta medida son investigaciones como estas, pequeños pasos, que aportan algo de luz a las miles de personas que sufren de estas terribles enfermedades. Si bien es cierto que, lamentablemente, todavía no existe una cura definitiva, gracias a los ratones JEDI el cáncer tiene un lugar menos en el que esconderse. Que la ciencia os acompañe.

REFERENCIAS

- 1 Baldominos P, et al. Quiescent cancer cells resist T cell attack by forming an immunosuppressive niche. *Cell*. 2022; 185(10):1694-1708.e19. doi: 10.1016/j.cell.2022.03.033.
- 2 Baldominos, Pilar, et al. Protocol to Isolate Live Single Cells While Retaining Spatial Information by Combining Cell Photolabeling and FACS. *STAR Protocols*, vol. 3, no. 4, 2022, p. 101795. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2022.101795>.



INMUNÓLOGAS



Eva Martínez Cáceres

La inmunología en el centro de una trayectoria

Conocí a Eva cuando ella estaba en tercer curso de Medicina en Valencia, a mediados de los 80. Yo era una recién estrenada Profesora Ayudante en el departamento de Microbiología encargada de la Inmunología, que en aquellos años era una parte de la Microbiología, salvo en muy contadas excepciones. Eva era entonces "estudiante colaboradora del departamento" y quizá allí, ayudándonos a preparar las prácticas, entre geles de agarosa, rosetas, microscopio de fluorescencia encontró su vocación inmunológica. Me encontré con una estudiante que destacaba, de las que se recuerdan. Su espontaneidad, su sonrisa fácil, su entusiasmo ... iluminaban el laboratorio, en aquellos años tan difíciles para nosotros. Pero también su capacidad de trabajo, su inteligencia, su generosidad. Eva nunca escatimó su tiempo, podía contarse con ella siempre. Su deseo de aprender, su pasión por el conocimiento la llevaba allá dónde pudiera encontrarlo. Y así ha sido en los comienzos y después a lo largo de su carrera científica.

Al terminar los estudios de Medicina le dirigí la Tesina, equivalente a lo que es ahora el Trabajo de Fin de Grado, titulada "Desarrollo de un test de degranulación de basófilos y su aplicación al diagnóstico de la hidatidosis", que defendió con brillantez y obtuvo

el Premio de Investigación Dr Peset otorgado por el Instituto Médico Valenciano. Recuerdo que cuando Eva aprobó el examen MIR, vino a decirme que iba a elegir la especialidad de Microbiología para dedicarse desde ahí a la Inmunología -Como tú. Y también recuerdo que mi respuesta fue instantánea -No, si quieres hacer Inmunología debes ir a un sitio donde puedas formarte sólo en Inmunología, y en Valencia no se puede. Todos en el departamento hubiéramos estado encantados de tenerla con nosotros. Pero creo que mi consejo fue acertado.

Desde entonces he seguido su trayectoria, su formación en el Hospital Clinic y en centros extranjeros. Formé parte del tribunal en su Tesis Doctoral, y de la comisión en la que obtuvo la plaza de Profesora Agregada de Inmunología. He visto como se ha ido forjando en todos los aspectos la inmunóloga que es hoy y estoy orgullosa de aquellos años en los que de alguna manera pude influirle. Admiro su calidad científica, pero no menos su calidad humana, y esa vida personal que ella lleva junto a la profesional con esa aparentemente fácil y perfecta armonía.

RICARDO PUJOL

Profesor emérito de Inmunología), Consultor en Inmunología
Universitat Autònoma de Barcelona y Vall d'Hebron Institute
of Oncology (VHIO)

Dra. Amparo Mir Gisbert, Catedrática emérita de Medicina de la Universitat de València.

Eva Martínez Cáceres inició su formación en el Servicio de Inmunología del H. Clinic de Barcelona en 1989. Eva tenía un carácter jovial, entusiasta y positivo que en ocasiones contrastaba con el de otros miembros del equipo. En los años 90 a este entusiasmo, mantenido y persistente, le llamábamos “ser inasequible al desaliento”, hoy posiblemente le llamaríamos “Resiliencia”. Resiliencia, que hoy todos necesitamos, para afrontar las incertidumbres derivadas de crisis climáticas, epidemias, e incluso guerras. A Eva, esta resiliencia, le permitió completar su tesis en 1993 (“Regulación de la expresión de CD27 en la maduración tímica”) que mereció el Premio Extraordinario de Doctorado de la Universidad de Barcelona. Su formación Post-Doctoral, en diferentes laboratorios de Holanda (Jannie Borst, Hergen Spits), fue también fruto de su empeño vital por mantener su formación en los más altos niveles. De regreso a España, participo en proyectos de neuro-in-

Los países necesitan personas “inasequibles al desaliento” que sepan “capear los temporales” sacando los mejores resultados posibles de cada circunstancia.

munología en el H. de la Vall d’Hebron, para acabar en su actual posición en el H. Germans Trias i Pujol donde sigue al pie del cañón. Sus últimas publicaciones, sobre terapias con dendríticas tolerogénicas autólogas en esclerosis múltiple lo atestiguan. Los países necesitan personas “inasequibles al desaliento” que sepan “capear los temporales” sacando los mejores resultados posibles de cada circunstancia.

Dr. Jaume Martorell Pons, Director de la Tesis Doctoral de Eva, Inmunólogo Jubilado

Eva and I met at a conference on the isle of Les Embiez in the South of France in 1992. At the conference she presented her work on CD27 expression on human thymus. In that period not many people were working on CD27, and our mutual group leader Jannie Borst invited her to our lab to continue the research on that molecule. She joined the lab at the Netherlands

Cancer Institute in Amsterdam half a year later and was involved in the project looking for the CD27 ligand using chimeric CD27-Fc chimeric molecules. The ligand is now known as CD70.

After her PhD defense she returned to the department of Immunology at the Netherlands Cancer Institute to work in the lab of Hergen Spits on human T cell development.

Eva blended in very well with the international and Dutch members of our department. Her diplomatic skills smoothed differences of opinion. She enjoyed the trips to the 'brown pubs', the national Queen's birthday celebrations, cycling through the city and even the North sea climate, which is a lot cooler and wetter than what she was used to. She always mentions the fond memories she has of the Netherlands and how much she feels at home there. Our friendship continues until today.

Dr. Gaby Brouns. Patent examiner Team Immunology 3, Directorate 1.1.1.1, European Patent Office, Rijswijk, the Netherlands

Al poco tiempo de llegar al Hospital Germans Trias i Pujol en 2003, conocí a Eva. Mi vida profesional y personal cambió desde aquel momento. Yo sabía poco de Inmunología porque a penas me habían hablado de ello en la facultad. Me resultaba difícil no sólo aprender cómo se denominaban y funcionaban los múltiples fenotipos celulares - por poner un ejemplo - y me enfadaba cuando les cambiaban la nomenclatura cuando por fin había conseguido aprenderla. Eva ha ido consiguiendo con la paciencia y el cariño que le caracterizan, que haya adquirido los conocimientos algo más que básicos de la inmunología, y me haya convertido en una investigadora en el campo de la esclerosis múltiple. Puedo asegurar que no lo habría logrado de no haber sido por ella, por todo lo que me ha ayudado en la adquisición de conocimientos, y en el hacerme ver la importancia de la redacción de proyectos y solicitud de ayudas oficiales. Eva es una entusiasta de su especialidad y trabaja día a día sin descanso para hacerla visible a los colegas y a los estudiantes de pregrado y postgrado, que gracias a ella han encontrado su vocación. Y lo más importante es que no olvida que todo su trabajo tiene un meta-objetivo: mejorar la salud de los pacientes con enfermedades de origen inmunológico. En resumen, una gran

profesional y persona, que tiene en la inmunología el motivo de su vida.

Dra. Cristina Ramo Tello, Neuróloga. Unidad de EM – Neuroinmunología. Hospital Germans Trias i Pujol (HUGTIP). Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP)

Dra. Eva María Martínez Cáceres es una de las inmunólogas ascendentes de la inmunología española. Su interés por la inmunología surgió de una primera exposición en el departamento de microbiología de

la universidad de Valencia donde cursó la carrera de medicina. Este interés la llevo realizar la residencia de inmunología en el Hospital Clinic de Barcelona, donde además de la especialidad, desarrolló su tesis doctoral bajo la dirección del Dr. Jaume Martorell. El tema central fue la función de CD27, lo que la llevó a establecer contacto con la Dra. Jannie Borst y el Dr. Hergen Spits del Netherlands Cancer Institute de Amsterdam, donde luego realizaría un periodo de investigación postdoctoral que le permitió ampliar horizontes y le llevó a interesarse por problemas más fundamentales



del funcionamiento del sistema inmune, tales como la tolerancia.

De vuelta a España y tras un periodo como investigadora en el grupo de esclerosis múltiple del Hospital Universitario Valle de Hebrón, donde descubre su vocación por el estudio de la autoinmunidad y la inmunoterapia y el desafío que supone esta enfermedad, en el 2001 pasa trabajar como facultativo especialista con el Dr. Ricardo Pujol-Borrell en el servicio de Inmunología del Hospital Germans Trias y Pujol contribuyendo a su consolidación y asumiendo la gestión del servicio desde 2010 hasta la actualidad. En este último periodo ha conseguido situarlo, junto con la Dra. Marta Vives y la Dra. Cristina Ramo entre otros, como un referente en autoinmunidad y en terapias con células dendríticas en la esclerosis múltiple. Entre sus logros más notables es el desarrollo de células dendríticas tolerogénicas

como producto terapéutico que, superadas las fases pre-clínicas, está ya siendo evaluado en un ensayo clínico aprobado por la EMEA. Durante la pandemia COVID-19 ha contribuido a diversos estudios dirigidos a comprender mejor la respuesta inmune al SARS-CoV-2, algunos de ellos aun en marcha.

Las preocupaciones y objetivos de la Dra. Martínez-Cáceres incluyen la mejora de la docencia, la consolidación de la especialidad de inmunología y el avance de la investigación en esclerosis múltiple mediante terapias celulares que no conlleven los efectos secundarios y los riesgos de las terapias actuales.

La Dra. Eva María Martínez-Cáceres es también profesora de la Universidad Autónoma de Barcelona y líder de grupo de investigación en el Instituto de investigación sanitaria asociado al Hospital Germans Trias i Pujol.

V ESCUELA DE INMUNOLOGÍA E INMUNOTERAPIA EN TIEMPOS DE PANDEMIA

SESIÓN 8: INMUNIDAD EN LA PANDEMIA SARS-COV-2

Mecanismos de infección del virus: receptores de células humanas, susceptibilidad genética

María Montoya González

El proceso de entrada del SARS-CoV-2 es de gran utilidad para la investigación de nuevos fármacos. Entre las proteínas víricas, la proteína S participa en la unión a la membrana de la célula huésped fusionándose a la misma. Consta de dos subunidades: S1, que se une al receptor ACE2 y S2, que se ancla la proteína S en la membrana. La interacción ACE2-S1 conduce a la exposición y posterior escisión del sitio S2' por TMPRSS2 lo que inicia la fusión y entrada del material genético viral. En ausencia de TMPRSS2, el complejo virus-ACE2 se internaliza mediante endocitosis mediada por clatrina formando endolisosomas, donde las catepsinas escinden S2.

ACE2 convierte la angiotensina I y II en angiotensina-(1-9) y angiotensina-(1-7) dentro del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La interacción de ACE2-proteína S, condiciona el desequilibrio de este sistema produciendo fenómenos de estrés oxidativo, apoptosis, vasoconstricción, inflamación y la aparición de eventos como la tormenta de citoquinas. ADAM17, activada por la proteína S y regulada al alza por el receptor AT-1 de angiotensina II, participa reduciendo la cantidad de ACE2 de la superficie celular. Se ha demostrado la presencia de ACE2 en distintos tejidos destacando el intestino o corazón, además del pulmón.

Cada paso de entrada viral necesita de diferentes moléculas cuyo polimorfismo puede influir en el éxito del proceso, incluyendo moléculas del Sistema HLA. Se ha observado menor gravedad de la COVID-19 en pacientes con grupo sanguíneo O, probablemente debido a los anticuerpos anti-A y B. La presencia de anticuerpos anti-INF-tipo 1 antes de la infección, principalmente alfa y omega, se ha relacionado con formas más graves.

Resumen realizado por: Marta Aguilar Criado, Residente del Hospital Universitario de Badajoz.

Evolución y diferencias de las variantes virales

María Montoya González

La secuenciación genética sucesiva del virus SARS-CoV-2 ha permitido una monitorización de sus variaciones sin precedentes. Epidemiológicamente se diferencian variantes de interés y variantes de preocupación siendo estas últimas aquellas que, por sus características propias, tales como mayor patogenicidad o mayor infectividad de la respuesta inmunitaria, requieren una especial vigilancia. Los cambios y la expansión geográfica de las variantes han sido condicionados tanto por características virales, como por factores poblacionales, incluyendo factores sociales o las diferentes políticas sanitarias. Por ejemplo, un estudio de 2020 observó la dispersión del virus a través del tránsito de personas en asociación con el turismo y los vuelos internacionales. En el caso de España la variante europea 20E fue de especial relevancia en 2020 con evolución posterior a alfa, beta, delta y ómicron.

La proteína S, como puerta de entrada es el principal sitio de mutación, especialmente el dominio de unión al receptor (RBD). Este dominio constituye una diana central de los anticuerpos por lo que es una zona de particular presión inmunológica. También se ha notificado que las mutaciones en otras proteínas pueden condicionar diferentes ventajas como la capacidad para contrarrestar al sistema inmune. En un análisis transcriptómico del epitelio pulmonar con expresión de proteínas de la familia ORF (ORF7a y ORF7b), se ha observado la alteración de genes implicados en la vía de los interferones tipo I. Además, se ha visto aumento de citoquinas proinflamatorias, alteración en integrinas y proteínas de adhesión y pérdida de la integridad tisular por afectación de las interacciones celulares con la matriz extracelular.

Resumen realizado por: Marta Aguilar Criado, Residente del Hospital Universitario de Badajoz.



SESIÓN 9: CÓMO VALORAR LA INMUNIDAD FRENTE A SARS COV2

Evaluación de la respuesta humoral frente a SARS-CoV-2

Eva Martínez Cáceres

Desde el inicio de la pandemia, la respuesta humoral ha sido evaluada por dos vías: detectando antígenos virales, donde no es posible determinar el momento de la infección, o anticuerpos específicos (IgG o IgM), cuyo sesgo es no conocer la naturaleza (vacunal o reactiva) de los mismos.

Independientemente de la estrategia de análisis, la mayor parte de las pruebas realizadas eran Kits comerciales que, por la urgencia e inexperiencia con este virus, no aportaban suficiente información sobre sensibilidad o eficacia, o qué antígenos o anticuerpos detectaban.

Por todo esto, actualmente se centran esfuerzos en evaluar las diferentes pruebas para llegar a conclusiones ciertas sobre la respuesta humoral frente a SARS-CoV-2 y cuál de las estrategias de análisis es más adecuada. La prueba diagnóstica "ideal" debe ser: cuantitativa, reproducible, automatizable, barata, segura, de alto valor predictivo positivo/negativo y alta sensibilidad, especificidad y eficacia.

Los test utilizados han sido:

- ▶ **Kits rápidos:** mediante Inmunocromatografía lateral se detectan cualitativamente antígenos o anticuerpos en fluido nasofaríngeo (5-15min).
- ▶ **ELISA indirecto:** en suero/plasma se semicuantifican anticuerpos específicos (2-3h).
- ▶ **Quimioluminiscencia:** similar al ELISA pero el resultado es la emisión de fotones en lugar del cambio de color visible (30-40min).

Además, existen sesgos por las características basales de los individuos y el momento de toma de muestra. Los resultados obtenidos hasta ahora muestran que:

- ▶ Los pacientes severos suelen desarrollar más anticuerpos en el momento de la infección.
- ▶ Los pacientes leves tienen un declive rápido del título de anticuerpos.
- ▶ Los pacientes asintomáticos desarrollan significativamente menos IgG que los sintomáticos, pero niveles similares de IgM.

Resumen realizado por: Azahara Díaz Lozano, Residente de 2º año de Inmunología en el Hospital Universitario de Badajoz.

Evaluación de la respuesta celular frente a SARS-CoV-2

Jordi Cano Ochoa

La respuesta celular está mediada por linfocitos T citotóxicos y se dirige frente a un amplio pool de epítomos virales (internos y externos) siendo más efectiva que la respuesta humoral mediada por anticuerpos neutralizantes que actúa principalmente frente a antígenos de la superficie viral. Además, la respuesta celular induce la muerte por apoptosis en las células infectadas, mientras que la humoral se limita a impedir la infección de nuevas células por partículas virales libres.

Existen numerosos estudios que comparan la respuesta celular (niveles de IFN γ , IL-2 o CXCL-10) con la humoral (niveles de anticuerpos), en individuos naïve, infectados, no vacunados y/o vacunados, utilizando técnicas de alta sensibilidad como ELISpot, citometría de flujo o PCR entre otras.

Los resultados obtenidos hasta ahora en los diferentes estudios indican que:



- ▶ Una mayor producción de citoquinas antivirales se correlaciona positivamente con una mayor protección frente a re-infección por SARS-CoV-2.
- ▶ El título de anticuerpos disminuye con el tiempo y son necesarias tres dosis para mantenerlos (especialmente frente Ómicron) en cambio, la respuesta celular se mantiene. Además, individuos con niveles bajos de anticuerpos pueden tener altos niveles de respuesta celular.
- ▶ Comparando la inmunogenicidad de Pfizer y AstraZeneca, la primera aumenta la inmunidad celular mientras que AstraZeneca sólo la humoral.
- ▶ La activación de una respuesta T específica en etapas tempranas de la infección provocan un descenso rápido de la carga viral haciendo más leve la enfermedad COVID-19.

La mejor defensa frente a reinfecciones del virus es la vacunación con 2 dosis y haber superado la infección vírica de forma natural.

Resumen realizado por: Azahara Díaz Lozano, Residente de 2º año de Inmunología en el Hospital Universitario de Badajoz.

Ensayos de hipersensibilidad retardada ante SARS-Cov2

Yvelise Barrios del Pino

El test de hipersensibilidad retardada (DTH), un test cutáneo basado en prueba de tuberculina o Mantoux utilizada para el diagnóstico de pacientes con tuberculosis, utiliza el mismo principio que el test desarrollado para estudiar la respuesta inmunitaria celular frente al COVID-19. La mayor parte de inmunodeficiencias primarias presentan déficit de anticuerpos y por tanto una peor respuesta a la COVID-19. Sin embargo, esto no quiere decir que no tengan una respuesta celular potente capaz de actuar ante una nueva infección.

El test cutáneo consiste en inyectar un antígeno intradérmico y en caso de haber sido expuesto al virus, las células T lo reconocerían, irían a ese lugar y producirían una reacción eritematosa.

Se utilizó como antígeno la región RBD del SARS-CoV-2 para tratar de no tener falsos positivos en pacientes que hubieran pasado otros coronavirus, debido a que la homología de esta región frente a otros coronavirus era baja. Además, se midieron IgG, IgA frente a RBD por ELISA. Se realizó un control de la reacción a las 24 y 48 horas tras la exposición al antígeno.

En los resultados se pudo comprobar que comparando 2 y 8 meses post-vacuna, decae la IgG pero el test cutáneo no muestra una pérdida tan acusada de respuesta por parte de linfocitos T. En trasplantados, grupo de pacientes vulnerables, los resultados fueron muy buenos ya que muchos de ellos tenían test celular positivo.

La implementación del test cutáneo en grupos de pacientes vulnerables permite acceder a datos de inmunogenicidad y permitirá personalizar la necesidad de nuevas dosis de la vacuna.

Resumen realizado por: Mónica Renuncio, Residente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

SESIÓN 10: FACTORES DE RIESGO INMUNITARIOS EN COVID

Células T o Anticuerpos ¿Cuáles son más importantes en COVID-19?

Oscar de la Calle

La gran mayoría de las personas infectadas con SARS-CoV-2 seroconvierten dentro de los 5 a 15 primeros días desde el inicio de la exposición. La proteína Spike es el objetivo de los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2,



y el dominio de unión al receptor (RBD) de Spike es el objetivo de >90 % de los anticuerpos neutralizantes en los casos de COVID-19.

Las células T de memoria inducidas por la vacuna contra SARS-CoV-2, pueden reconocer diferentes variantes, incluida Omicron. Se reconocen una mediana de 11 epítomos por los linfocitos T CD4 y de 10 epítomos por los linfocitos T CD8 en personas vacunadas.

Muchos pacientes inmunocomprometidos desarrollan una inmunidad humoral subóptima después de la vacunación con ARNm de SARS-CoV-2. Si evaluamos el perfil unicelular de las células T específicas del SARS-CoV-2 después de la vacunación con ARNm en individuos con diversas formas de inmunodeficiencias, se observa un deterioro variable de la inmunidad mediada por células inducida por la vacuna. Además, las personas con déficit congénito de células B maduras (agamaglobulinemia ligada al X; XLA) muestran respuestas de células T específicas altamente funcionales. La secuenciación de ARN de una sola célula reveló además que la vacunación con ARNm induce un amplio espectro funcional de células T CD4+ y CD8+ específicas en individuos sanos y pacientes con XLA. Estas respuestas se basan en repertorios policlonales de células T CD4+ y expansiones sólidas de células T CD45RA+CD8+ de memoria efectora oligoclonal. En conjunto, los datos actuales muestran un continuo funcional de las respuestas de células T específicas frente al SARS-CoV-2 después de la vacunación con ARNm, lo que destaca que la inmunidad mediada por células tiene una calidad funcional variable en todos los síndromes de inmunodeficiencia.

Resumen realizado por: *Paulina Moncayo, Residente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

Polimorfismo genético HLA y pronóstico en pacientes con COVID-19

Francisco Boix Giner

El sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) es un componente del sistema inmunitario que está controlado por genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Codifica moléculas de superficie celular especializadas para presentar péptidos antigénicos al receptor de linfocito T (TCR). Debido al papel determinante del HLA en la respuesta antiviral, se supone que variaciones en el HLA pueden influir en la susceptibilidad a infectarse de COVID-19, así como a predecir el curso de la infección.

Hay una gran cantidad de información publicada hasta la fecha, donde se describe la susceptibilidad de infectarse de COVID-19 en función del HLA en diferentes regiones geográficas. Por ejemplo, los alelos *HLA-B*39* y *HLA-C*16* son los más representados en infectados de COVID-19 durante la primera ola en Canarias. En cambio, el alelo *HLA-A*32* puede conferir protección al estar más representado en controles (pacientes no infectados).

Una prueba de la influencia del HLA es el caso de Italia, que tuvo un perfil asimétrico entre el norte y el sur coincidiendo con la incidencia de infección durante la primera oleada. Los alelos *HLA-B*44* y *HLA-C*01* mostraron susceptibilidad a la infección, lo que coincide con el HLA más frecuente en la zona norte correspondiente con la más afectada de todo el país.

Otros estudios hacen una clasificación en función de la severidad dividiendo a los pacientes en varios grupos: muerte, ingreso UCI, necesidad de ventilación mecánica y afectados de neumonía bilateral. Los resultados mostraron que *HLA-DRB1*09* y *HLA-C*04* estaban asociados con mayor severidad, así como *HLA-B*51* y *HLA-B*35*. En cambio, alelos como *HLA-A*68*, *HLA-A*02* y *HLA-C*07* mostraron un perfil protector.

Por último, Francisco Boix comenta que él ha recogido datos de 623 pacientes infectados durante la primera oleada en Salamanca, obteniendo que los alelos *HLA-A*01* y *HLA-B*08* presentaron un efecto protector y *HLA-B*35* y *HLA-C*04* se asociaron a severidad. *HLA-DRB1*04* se ha asociado con asintomáticos. Por tanto, la influencia de HLA es un aspecto para tener en cuenta en la predicción de cómo se va a comportar cada individuo frente a la CsCOVID-19.

Resumen realizado por: *Mónica Renuncio, Residente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*



SESIÓN 11: CLINICA COVID EN SITUACIONES ESPECIALES

INMUNOSENESCENCIA Y COVID

Francisco Borrego Rebasco

El envejecimiento afecta a la respuesta inmunitaria causando cambios que se conocen como:

- ▶ **“Inflammaging”**: inflamación sistémica basal que desarrollan los adultos mayores.
- ▶ **Inmunosenescencia**: resultado de los cambios que sufre el sistema inmunitario con la edad y que afecta al modo en el que este sistema inmunitario reacciona frente a estímulos.

La evolución del sistema inmunitario en relación con la edad puede aumentar el riesgo de sufrir COVID-19 grave. La infección por SARS-CoV-2 reduce el efecto anti-inflamatorio del receptor ACE2 que, junto con la producción de citocinas proinflamatorias por parte de las células senescentes, prepara el escenario perfecto para el desarrollo de episodios trombóticos. Estos provocan la secreción de más moléculas proinflamatorias, creando un circuito de retroalimentación positiva. La pérdida de respuesta de IFN de tipo I y la menor presentación de antígenos contribuyen también al agravamiento de la enfermedad.

A nivel adaptativo, los linfocitos se encuentran agotados y con menor diversidad clonal. Los linfocitos T sufren una disminución de su función efectora y se acumulan células T CD8+ “innate-like” que producen efectos citotóxicos independientes de antígeno. La hipermutación somática de los linfocitos B disminuye y los centros germinales producen una respuesta defectuosa. Además, se acumulan células B IgD-CD27- que se han relacionado con la COVID-19 y la pérdida de tolerancia propicia la aparición de anticuerpos anti-IFN de tipo I.

Concluyendo la ponencia, el Dr Francisco Borrego remarcó la necesidad de adaptar las características de las vacunas a este grupo poblacional: aumentar la dosis, presentar un adyuvante potente y repetir dosis.

Resumen realizado por: Elionor Lynton Pons, Residente del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

COVID-19 EN INMUNODEFICIENCIAS Y NIÑOS

Carmen Cámara Hijón

Los casos de COVID-19 en pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) han sido mayoritariamente asintomáticos o leves, con aumento de la prevalencia en pacientes de mayor edad. Sin embargo, determinadas IDPs han mostrado predisponer a sufrir COVID-19 grave: por ejemplo, aquellas que presentan una alteración en las vías de señalización del interferón (IFN) de tipo I o los pacientes con inmunodeficiencia severa combinada (SCID), aunque también se han reportado SCIDs asintomáticos con infección por SARS-CoV-2. Para el tratamiento de estos pacientes, la Dra. Carmen Cámara recomendó el uso temprano de anticuerpos monoclonales además de antivirales. Finalmente, la ponente presentó los datos de un estudio propio en el que destaca el aumento de la respuesta celular en los pacientes con inmunodeficiencia humoral comparada con controles sanos.

En cuanto a la COVID-19 en pacientes pediátricos, se ha detectado menor riesgo de evolución a enfermedad grave y mortalidad respecto a adultos. En esta población se han reportado numerosos casos de pernio que coinciden temporalmente con infección por SARS-CoV-2. La Dra. Cámara explicó que esta clínica iría presumiblemente asociada a la predominancia de la respuesta inmune innata en la población pediátrica, la cual podría conllevar un exceso de producción de IFN de tipo I y resultar en la aparición de dichas lesiones. Por último, en niños con COVID-19 también se ha reportado la manifestación de un síndrome similar al Kawasaki, con un amplio aumento de citocinas proinflamatorias. En estos casos, la Dra. Cámara comentó que el uso de monoclonales o el Anakinra resultaron de gran utilidad.

Resumen realizado por: Elionor Lynton Pons, Residente del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.



COVID en VIH

Jorge Carrillo Molina

EL VIH sigue siendo un gran problema sanitario, con un total 79.3 millones de personas infectadas a nivel mundial, 36.3 millones de muertes por VIH y 38 millones de personas conviviendo con la infección. En España se estima que hay 150.000 personas infectadas con VIH, con una tasa de infección estable en los últimos 10 años, con 3.300 a 3.500 nuevos diagnósticos anuales. El VIH es uno de los virus con mayor variabilidad genética, ocasionando disfunción del sistema inmune. Al tratarse de personas con un sistema inmune muy deteriorado, la infección por COVID-19 se asocia a un peor pronóstico, reportándose un 15% mayor probabilidad de presentar infección severa por SARS-CoV-2, y hasta un 38% de incremento en la probabilidad de fallecimiento debido a COVID-19. Sin embargo, es de notar que estos datos son derivados de estudios realizados en poblaciones africanas, donde el inicio de la terapia antiretroviral (TARV) es tardío, es de esperarse que en poblaciones en las que el inicio de la TARV es temprano se modifique la historia natural de la infección por VIH y el pronóstico de una infección con SARS-CoV-2 sea diferente.

Resumen realizado por: *Ligia Gabriela Gabriele Rodríguez.*

COVID en pacientes alérgicos

Yvelise Barrios del Pino

Cuando hablamos de alergias, nos referimos a un conjunto de enfermedades con gran prevalencia a nivel mundial por lo que es importante saber la respuesta de estos pacientes a la infección por SARS-CoV-2. Centrándonos en enfermedades alérgicas, la que más nos preocupa es el asma por ser una enfermedad crónica que afecta a las vías respiratorias inferiores, observándose que durante las infecciones víricas, estos pacientes presentan empeoramiento o descompensación de su enfermedad, siendo este tipo de infecciones la principal causa de exacerbaciones de asma, ya que característicamente estos pacientes presentan cambios en su mucosa que tienen un efecto inhibitorio en la respuesta natural del INF lo que disminuye su capacidad para lidiar con diferentes virus respiratorios. Sin embargo, en el caso de la COVID-19, en los primeros estudios se observó que los pacientes asmáticos no tenían un mayor riesgo, se planteó que quizá esto se deba a que la inflamación tipo 2 (propia de las enfermedades alérgicas) podría disminuir los niveles del receptor de ACE2.

Resumen realizado por: *Ligia Gabriela Gabriele Rodríguez.*

SESIÓN 12: TERAPIAS EN COVID-19

Nuevos antivirales para SARS – CoV 2

Oscar de la Calle

A medida que vamos conociendo más a la COVID-19 han surgido diferentes antivirales que podemos clasificarlos por las dianas terapéuticas, por ejemplo:

Antivirales que bloquean la replicación del SARS-CoV-2

- Inhibidores de enzimas:

- ▶ **Tenofovir:** existen ensayos clínicos (EC) y observaciones del uso, junto a otros antiretrovirales, en la infección por VIH y SARS CoV2.
- ▶ **Lamivudina:** inhibidores de la transcriptasa inversa

- Inhibidores del RdRp:



- ▶ **Remdesivir:** Bloqueo de la actividad del complejo de replicación. Se ha observado en EC una reducción del tiempo de recuperación en neumonía por COVID-19, sin embargo, no tiene un efecto significativo en los pacientes que están bajo ventilación mecánica.
- ▶ **Molnupinavir:** incorpora en el genoma viral mutaciones inducidas que evitan la replicación, presenta eficacia profiláctica y terapéutica en modelo animal (hurón). En el EC MOVE OUT concluyeron: molnupinavir reduce el riesgo de hospitalización y/o muerte en grupos de riesgo.

- Inhibidores de proteasas de SARS-CoV-2:

- ▶ **Nirmatrelvir:** Efecto sinérgico con remdesivir "*in vitro*", actúa en combinación con Ritonavir (Paxlovid®), el cual inhibe CYP3A4 e incrementa la vida media de nirmatrelvir.

Agentes que bloquean la entrada del virus – (mAbs)

- Inhibición de la proteasa TMPRSS2: Hidrólisis de dominio S2 y exposición del péptido de fusión.

- ▶ **Camostat:** Probado en pacientes hospitalizados, reduce mortalidad (10% vs 18%, con un valor $P < 0.1$).
- ▶ **Nafamostat:** es un inhibidor de la serina proteasa. Los estudios *in vitro* revelaron que el mesilato de nafamostat tiene actividad antiviral contra la enfermedad grave. Sin embargo, no hay evidencia que sustente su utilización en pacientes con COVID19.

No disponemos, por ahora, de un tratamiento efectivo antiviral que pueda utilizarse en todas las circunstancias y grupos de pacientes. Algunos de los que están aún en uso no han acreditado suficientemente su efectividad (Remdesivir). Necesitamos nuevos antivirales contra SARS-CoV-2 y virus emergentes.

Resumen realizado por: *Paulina Moncayo, Residente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

Anticuerpos monoclonales: tratamiento y profilaxis pre exposición

Carmen Martín Alonso

Los anticuerpos son una manera de inmunizar de manera pasiva a pacientes. Se puede hacer usando diferentes fuentes:

- ▶ **Plasma convaleciente:** plasma de alguien que ha padecido COVID y ha generado anticuerpos.
- ▶ **Inmunoglobulinas específicas:** la gammaglobulina intravenosa da protección porque la mayoría de donantes tienen anticuerpos frente al SARS-CoV-2.
- ▶ **Anticuerpos monoclonales:** son específicos contra epítopos que facilitan la entrada del virus al organismo. Se consigue mediante anticuerpos en el plasma de personas infectadas y se ve cuales se unen con mayor afinidad a los epítopos.

Los anticuerpos no sustituyen a la vacunación porque no entrenan al sistema inmunológico y no previenen a largo plazo. Sus acciones son mayoritariamente estas:

- ▶ En casos moderados de COVID-19, su indicación sería para bloquear la expansión del virus reconociendo por un lado las partículas virales y a las células infectadas señalizándolas para que sean atacadas por células del sistema inmunitario (innato y adaptativo), y por otro bloquean físicamente la interacción entre el virus y la célula.
- ▶ En casos graves para frenar la tormenta de citoquinas las reconocen y bloquean su efecto.

Ventajas de los monoclonales son que están químicamente definidos y al no depender de ningún donante se evitan la transmisión de patógenos. Como desventajas destacar que son caros, que hay variantes que los esquivan y que los anticuerpos que no llegan a neutralizar favorecen la enfermedad.

Los ensayos clínicos son una fuente sólida de evidencia, pero no permiten una respuesta rápida a las variantes para los pacientes inmunológicamente frágiles, a diferencia de los análisis bioinformáticos.

Resumen realizado por: *Gabriel Astarloa Pando, Investigador Predoctoral del IIS Biocruces, Bizkaia.*



Terapias celulares

Jordi Cano Ochando

Las células T de memoria pueden ser de memoria central CD27+ o de memoria efectora CD27-. Estas células secretan grandes cantidades de TNF- α e IFN- γ para controlar la viremia. Estas células se acumulan durante la vida, con la madurez se pierde la capacidad de producir nuevas células.

Se pueden usar células de personas convalecientes que han pasado la COVID-19 como terapia celular por transferencia adoptiva. Para ello, se aíslan las células, se incuban y se mide la capacidad de producir IFN- γ estimulando con ligandos específicos del virus. Suele haber pocas células antígeno específicas, pero mediante IL-15 se cultivan, proliferan y se activan.

En un ensayo clínico se ha visto que cuando se transfieren células T a los pacientes, las cantidades de linfocitos en el receptor aumentan después de la transferencia, evitando la linfopenia que suelen tener los pacientes graves. Además, se ha visto que es seguro ya que se reducen los parámetros asociados a la gravedad de la patología y el tiempo de hospitalización.

En el futuro habría que estudiar más a fondo el fenotipo (junto con marcadores de senescencia y activación) de células T y otras células del sistema inmunitario, como las células NK, que tienen un papel fundamental en la lucha frente a infecciones. También es conveniente estudiar las citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , IL-10) en el plasma de los pacientes, realizar un seguimiento de las células T de memoria específicas para el SARS-CoV-2 en los donantes convalecientes 1 año después de la infección, realizar correlación entre las células T de memoria específicas para el SARS-CoV-2 y los niveles de anticuerpos neutralizantes e investigar la profilaxis mediante el uso de células T de memoria.

Resumen realizado por: *Gabriel Astarloa Pando, Investigador Predoctoral, IIS Biocruces, Bizkaia.*

SESIÓN 13: VACUNAS ANTI COVID-19

Efectos adversos a las vacunas para SARS-CoV2

Francisco Manuel Marco / Carmen Cámara

España ha inoculado 95×10^6 dosis vacunales consiguiendo un 93% de la población con pauta completa. Sin embargo, las vacunas también han presentado efectos adversos de gravedad variable. Los más notificados han sido reacciones locales y síndrome pseudogripal, más frecuentes en mujeres, niños, vacunados con mRNA-1273 (Moderna) y aquellos con infección SARS-CoV-2 previa. No obstante, se han reportado efectos adversos graves, aunque menos frecuentes. Así, encontramos reacciones alérgicas de anafilaxia debidas a los excipientes, concretamente, polietilenglicol en vacunas de RNA. No hay evidencias de un mecanismo alérgico mediado por IgE. Se postula que podría ser una reacción pseudoalérgica con activación del complemento debido a la combinación del polietilenglicol con los lípidos. En niños, el efecto adverso más relevante, por su gravedad, ha sido la miocarditis. La segunda dosis de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) aumentaba la incidencia de miocarditis hasta en un 40% y 69% en varones de 12-15 y 16-17 años, respectivamente. Esto provocó que se disminuyera la dosis en niños. Afortunadamente, no hubo casos de muerte y desaparecía en 24-48h. Finalmente, asociado a las vacunas de adenovirus se ha reportado el síndrome de trombosis con trombocitopenia inducido por la vacuna (VITT), que reproduce las manifestaciones de la trombocitopenia inducida por heparina. Aquí, partículas del adenovirus se unen a PF4 de plaquetas activándolas de forma directa y generando un neoantígeno que es reconocido por anticuerpos provocando la activación de plaquetas, neutrófilos y endotelio. Provocaba trombosis en mujeres jóvenes 5-30 días post-vacunación y desafortunadamente sí que ocasionó muertes. Metaanálisis recientes han revelado que los efectos adversos post-vacunación han sido poco frecuentes y solo 40 casos mortales se pueden realmente relacionar a la administración de éstas. A pesar de todo, es destacable que gracias a la vacunación se estima que se han salvado 20 millones de vidas.

Resumen realizado por: *Marta Chivite Lacaba, Investigadora Predoctoral, Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*



Efectos adversos a las vacunas para SARS-CoV2. Tipos de vacunas frente al SARS-CoV-2

Carmen Cámara Hijón

El objetivo principal de las vacunas es exponer al organismo a un antígeno que no causará la enfermedad, pero que provocará una respuesta inmunitaria que puede bloquear o matar al patógeno si una persona se infecta posteriormente. Actualmente, existen distintas vacunas contra el SARS-CoV-2.

Las vacunas creadas a partir de coronavirus debilitados (atenuadas) o muertos (inactivadas) están biológicamente definidas, tienen buena conservación y pueden administrarse vía intranasal, pero son lentas de fabricar. Sin embargo, las atenuadas confieren inmunidad muy duradera. Por el contrario, las vacunas genéticas son muy rápidas de producir. Consisten en la administración de uno o más genes del SARS-CoV-2 en forma de ADN o ARN. Están químicamente definidas y pueden tener efectos muy potentes. La conservación es a muy baja temperatura. También existen vacunas basadas en vectores virales. Los adenovirus son modificados y diseñados para portar genes del SARS-CoV-2. Están biológicamente definidas y son rápidas de producir. Su conservación es a baja temperatura y administración intranasal. No obstante, la inmunidad que tengamos previamente frente a otros adenovirus puede interferir en su eficacia. Por otra parte, hay vacunas que contienen proteínas enteras o fragmentos del SARS-CoV-2, pero no su material genético. Presentan buena conservación y administración intranasal, aunque son lentas de producir, cada variante puede tener distinta estabilidad y requieren adyuvantes.

Finalmente, tenemos un amplio repertorio de vacunas eficaces que inducen anticuerpos neutralizantes y respuesta celular frente al SARS-CoV-2. Aun así, necesitamos desarrollar vacunas que induzcan más y mejores respuestas de linfocitos T citotóxicos de memoria para prevenir infecciones crónicas.

Resumen realizado por: Carolina Castro Hernández, Residente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Epidemiología inmunológica

Carmen Martín Alonso

La epidemiología es una ciencia relativamente moderna, aunque su sujeto de estudio, las epidemias, son sucesos que llevan documentados desde la antigua Grecia. Es una disciplina basada en la demografía y que necesita muestras representativas. Busca conocer el estado de salud global para explicar la etiología y los factores de las enfermedades con el objetivo de controlar las enfermedades previniendo la aparición de nuevas, y erradicando las ya existentes. Un epidemiólogo busca conocer las redes causales para intervenir sobre los factores verdaderamente influyentes en la enfermedad que rara vez son causas individuales. Aunque es una disciplina conocida, sus términos se utilizan de forma errónea habitualmente como hemos podido comprobar durante la pandemia. Así, la *mortalidad* es descriptiva y refiere las defunciones sobre el total de habitantes mientras que, la *letalidad* implica causalidad, puesto que, refiere a las defunciones por número de casos infectados. Es necesario distinguir entre *eficacia* y *efectividad*, en concreto referido a vacunas. La efectividad se refiere a la protección conseguida en condiciones óptimas y en individuos no expuestos al virus, mientras que la eficacia se evalúa en condiciones normales y población general. Uno de los términos con mayor confusión ha sido la *incidencia*, que indica el número de nuevos casos en un determinado tiempo y población susceptible y la *incidencia acumulada* puede definirse en diferentes periodos dando lugar a comparaciones erróneas. Ha sido necesaria también una evaluación crítica de los estudios atendiendo al nivel de evidencia que proporcionaban de forma que el mejor nivel de evidencia nos lo provee una revisión sistemática de estudios diseñados sin sesgos. Por contra, el menor nivel de evidencia es la opinión experta de un experto.

Resumen realizado por: Marta Chivite Lacaba, Investigadora Predoctoral, Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.



SESIÓN 14: FUTURO DE LA VACUNACIÓN EN COVID-19

Vacunación heteróloga

Margarita del Val Latorre

La vacunación heteróloga, conocida como *prime boost*, es una estrategia que busca potenciar la respuesta conferida tras la vacunación frente a un determinado antígeno. La vacunación heteróloga se consigue tras la administración de varias dosis frente a un mismo antígeno empleando distintos tipos de vectores. De esta forma, se consigue potenciar la respuesta frente al antígeno con las sucesivas dosis, mientras que la respuesta frente a los vectores es primaria y no muy inmunogénica.

En el caso de la COVID-19 la mayor parte de las vacunaciones primarias se han realizado con las vacunas basadas en mRNA (BNT162b2/Pfizer BioNTech o mRNA-1273/Moderna) o en vectores adenovirales (ChAdOx1-S/Oxford AstraZeneca). Diversos estudios se han centrado en el efecto de la vacunación homóloga/heteróloga en la dosis de refuerzo frente al SARS-CoV-2. La principal conclusión obtenida es que cualquier dosis de refuerzo, tanto homóloga como heteróloga, es segura. La mejor combinación observada hasta el momento es la combinación heteróloga de dos dosis iniciales de ChAdOx1-S seguidas de una dosis de refuerzo de mRNA-1273, aunque de igual manera, la dosis de refuerzo con BNT162b2 en este caso también muestra buena eficacia. Por tanto, la combinación de dos dosis empleando un vector basado en adenovirus con la posterior dosis basada en mRNA es la mejor combinación. De esta forma, en la vacunación anti-SARS-CoV-2, la combinación heteróloga mejora la inmunidad tanto humoral como celular, aunque más estudios son necesarios para conocer el efecto que podrían tener otros tipos de vacunas y ajustar mejor el tiempo entre dosis para conseguir el mejor mantenimiento de la inmunidad.

Resumen realizado por: Sergio Gil Manso, Investigador Predoctoral, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.

¿Cuántas revacunaciones serán necesarias? ¿Posible efecto de exhausto inmune?

Carmen Martín Alonso

Probablemente esta es una de las preguntas que más se han planteado en el último año, ¿es realmente necesaria la tercera dosis de la vacuna frente a SARS-CoV-2? ¿será de utilidad una cuarta o quinta dosis?

Aunque a día de hoy no existen conclusiones claras, si podemos decir que:

- ▶ las vacunas actuales, con tres dosis, protegen de forma eficaz frente a formas graves de la enfermedad, por lo que es necesario aumentar la cobertura de vacunación en poblaciones donde un gran porcentaje tiene una o ninguna dosis.
- ▶ se necesitan estudios poblacionales de la inmunidad generada por la vacunación, no solo serológicos, sino también de inmunidad celular para realizar mejores aproximaciones en las campañas de vacunación.
- ▶ el virus que circula actualmente tiene grandes diferencias con respecto al virus original de Wuhan, por lo que sería interesante buscar dianas poco variables o múltiples para el diseño de vacunas.
- ▶ hay indicios experimentales de que un *booster* heterólogo vía mucosa puede complementar eficazmente las vacunas de mRNA.

Si bien la reexposición a un patógeno produce una respuesta inmunológica más potente frente al mismo, también hay que tener en cuenta la posibilidad teórica de un fenómeno de agotamiento del sistema inmunitario. Este fenómeno no se ha observado por vacunación, pero ha sido descrito en cáncer, enfermedades autoinmunes y algunas infecciones víricas.



Por lo tanto, podríamos concluir que es necesario valorar el diseño de nuevas estrategias de vacunación (vacunación heteróloga, vacunas de mucosas, diseño de vacunas frente a otros epítomos, etc.) más que el aumento indefinido de las dosis de una misma vacuna.

Resumen realizado por: Raquel Muñoz García, R4 Inmunología Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Nuevas vacunas: multivariantes, larga protección, esterilizantes

Margarita del Val Latorre

Las vacunas son medicamentos que inducen memoria inmunológica mediante los fragmentos de microorganismos que presentan en su composición. Desde la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se han solicitado una serie de mejoras frente a las vacunas actuales. Las nuevas vacunas deben ser esterilizantes para evitar la infección, proteger contra las diferentes variantes (multivariantes), inmunizar en mucosas, generar memoria inmunológica duradera y vacunas más completas para que reconozcan más zonas conservadas del virus SARS-CoV-2. Las vacunas actuales son seguras y eficaces, pero no son infalibles, ya que no logran detener el contagio y la diseminación del virus. El objetivo actual es generar vacunas que logren frenar totalmente la transmisión para poder hablar de inmunidad colectiva. La aparición de la variante Ómicron ha hecho que las vacunas actuales sean menos esterilizantes ya que Ómicron presenta una alta tasa de variaciones a nivel proteico. En otoño de 2022 se aprobará la nueva vacuna bivalente de Moderna (cepa original + cepa ómicron) como dosis de refuerzo para grupos de individuos seronegativos. Esta nueva vacuna bivalente es poco potente en inducir anticuerpos frente a Ómicron. Por ello, aún no sabemos si esta protección será suficiente ni si aportará beneficios para la población seropositiva. A nivel preclínico, se están intentando hacer vacunas frente a distintas variantes del SARS-CoV-2 con distintas estrategias: nanopartículas multiméricas en mosaico con 8 dominios RBD de 8 variantes distintas, proteínas S quiméricas de varios coronavirus y nanopartículas multiméricas particuladas conjugadas con el dominio RBD. Estas estrategias han demostrado inducir neutralización cruzada frente a varios coronavirus incluso frente a los denominados virus pre-emergentes que podrían generar nuevas epidemias. En España, se ha logrado una campaña de vacunación de calidad ya que se ha conseguido proteger a la población de alto riesgo. Sin embargo, en algunos países no se ha conseguido esto debido a la falta de confianza en las vacunas. Por ello, es necesario trasladar a la población evidencias científicas sobre la seguridad y eficacia de las vacunas para generar confianza en las mismas.

Resumen realizado por: Cecilia González Cuadrado, Investigadora Predoctoral, Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.



Premio de Investigación Binding Site:

“Serum Free Immunoglobulins Light Chains: A Common Feature of Common Variable Immunodeficiency”

KISSY GUEVARA-HOYER

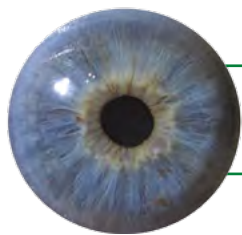
Institute of Laboratory Medicine San Carlos University Hospital

La cuantificación de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas libres en suero (sFLC) presenta un comportamiento característico en la inmunodeficiencia variable común (IDVC) frente a controles sanos y otras inmunodeficiencias, tanto primarias (IDP) como secundarias (IDS). Alrededor del 70% de los pacientes con IDVC presentan niveles de sFLC hasta 10-veces más bajos en comparación con otras deficiencias predominantes de anticuerpos. Si se considera que las sFLC κ y λ se secretan en exceso con respecto a las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, este hallazgo apunta a un posible defecto intrínseco en el proceso de producción, transporte intracelular o secreción de estas cadenas durante la diferenciación de los linfocitos B en la IDVC.

Nuestro estudio evaluó los niveles de sFLC prospectivamente en una cohorte de 100 pacientes con IDP y 49 pacientes con IDS a malignidad hematológica. Los pacientes con IDVC presentaron valores de κ y/o λ significativamente más bajos en comparación con otras IDP ($p < 0,001$) e IDS ($p < 0,001$). La suma $\kappa + \lambda$ ($7,25 \pm 7,90 \text{ mg/L}$), fue significativamente menor respecto a otras IDP ($26,44 \pm 13,25$, $p < 0,0001$), e IDS ($28,25 \pm 26,24$, $p = 0,0002$), mostrando una excelente capacidad de discriminación de IDVC frente a sujetos sanos (AUC: 0,894 (DE 0,031; IC95% 0,83–0,95, $p < 0,0001$)). El punto de corte óptimo de la suma $\kappa + \lambda$ fue $16,7 \text{ mg/dL}$, con una sensibilidad del 92%, especificidad del 75% y VPN del 98%. En otros términos, el riesgo relativo de tener un diagnóstico de IDVC en pacientes con suma $\kappa + \lambda < 16,7$ fue 20,35 veces mayor (IC95%: 5,630–75,93) que por encima de este umbral.

Estos resultados sugieren que podría ser el marcador inmunológico más distintivo y común de una enfermedad inherentemente variable, como su nombre indica por lo que proponemos la cuantificación de sFLC y en particular, la suma $\kappa + \lambda < 16,7$, como nuevo criterio diagnóstico de IDVC. Igualmente, y de gran valor pronóstico en el seguimiento de la IDVC, se sugirió el estudio del cociente κ/λ como un potencial biomarcador precoz de linfoproliferación o activación linfocitaria en IDVC asociado a fenotipos clínicos específicos, que puede alertar el desarrollo de una malignidad linfoide.





Visión del autor

Publicado en *Elife*. 2022 Jul 29;11:e76319.

Natural killer (NK) cell-derived extracellular-vesicle shuttled microRNAs control T cell responses

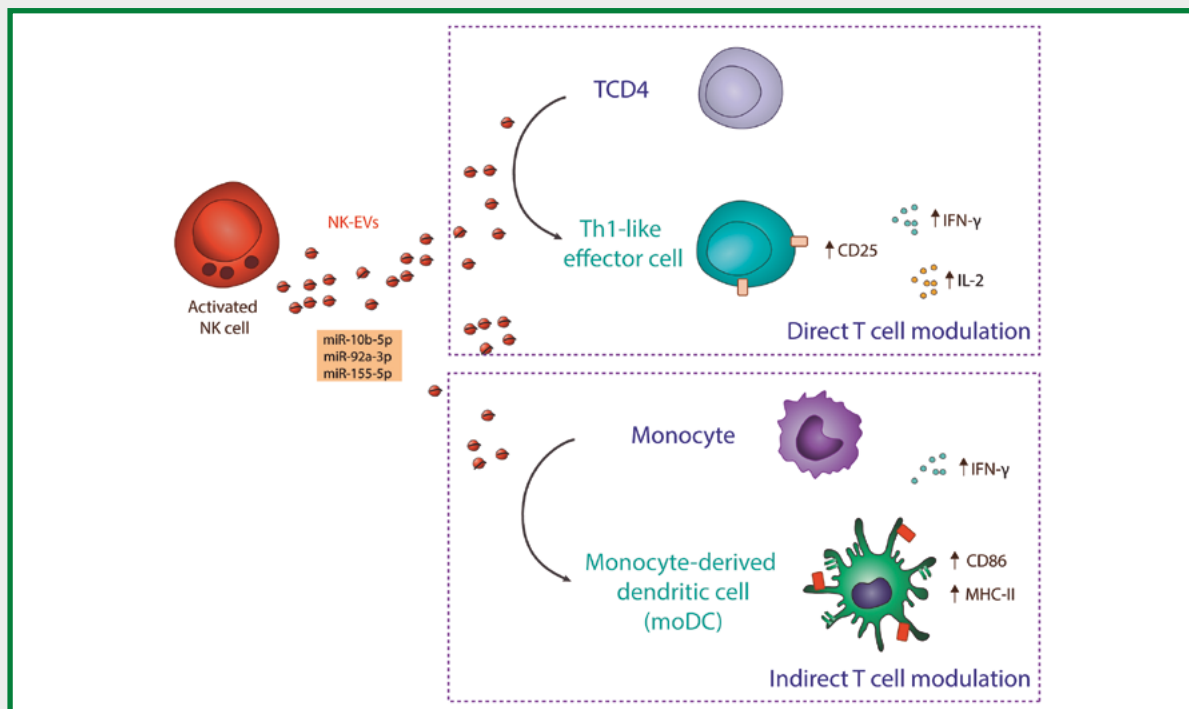
Sara G. Dosil^{1,2,3}; Sheila López-Cobo^{5,#}; Ana Rodríguez-Galán^{1,2,3}; Irene Fernández-Delgado^{1,2,3}; Paula Milán-Rois⁴; Milagros Castellanos⁴; Álvaro Somoza⁴; Manuel José Gómez²; Hugh T. Reyburn⁵; Mar Valés-Gómez⁵; Francisco Sánchez-Madrid^{1,2,3,*}; Lola Fernández-Messina^{1,2,3,6}

¹Immunology Service, Hospital de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, Spain; ²Intercellular Communication in the Inflammatory Response. Vascular Pathophysiology Area, National Center for Cardiovascular Research (CNIC), Madrid, Spain; ³Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; ⁴Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Nanociencia (IMDEA Nanociencia) & Nanobiotecnología (IMDEA-Nanociencia), Unidad Asociada al Centro Nacional de Biotecnología (CSIC), Madrid, Spain; ⁵Department of Immunology and Oncology, National Centre for Biotechnology, Spanish National Research Council, Madrid, Spain; ⁶CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain; [#]Current address: INSERM U932, Institut Curie, PSL Research University, Paris, France.

doi: 10.7554/eLife.76319

Natural killer (NK) cells play a key role as innate immune effectors, capable of recognising and killing cells undergoing different types of stress and of regulating immune responses, in particular T cell function. Interestingly, NK lymphocytes are capable of releasing extracellular vesicles, including exosomes, that bear lytic molecules, such as Fas-ligand or perforin. Recent evidence supports that these vesicles can exert antitumoural functions in pre-clinical models. However, the immunomodulatory effects of NK-derived extracellular vesicles (NK-EVs) are far from being fully elucidated.

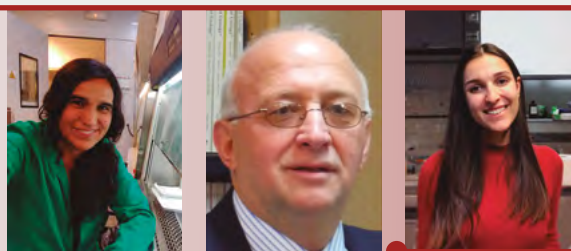
In this work, small RNA next-generation sequencing from resting NK cells, activated NK cells and their released EVs identified a specific signature of NK-EV microRNAs that bear a specific pattern of non-templated nucleotide additions and are enriched with short-sequence motifs. MicroRNAs preferentially sorted into NK-EVs, namely miR-10b-5p, miR-92a-3p and miR-155-5p, were found to target mRNA molecules involved in Th1-related functions. Moreover, NK-EV enriched microRNAs were found to promote Th1-skewed immune responses. Directly, by inducing CD4⁺ T cell polarization via GATA-3 down-modulation and subsequent T-bet de-repression, and driving IFN- γ and IL-2 production; and indirectly, by enhancing monocyte-derived dendritic cells co-stimulatory and presenting functions. Since many tumours and pathogens dampen T helper effector cell-mediated immunosurveillance, many immunotherapeutic approaches have focused in restoring Th1 responses. Thus, we propose that NK-EV mediated immune deviation towards Th1 may be exploited and taken into account when designing EV-based therapies. We also show that targeted delivery of NK-EV enriched microRNAs using microRNA-loaded gold nanoparticles recapitulated the effects of NK-EVs, promoting T cell activation and Th1 like responses.



Altogether, our results provide new insights on the immunomodulatory roles of NK-derived EVs that may pave the way to design new therapeutic strategies, based on NK-EVs and/or targeted delivery of immunotherapeutic microRNAs.



POR LOLA FERNÁNDEZ, FRANCISCO SÁNCHEZ Y SARA G. DOSIL



A therapeutically actionable pro-tumoral axis of cytokines involving interleukin-8, TNF α and IL-1 β

Irene Olivera^{1,2+}; Rebeca Sanz-Pamplona³⁺; Elixabet Bolaños^{1,2}; Inmaculada Rodriguez^{1,2}; Iñaki Etxeberria^{1,2}; Assunta Cirella^{1,2}; Josune Egea^{1,2}; Saray Garasa^{1,4}; Itziar Migueliz^{1,2}; Iñaki Eguren-Santamaria^{1,2}; Miguel F. Sanmamed^{1,2,4}; Javier Glez-Vaz^{1,2}; Arantza Azpilikueta^{1,2}; Maite Alvarez^{1,2,4}; María C. Ochoa^{1,4}; Beatrice Malacrida⁵; David Propper⁵; Carlos E. de Andrea^{4,6}; Pedro Berraondo^{1,2,4}; Frances R. Balkwill⁵; Álvaro Teijeira^{1,2,4*}; Ignacio Melero^{1,2,4,7*}

¹Program of Immunology and Immunotherapy, Center for Applied Medical Research (CIMA), Pamplona, Spain;

²Navarra Institute for Health Research (IDISNA), Pamplona Spain; ³Unit of Biomarkers and Susceptibility, Oncology Data Analytics Program (ODAP), Oncobell Program, Catalan Institut of Cancer (ICO), Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) and CIBERESP, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Madrid, Spain; ⁵Center for tumor microenvironment. Barts Cancer Institute. Queen Mary University of London. London. UK; ⁶Department of Pathology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain;

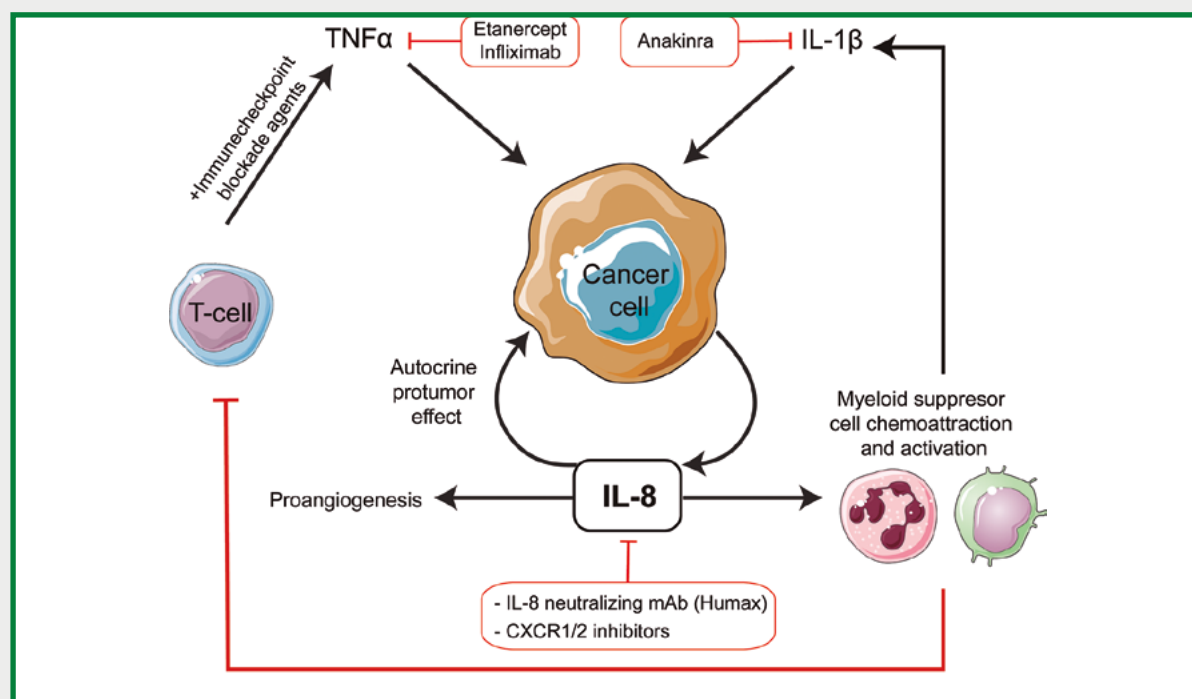
⁷Department of Immunology and Immunotherapy, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

⁺Ambos autores han contribuido por igual

^{*}Ambos autores comparten autoría senior

doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1115

La interleuquina-8 (CXCL8) fue descubierta por su habilidad para atraer leucocitos polimorfonucleares, siendo una importante inductora de inflamación tras unirse a sus receptores CXCR1 y CXCR2. En cáncer, la IL-8 está asociada con una falta de respuesta a inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de bloqueo por a su habilidad para atraer y activar células mieloides supresoras. Una pregunta importante es cuales son los mecanismos que controlan la transcripción de IL-8 en los tumores.



En este trabajo, hemos sido capaces de correlacionar los niveles de expresión de IL-8 con los de TNF α e IL-1 β en bases de datos de tumores humanos. Tanto TNF α como IL-1 β fueron capaces de inducir la expresión funcional de IL-8 en una gran variedad de líneas tumorales humanas de distintos orígenes, en organoides primarios de colon y en explantes frescos de tumores humanos. Además, aunque la IL-8 está ausente del genoma murino, pusimos de manifiesto un eje similar en el que TNF α y IL-1 β favorecían la expresión de CXCL1 y CXCL2 por las células tumorales. Este mismo fenómeno fue demostrado en un modelo de ratón inmunodeficiente xenoinjertado con una línea tumoral humana, donde la inyección de TNF α o IL-1 β indujo la liberación de IL-8. En todos los casos, se pudo bloquear dicha inducción de IL-8 con los inhibidores farmacológicos para TNF α (infiximab y etanercept) o para IL-1 β (anakinra). Finalmente, pudimos observar reducciones sostenidas en la concentración de la IL-8 circulante en muestras de plasma de pacientes de cáncer tras ser sometidos a un bloqueo de TNF α con infiximab en un ensayo clínico.

Considerando estos datos, las nuevas estrategias de inmunoterapia podrían plantear la reutilización de agentes bloqueantes de IL-1 β , TNF α , IL-8 o CXCR1/2 en combinación con inhibidores de puntos de control u otras inmunoterapias contra el cáncer con los que podrían tener sinergia debido a su capacidad de interferir con ciertos bucles patogénicos pro-tumorales.



POR IRENE OLIVERA



CD69 expression on regulatory T cells protects from immune damage after myocardial infarction

Rafael Blanco-Domínguez¹; Hortensia de la Fuente²; Cristina Rodríguez³; Laura Martín-Aguado¹; Raquel Sánchez-Díaz¹; Rosa Jiménez-Alejandro¹; Iker Rodríguez-Arabaolaza¹; Andrea Curtabbi¹; Marcos M Garcia-Guimaraes⁴; Alberto Vera⁴; Fernando Rivero⁴; Javier Cuesta⁴; Luis Jesus Jimenez-Borreguero⁴; Alberto Cecconi⁴; Albert Duran-Cambra⁵; Manel Taurón⁵; Judith Alonso⁶; Héctor Bueno⁷; María Villalba-Orero¹; José Antonio Enriquez¹; Simon C Robson⁸; Fernando Alfonso⁴; Francisco Sánchez-Madrid¹; José Martínez-González⁶; Pilar Martín¹

¹Vascular Pathophysiology, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain;

²Department of Immunology, Hospital Universitario de la Princesa, CIBER Cardiovascular, Madrid, Spain; ³Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁴Department of Cardiology, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain; ⁵Department of Cardiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain;

⁶Research, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁷Cardiology Department, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; ⁸Department of Medicine, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, United States of America.

doi: 10.1172/JCI152418.

Este estudio describe que la expresión del receptor CD69 en linfocitos T reguladores (Treg) confiere protección tras infarto agudo de miocardio (IAM), ya que actúa como punto de control de la inflamación descontrolada en el corazón responsable del daño cardíaco subsecuente. Mediante el análisis de marcadores inmunológicos sanguíneos de 283 pacientes con IAM, enfermedad isquémica del corazón y causa líder de muerte en el mundo, se observó un aumento de la expresión de CD69 en linfocitos Treg en las primeras horas tras el evento isquémico. Experimentos con modelos de ratón demuestran que la ausencia de CD69 conlleva un aumento de la inflamación, de la disfunción cardíaca y de la tasa de muerte tras infarto. Este fenómeno se debe a que las células Treg que expresan CD69 son reclutadas en el sitio del infarto y son necesarias para inhibir a las células gamma-delta T, secretoras de la interleukina-17 pro-inflamatoria. La presencia de CD69 hace que las células Treg aumenten la expresión de CD39, enzima que convierte el ATP extracelular en adenosina, que a su vez inhibe la secreción de interleukina-17 e induce apoptosis en células gamma-delta T. De manera relevante, la terapia con células Treg que expresan CD69 tras infarto a ratones deficientes en CD69 es suficiente para disminuir la inflamación cardíaca y mejorar la supervivencia.

El seguimiento de pacientes con IAM de dos cohortes independientes reveló que los niveles de expresión de CD69 en sangre periférica sirven para predecir el desarrollo de fallo cardíaco, es decir, de secuelas graves en la funcionalidad del corazón. Pacientes con bajos niveles de CD69 en las primeras horas tras infarto tenían mayor riesgo de desarrollar fallo cardíaco durante los primeros dos años y medio.

Este trabajo pone en relevancia un nuevo mecanismo regulador de la inflamación tras infarto de miocardio y abre puertas para el desarrollo de CD69 como candidato pronóstico y terapéutico para esta afectación cardíaca de alcance global.



POR RAFAEL BLANCO

Quiescent cancer cells resist T cell attack by forming an immunosuppressive niche

Pilar Baldominos¹; Alex Barbera-Mourelle^{2,3,18}; Olga Barreiro^{4,5,18}; Yu Huang^{1,4,18}; Andrew Wight^{1,4,#}; Jae-Won Cho⁶; Xi Zhao¹; Guillem Estivill¹; Isam Adam¹; Xavier Sanchez^{1,4}; Shannon McCarthy^{1,7}; Julien Schaller¹; Zara Khan¹; Albert Ruzo¹; Ricardo Pastorello^{8,9,10}; Edward T. Richardson^{10,11}; Deborah Dillon¹¹; Paula Montero-Llopis¹²; Romualdo Barroso-Sousa¹³; Juliet Forman³; Sachet A. Shukla^{3,14,15}; Sara M. Tolaney¹⁴; Elizabeth A. Mittendorf^{8,9,10}; Ulrich H. von Andrian^{4,5,16}; Kai W. Wucherpfennig^{1,4,17}; Martin Hemberg⁶ & Judith Agudo^{1,4,17,19,20}

¹Department of Cancer Immunology and Virology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, 02215; ²Center for Cancer Research at Mass General Hospital, Boston, MA, USA, 02114; ³Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA, 02142; ⁴Department of Immunology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, 02215; ⁵Center for Immune Imaging, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, 02215; ⁶Evergrande Center for Immunologic Diseases, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, 02215; ⁷Harvard T.H. Chan School of Public Health, Biological Sciences in Public Health PhD Program, Boston, MA, USA, 02215; ⁸Division of Breast Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, 02215; ⁹Breast Oncology, Dana-Farber Brigham Cancer Center, Boston, MA, USA, 02215; ¹⁰Harvard Medical School, Boston, MA, USA, 02215; ¹¹Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, 02215; ¹²MicRoN Core, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, 02215; ¹³Oncology Center, Hospital Sírio-Libanês, Brasília, Brazil, 70200-730; ¹⁴Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, 02215; ¹⁵Translational Immunogenomics Lab, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, 02215; ¹⁶Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA, 02139; ¹⁷Ludwig Center at Harvard, Boston, MA, USA, 02215; ¹⁸These authors contributed equally; ¹⁹Lead Contact; ²⁰Corresponding author
doi: 10.1016/j.cell.2022.03.033.

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de ciertos tumores lo que ha llevado a galardonarla como el descubrimiento del año por la revista Science en 2013 y el premio Nobel de medicina en 2018. Sin embargo, poco se sabe sobre la capacidad del Sistema inmune de eliminar las heterogéneas poblaciones tumorales. Los estudios de resistencia tumoral a la presión del sistema inmune requieren de la presencia de un antígeno y un linfocito T que inequívocamente reconozca dicho antígeno. Esto suponía una limitación tecnológica y obligaba a asumir que todas las células supervivientes poseían la capacidad de ser reconocidas por un linfocito T y a pesar de ello evitaban su muerte. Sin embargo sabemos que hay diferentes mecanismos de evasión inmune entre los cuales se encuentra la pérdida del antígeno o la reducción o eliminación de la presentación antigénica. Estos mecanismos llevan a estas células tumorales a ser invisibles ante el ataque de los linfocitos T y por tanto no necesitar de más artimañas. Aunar células con y sin antígeno en el mismo análisis puede nublar nuestros resultados y desestimar mecanismos.

El ratón Jedi (ref) abre las fronteras a esta gran limitación posibilitando estudiar la relación directa entre linfocito y célula diana. Esta tecnología usa a la proteína verde fluorescente (GFP) como antígeno que será reconocido por el TCR de los linfocitos T del ratón Jedi. Usar una proteína fluorescente supone la posibilidad de visualizar que la célula diana posee el antígeno y de poder aislarla, pudiendo aumentar mucho la precisión y la resolución de los resultados.

Usando la tecnología Jedi el equipo de investigación del Dana Farber Cancer Institute (Boston, USA) liderado por Judith Agudo ha conseguido identificar una población de células tumorales capaces

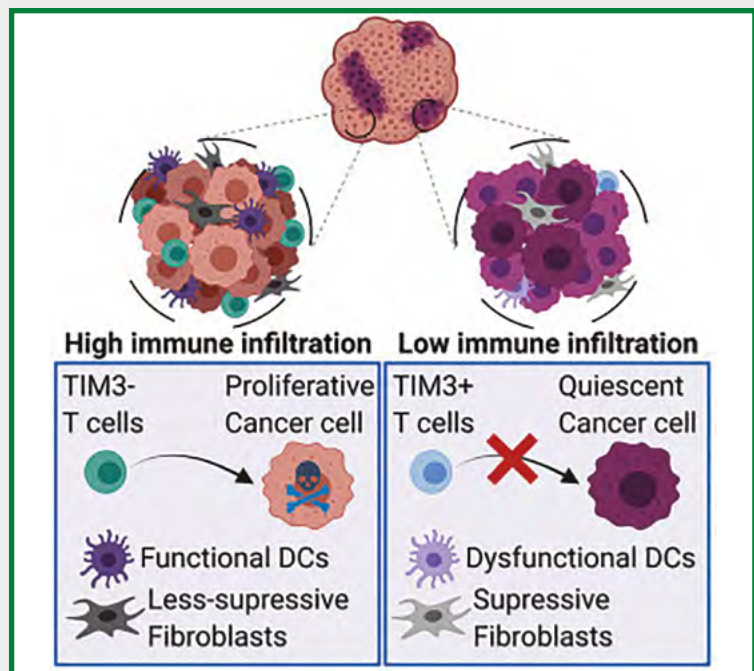
de resistir a la terapia orquestando un microambiente disfuncional para el sistema inmune. Dichos resultados han sido publicados recientemente en la revista Cell (Ref).

Al aislar las células que seguían siendo GFP+ después del tratamiento con linfocitos Jedi, encontraron una población células con características asociadas a células madre tumorales y con la capacidad de regenerar nuevos tumores de manera más eficiente que los controles que no habían sido sometidos a la presión del sistema inmune. Estas células tumorales tenían como principal característica que eran quiescentes incluso antes del tratamiento. Además se encontraban distribuidas en microterritorios dentro del tumor en los cuales se excluían a las células del sistema inmune, principalmente a los linfocitos T. Estas células a las que llamaron QCC de las siglas en inglés (Quiescent Cancer Cells) poseían un metabolismo glicolítico muy activo y un claro patrón de hipoxia.

Además en el estudio desarrollan una técnica para obtener scRNAseq con resolución espacial que permite estudiar las células del sistema inmune y estroma que habitan los nichos generados por las QCC y compararlas con las que pueblan otras regiones. Gracias a

esta tecnología han encontrado que los linfocitos T de las regiones quiescentes están terminalmente exhaustos, las células dendríticas son disfuncionales, con una reducida capacidad de presentación antigénica y una baja expresión de moléculas y citosinas co-estimuladoras. Además los fibroblastos en estas regiones presentan un patrón inmunosupresivo que había sido previamente caracterizado en pacientes con baja respuesta inmunoterapia (ref).

En conclusión, el estudio ha permitido la identificación de una población tumoral quiescente con alta capacidad tumorigénica y la caracterización del nicho disfuncional que estas orquestan a su alrededor. Poniendo en valor la necesidad de eliminar a estas células tumorales para la mejorar la efectividad de la terapia.



POR PILAR BALDOMINOS Y JUDITH AGUDO
Dana-Farber Cancer Institute, MA, USA.



Afrontando el reto: trasplante cardiaco en presencia de anticuerpos anti HLA donante específicos

MARÍA LASA, ESTHER MANCEBO

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
e Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid

Permitir el acceso al trasplante a pacientes altamente sensibilizados es el principal desafío al que nos enfrentamos los inmunólogos dedicados al trasplante. El reto es especialmente importante en los receptores de trasplantes de corazón y pulmón, por el reducido número de donantes, la necesidad de un reducido tiempo de isquemia (que impide la puesta en marcha de programas de intercambio) y la limitada experiencia individual. La sensibilización del candidato puede limitar el acceso al trasplante, prolongar el tiempo de espera, con el consiguiente incremento de la mortalidad y morbilidad por progresión de su enfermedad, y, en algunos casos, impedir definitivamente el trasplante.

Los protocolos de desensibilización no están estandarizados, son caros y someten al paciente a inmunosupresión precoz. Son especialmente inefectivos cuando dependemos de un donante cadáver. Tras la desensibilización algunos pacientes no consiguen un descenso de la tasa de anticuerpos suficiente para facilitar su acceso al trasplante, otros consiguen disminuir la tasa de anticuerpos, pero estos repuntan antes de conseguir un donante adecuado en el tiempo de desensibilización “óptima”.

Una opción a considerar es permitir el trasplante en presencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante (DSA). Llegados a este punto es importante evitar el trasplante de órgano torácico (TOT) con prueba cruzada por citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) positiva, ya que se asocia a una supervivencia del injerto y del paciente significativamente menor (1, 2). Por ello, cuando se aborda el trasplante con DSA se recomienda realizar prueba cruzada prospectiva. En el caso del TOT esto implica tener disponible un receptor de “reserva”, que si la prueba cruzada resulta positiva recibirá un órgano con mayor tiempo de isquemia del deseado, y utilizar exclusivamente donantes locales, ya que el tiempo de isquemia no se puede alargar tanto como para permitir el traslado

del órgano y la realización de las pruebas cruzadas.

Por todas estas premisas, basándonos en el estudio de Reinsmoen et al (3), en nuestro centro hemos establecido un protocolo de actuación para facilitar el acceso de receptores al TOT. Los estudios realizados a los receptores sensibilizados incluyen la detección de anticuerpos anti-HLA específicos (SAB-IgG) en suero neto y diluido, estudio de anticuerpos fijadores de complemento (estudio C1q), ambos con la tecnología Luminex, y la realización de paneles de células por CDC. Con los resultados obtenidos determinamos los antígenos HLA que pueden considerarse como “permitidos” para abordar el trasplante en presencia de DSA, siempre teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y la urgencia del trasplante. Los resultados del estudio C1q y su comparación con la información obtenida en el estudio de paneles de células nos permiten trasplantar sin prueba cruzada prospectiva, disminuyendo el tiempo de isquemia y posibilitando el acceso a donantes de otros centros.

Como ejemplo de que hay situaciones clínicas que con estas herramientas podemos resolver con solvencia y buenos resultados exponemos el siguiente caso clínico.

Presentamos a una mujer de 56 años, diagnosticada en 2008 de miocardiopatía dilatada idiopática con disfunción ventricular izquierda, tras una angina de esfuerzo. En 2015 por descompensación clínica, pasa a ser candidata a trasplante cardiaco. El estudio de SAB-IgG mostró múltiples reactividades frente a HLA de clase I y II, resultando en un porcentaje de donantes compatibles del 0,09%. En 2016 se realizó un protocolo de desensibilización con 2 rondas de 5 ciclos de plasmaféresis y gammaglobulina, seguidos de rituximab. Se consiguió un descenso de los anticuerpos anti HLA de Clase I, los de clase II permanecieron muy elevados. El efecto de la desensibilización se perdió y la paciente fue excluida de la lista de espera por la imposibilidad de encontrar un donante compatible.

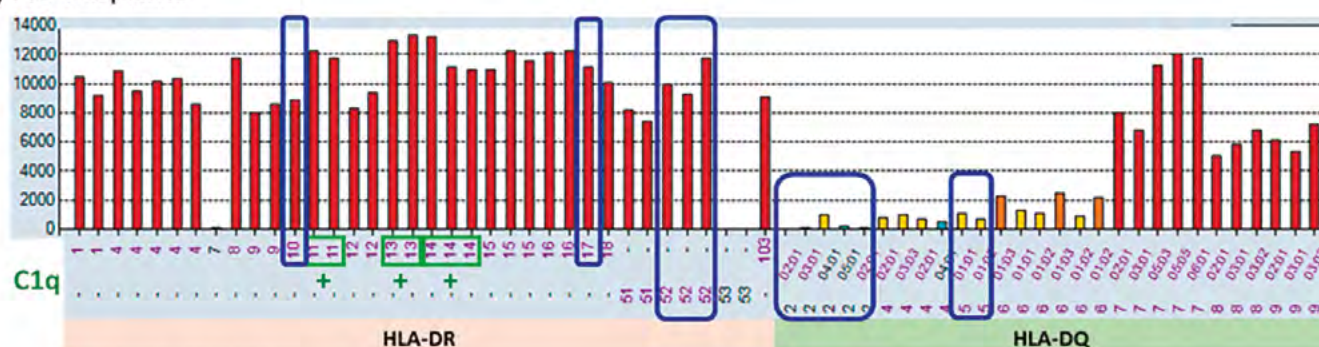
En 2017 requirió un implante de asistencia ventricular izquierda y entre 2018 y 2020 ingresó en múltiples ocasiones por síncope y shock cardiogénico. En 2020, ante una situación clínica terminal, se reevalúa y completa su estudio inmunológico. Realizamos estudios de SAB-IgG en suero neto y diluido 1/16, estudio C1q (C1QScreen; One Lambda) y estudio de pruebas cruzadas por CDC (panel de linfocitos B aislados de 20 donantes no relacionados). El estudio de SAB-IgG resultó similar a los realizados años anteriores (PRA virtual = 99,89%), y al diluir el suero disminuía la MFI de los anticuerpos anti-HLA de Clase I, no la de Clase II. En el estudio C1q se detectaron únicamente anticuerpos con capacidad fijadora de complemento, con reactividad débil, frente a DR11, DR13 y DR14 (PRA virtual-C1q+= 50%). El panel de células es concordante con el estudio C1q, sólo se obtuvieron 2 pruebas cruzadas débilmente positivas (20-40% de células muertas), calculando un porcentaje de PRA por CDC del 10%. El donante cruzado en las dos reacciones positivas era HLA-DR11 (alelo detectado por los anticuerpos C1q+)

Además, se realizó un protocolo de desensibilización, consistente en 4 semanas de plasmaféresis y gammaglobulina intravenosa en días alternos, seguida de administraron de 2 dosis de rituximab. De nuevo disminuyeron

los anticuerpos anti HLA de clase I y los de clase II mantuvieron sus niveles. Con todos estos resultados se decidió permitir el trasplante en presencia de DSA tras la realización de prueba cruzada virtual, evitando únicamente los anticuerpos fijadores de C1q (DR11, DR13 y DR14). Además, admitimos realizar el trasplante de inmediato, sin realizar pruebas cruzadas previas al trasplante, por el bajo riesgo de obtener resultados positivos.

Al mes de la inclusión en lista de espera se trasplantó (octubre de 2020) con un donante extra-hospitalario. Donante y receptor no compartían ningún alelo HLA A, B o DR (Tipaje HLA del donante fue: HLA-A24, A29, B45, B58, Cw7, Cw16, DR17, DR10, DR52, DQ2, DQ5; Tipaje HLA del receptor: HLA-A26, A31, B61, B56, DR7, DR-). Tras realizar prueba cruzada virtual y confirmar la ausencia de los alelos HLA "prohibidos", se trasplanta en presencia de DSA frente a HLA-DR10 (8891 MFI), DR17 (11154 MFI), DR52 (10314 MFI) y DQ5 (895 MFI) (Fig.1A). La prueba cruzada por CDC se realizó durante la intervención, resultando negativa, frente a linfocitos totales y linfocitos B purificados. La inmunosupresión consistió en terapia de inducción con timoglobulina y de mantenimiento, según el protocolo habitual, con metilprednisolona, micofenolato y tacrolimus (retrasando su administración hasta

A) Pre-trasplante



B) 9 días post-trasplante

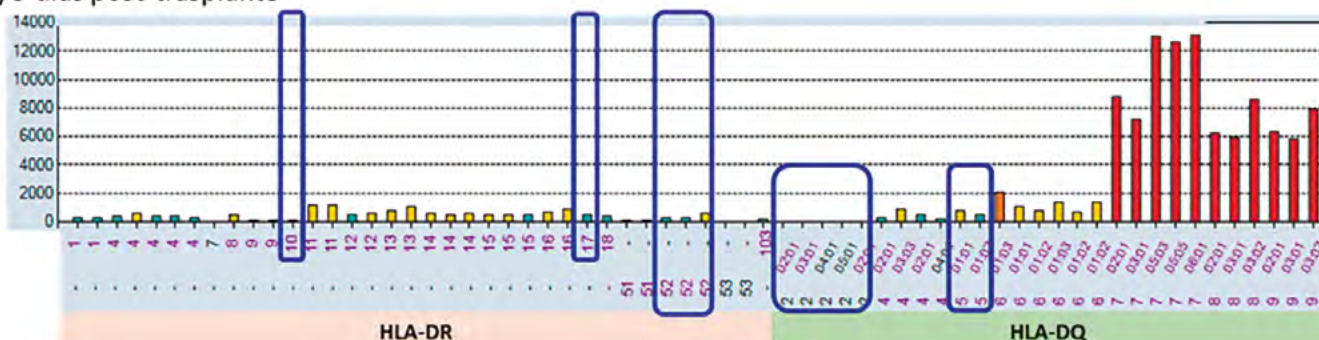


Figura 1. Determinación de anticuerpos anti-HLA (SAB-IgG) en suero neto (A) pre-trasplante. Recuadrados en verde los anticuerpos anti-HLA fijadores de complemento (C1q+) y en azul los alelos HLA-DR y DQ del donante. (B) 9 días post-trasplante. (Figura de elaboración propia)

el día 5 post-trasplante por fracaso renal agudo). En el post-trasplante inmediato la paciente sufrió una disfunción biventricular grave con congestión pulmonar refractaria y bajo gasto cardiaco requiriendo conexión a ECMO hasta el séptimo día post-trasplante, siendo retirada con buena tolerancia.

En el seguimiento inmunológico post-trasplante, a día 9 post-trasplante los DSA frente a HLA-DR17, DR10 y DR52, son indetectables, pero aún mantenía el DSA frente a DQ5 con baja intensidad (624 MFI) (Fig.1B). Al mes post-trasplante todos los DSA negativizaron, manteniéndose actualmente indetectables. En las biopsias por protocolo se objetivaron signos de rechazo leve grado 1R, subclínico, sin signos de rechazo agudo humoral a los 2 meses y al año. En las biopsias de 3 y 6 meses no se observaron signos de rechazo ni celular ni humoral.

Actualmente la paciente, a los dos años del trasplante, se encuentra con una excelente situación clínica, con buena función del injerto y sin presencia de DSA.

Discusión

Un receptor de TOT con un PRA virtual mayor del 50% tiene un problema de acceso al trasplante (4) que hemos de resolver antes de que su situación clínica empeore. La situación clínica de nuestra paciente entre 2017 y 2020 fue bastante complicada, afectando a su recuperación post-trasplante. Podríamos haber tomado la decisión de trasplantar con DSA antes. Sin embargo, nuestra experiencia era entonces limitada.

Como ejemplifica el caso presentado, para facilitar el trasplante podemos flexibilizar los parámetros de exclusión y considerar únicamente entre los antígenos listados como inaceptables aquellos con anticuerpos de mayor MFI y/o capaces de fijar el complemento. En nuestra experiencia,

la correlación entre el estudio C1q y los paneles de células por CDC es muy buena, siendo el estudio C1q más sensible. Nuestro abordaje nos permite conocer qué alelos HLA pueden resultar en pruebas cruzadas por CDC positivas, que siempre serán considerados “prohibidos”. Así, tras realizar la prueba cruzada virtual, aún en presencia de DSA de alta MFI, en la gran mayoría de los casos, podemos permitirnos la realización de pruebas cruzadas por CDC prospectivas, favoreciendo la utilización de donantes extra-hospitalarios.

En el caso presentado realizamos la desensibilización previa, por el efecto sobre los anticuerpos anti HLA de clase I, aún sabiendo que los anticuerpos anti HLA de clase-II no disminuirían. Finalmente, el donante seleccionado no tenía ninguno de los alelos HLA de clase-I reconocidos por los anticuerpos de la paciente. ¿Tuvo algún beneficio la desensibilización?, es difícil saberlo. En el contexto de la donación de cadáver, la desensibilización peri-trasplante tiene cada vez más adeptos y puede ajustarse en función de los DSA finales y su intensidad.

Es esencial en estos casos mantener una vigilancia estrecha post-trasplante, estando muy atentos a un posible repunte de los anticuerpos y actuando rápido si esto ocurre, sin esperar al empeoramiento clínico.

El papel de los inmunólogos en el abordaje del paciente sensibilizado debe ser activo, no debemos acomodarnos en permitir únicamente el trasplante sin DSA. Hemos de considerar que no todos los DSA son igualmente deletéreos y evaluar las posibilidades reales de acceso al trasplante de nuestros pacientes. Hemos de trabajar cerca del clínico para conocer las necesidades de cada paciente y facilitarles el acceso al trasplante en las condiciones más adecuadas, evaluando riesgos y beneficios de manera conjunta. En definitiva, personalizar el estudio de acceso al trasplante y estratificar al receptor según el riesgo.

REFERENCIAS

- Opelz G, Döhler B, Süsal C. Analysis of positive kidney, heart, and liver transplant crossmatches reported to the Collaborative Transplant Study. *Human Immunology* 70 (2009) 627–630
- Zeevi A, Lunz J, Feingold B, et al. Persistent strong anti-HLA antibody at high titer is complement binding and associated with increased risk of antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Jan;32(1):98-105.
- Reinsmoen NL, Patel J, Mirocha J, et al. Optimizing transplantation of sensitized heart candidates using 4 antibody detection assays to prioritize the assignment of unacceptable antigens. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Feb;35(2):165-72.
- Kransdorf EP, Kittleson MM, Patel JK, et al. Calculated panel-reactive antibody predicts outcomes on the heart transplant waiting list. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:787–796.

Presentación de casos clínicos sobre toxicidades asociadas a la inmunoterapia en pacientes con cáncer. Primera parte

**TÍTULO DE EXPERTO EN INMUNOLOGÍA E INMUNOTERAPIA EN CÁNCER,
UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA**

Rafael Sirera^{1,2} y Eloísa Jantus-Lewintre^{1,2}, Vega Iranzo^{2,3}, Alfonso Berrocal^{2,3} y Carlos Camps^{2,3}

¹Universitat Politècnica de València. ²Hospital General Universitario de Valencia. ³Universitat de Valencia.

Históricamente, el campo de la oncología ha estado dominado por la quimioterapia citotóxica y citostática. Actualmente, la inmunoterapia basada en anticuerpos que inhiben a los puntos de control inmunitarios (ICI) representan un importante paso adelante en la práctica clínica de los oncólogos médicos. Con respuestas duraderas en varios tipos de tumores, la inmunoterapia ha proporcionado una nueva esperanza para el tratamiento de la enfermedad y ha permitido empezar a utilizar términos como cronificación o curación de la neoplasia, incluso en pacientes metastásicos. Sin embargo, no es solo la eficacia de los ICI lo que los distingue de la quimioterapia. Han sido necesarios crear nuevos mecanismos para evaluar la respuesta o beneficio clínico de los mismos, como por ejemplo “immune-related response criteria (irRC)” e iRECIST. Además, estos tratamientos también se asocian con un espectro único de efectos secundarios denominados eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE). Estas toxicidades representan un desafío en la práctica clínica que necesita un entrenamiento específico para poder diagnosticarlas y manejarlas adecuadamente. Generalmente los irAE son condiciones autoinmunes o pseudo-autoinmunes que pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo tras la administración de ICI. Los irAE incluyen eventos inflamatorios dermatológicos, gastrointestinales, hepáticos, endocrinos y otros menos comunes. Aunque es raro, pueden ocurrir toxicidades fulminantes e incluso fatales con ICI por lo que es importante el pronto reconocimiento y manejo adecuado y rápido de los irAE. Es por ello que, en el Título de Experto en Inmunología e

Inmunoterapia en Cáncer intentamos que los estudiantes, además de conocer las bases celulares y moleculares de la respuesta inmunitaria antitumoral y las estrategias terapéuticas que se derivan y sus biomarcadores más útiles, trabajen con casos clínicos estas toxicidades. Los casos que se seleccionan cubren los distintos tipos de tumores tratados con inmunoterapias y el abanico más amplio de toxicidades locales o sistémicas. El objetivo es que recapitulen la información clínica y estado del arte de la materia y puedan presentar y discutir los aspectos más relevantes de los casos con los compañeros y los expertos.

La activación inmunitaria que subyace a la mayoría de los irAE podría estar acoplada con la actividad requerida para las respuestas inmunitarias antitumorales. Así, irAE y la inmunidad antitumoral podrían estar vinculados. De hecho hay una correlación positiva, modesta pero reproducible, entre las respuestas terapéuticas y la incidencia de irAEs. Clásicamente es conocido que la aparición de vitíligo (una respuesta autoinmune a los melanocitos) es un indicador fiable de la actividad antitumoral de los ICI en pacientes con melanoma. También existen evidencias que sugieren que los irAE tienen mecanismos que no están relacionados con la actividad antitumoral, incluidos los que involucran el microbioma y factores virales o específicos de tejido.

Hay algunos principios fundamentales que hemos de tener en cuenta a la hora de entender y manejar los irAE:

- Las toxicidades relacionadas con el sistema inmunitario varían en cuanto al tiempo de inicio, la gravedad y la biología subyacente. Afectan a una amplia gama de órganos y, por lo tanto, requieren un enfoque de

manejo personalizado. Pueden ocurrir en cualquier momento durante el curso del tratamiento de un paciente, más comúnmente en los primeros 3 meses de tratamiento, pero a veces mucho después de que se suspende la inmunoterapia.

- A pesar de esta heterogeneidad de presentación, el manejo de las irAE se centra en el tratamiento con glucocorticoides. La mayoría de las irAE sintomáticas, excepto las endocrinopatías, se tratan con varias semanas de tratamiento con glucocorticoides, con buenos resultados. Los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, micofenolato mofetilo u otros agentes inmunorreguladores también pueden ser un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos.
- Aunque la mayoría de los irAE se resuelven, algunos se vuelven crónicos y pueden requerir terapia de por vida, como suplementos hormonales o inmunosupresión. La experiencia recabada a lo largo de estos

años de inmunoterapia apuntan a que los respondedores a largo plazo podrían tener un mayor riesgo de toxicidad crónica que aquellos que no se benefician del tratamiento con ICI. Los datos actuales sugieren que los irAE crónicos, definidos como aquellos que persisten durante más de 12 semanas después de la interrupción de un ICI, son más frecuentes de lo que se reconocía anteriormente, y ocurren hasta en el 40% de los pacientes.

Sin ninguna duda las presentaciones de casos clínicos en pacientes con cáncer tratados con ICI son una herramienta fundamental para el aprendizaje de los estudiantes de un curso de experto universitario. En dos entradas consecutivas veremos algunos casos que han seleccionado y presentado los becarios de la SEI que obtuvieron dicha mención en la sexta edición del curso. Os dejamos ya con la primera parte, la cual esperamos os sean instructivos y de ayuda.

DOBLE TOXICIDAD EN PACIENTE CON MELANOMA TRATADA CON NIVOLUMAB-IPILIMUMAB

Ariadna Bartoló

Estudiante de doctorado, Sección de Inmunoterapia. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Descripción del caso

Se trata de una mujer de 72 años con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II, ambas en tratamiento (sin presentar reacciones adversas) y bien controladas. Como antecedente a destacar, en el 2017 se le diagnostica leucemia linfática crónica (LLC) totalmente asintomática y sin la necesidad de recibir tratamiento. La cifra habitual de linfocitos que presenta es de $60 \times 10^9/L$. En junio de 2021, la paciente inicia con dolor a nivel maxilar superior izquierdo dando lugar a analgesia de primer escalón. Dos meses más tarde inicia con diplopía, pero hasta septiembre de 2021 no se le solicita una RM de órbita, objetivando un tumor de 4.4 x 3.1 cm que protruye a la cara inferior de la órbita y que parece originario de mucosa de seno maxilar izquierdo. Para terminar de completar el diagnóstico se le hace un TC-CTAP y PET-TC, donde no se observan lesiones a distancia. En octubre de 2021 se le realiza una biopsia de mucosa maxilar informada como “tumoración con múltiples células de estirpe melanocítica con múltiples atipias nucleares, compatible con melanoma”, siendo la determinación genética BRAF no mutado. Por lo tanto, ese mismo mes octubre del 2021 se inicia tratamiento de primera línea con nivolumab+ipilimumab. A los dos meses, diciembre del 2021, se le hace un TC de evaluación tras 3 ciclos del tratamiento. Se observa reducción de tumoración (3.6 x 2.6cm)

ya conocido respecto a la RM de septiembre de 2021. En enero del 2022, la paciente acude a urgencias presentando dolor abdominal asociado a náuseas y vómitos de 48 horas de evolución y estreñimiento de 3 días de evolución, sin fiebre ni sintomatología infecciosa por aparatos y sistemas.

Pruebas complementarias

- Valores analíticos y bioquímicos: hemoglobina **10,7 g/dL** [13,2-16,6 g/dL] (anemia normocítica normocrómica), leucocitos **$66 \times 10^9/L$** [4,5-11,0 $\times 10^9/L$] (asociado a LLC), GPT/ALT 835 U/L [7-50 U/L], GOT/AST **687 U/L** [5-40 U/L]; GGT **1566 U/L** [5-40 U/L]; bilirrubina directa **2,7 mg/dL** [$<0,3$ mg/dL], proteína C reactiva (PCR) **47 mg/L** [<10 mg/L], LDH **670 U/L** [130-240U/L].
- Ecografía hepatobiliar: no se observan lesiones hepáticas. Esteatosis hepática. No se observa dilatación de vía extra o intrahepática. No signos ecográficos de colecistitis.

Diagnóstico

Ante hepatitis de nueva aparición con sospecha de su etiología se inicia diagnóstico diferencial entre hepatitis inmunomediada de grado III o hepatitis aguda. Se realizan diferentes análisis descartando:

- Hepatitis vírica: se descarta debido a que la serología de virus hepatotropos fue negativa.
- Hepatitis autoinmune: se descarta debido a los resultados negativos de anticuerpos anti-músculo liso, antinucleares (ANAs), anticuerpos anti-LKM, anticuerpos anti-mitocondriales y anti-células parietales.

Por lo tanto, y tras haber realizado estudios de autoinmunidad y estudios serológicos, se diagnostica hepatitis inmunomediada de grado III debido a la inmunoterapia iniciada en octubre del 2021.

Juicio clínico

Ante este caso la paciente presentaba una hepatitis grado 3 por la elevación de las transaminasas, de manera que se inició tratamiento con corticoides, específicamente metilprednisolona 80 mg cada 12h (2mg/kg/día) (1,2). Se realizaron analíticas de forma seriada para comprobar si la función hepática mejoraba gracias a los corticoides. Se observó que tanto la GPT y la GOT llegaron a valores de 94 U/L y 110 U/L, respectivamente. Aunque paralelamente se detectó anemia con linfocitosis y plaquetopenia mantenidas, elevación de bilirrubina y elevación de la LDH. Ante esta situación, se solicita transfusión de sangre y se informa de alta sospecha de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos de etiología inmunomediada o bien secundaria a LLC. Se propone iniciar tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune con Rituximab x4 dosis semanales, pero la paciente inicia con tos seca, disnea y febrícula dando positivo a la PCR SARS-COV2. De manera que se decide aislamiento y demora del Rituximab hasta obtener una PCR SARS-COV2 negativa. Mientras tanto se reducen de forma progresiva los corticoides y se mantiene un control estricto de las transfusiones (necesitando un total de 5). Durante las primeras dos semanas de iniciar transfusiones, la hemoglobina se mantiene entre 9-9 g/dl, la LDH entre 600-800 U/L, desciende la bilirrubina total hasta 1.8-2.4 mg/dL y se normaliza el valor de las transaminasas.

Tras completar el aislamiento, empieza el tratamiento con Rituximab presentando una buena tolerancia. Se puede observar que la hemoglobina se estabiliza entre 9-10g/dl, de forma que ya no se requieren más transfusiones. También se reduce la LDH hasta 400-500 U/L y se normaliza la bilirrubina, pudiendo dar el alta hospitalaria de la paciente. Pero tras un mes de suspensión de la inmunoterapia, hay un incremento progresivo de la tumoración a nivel maxilar provocando dolor local y exoftalmos. Dada la toxicidad hepática inmunomediada grado III se suspende de manera definitiva la inmunoterapia y se decide iniciar un tratamiento con radioterapia local con la finalidad de facilitar la resección de la tumoración. Final-

mente, la función hepática se normalizó tras suspender el tratamiento inmunoterapéutico y no hubo más episodios de anemia hemolítica.

Comentario final

Dentro del conjunto de tumores, el melanoma es uno de los que más se ha beneficiado de la introducción de fármacos como los inhibidores de checkpoints. Específicamente, los anticuerpos anti-CTLA4 (ipilimumab) y anti-PD1 (nivolumab) han revolucionado el tratamiento del melanoma avanzado, permitiendo tener un control de la regresión del tumor a largo plazo en el 50% de los pacientes (3).

Los primeros datos alentadores de la combinación de ipilimumab y nivolumab en melanoma BRAF no mutado fue en un ensayo clínico fase 2, donde la tasa de respuesta objetiva fue mayor en el grupo que recibió terapia combinada frente al que recibió monoterapia+placebo. Más adelante, el ensayo clínico fase 3 CheckMate 067 concluyó que la combinación de ambas monoterapias puede ser un enfoque prometedor para el tratamiento de melanoma.

A pesar de que la combinación de estos anticuerpos inmunomoduladores dan buenos resultados clínicos, se han descrito toxicidades inmunorelacionadas. Los efectos adversos observados con ipilimumab parecen ser dosis-dependientes, pudiendo aparecer de forma súbita o a largo plazo. Uno de los efectos descritos es la elevación de enzimas hepáticas, tal y como ha sido descrito en este caso clínico. En referencia a los efectos adversos del nivolumab parece ser que son menos frecuentes que los observados con el anti-CTLA4. Estos efectos adversos no desados son importantes a tener en cuenta una vez se empieza el tratamiento. Finalmente, es necesario conocer y anticiparse al conjunto de efectos secundarios asociados al uso de inhibidores de checkpoints, de forma que se afronte desde una perspectiva multidisciplinar para lograr un trato ideal y lo más personalizado para cada paciente.

Bibliografía

1. Haanen JBAG, et. al. (2017) "Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" *Ann. Oncol.* 28(4):119-142.
2. Majem M et al. (2020) "SEOM clinical guideline for the management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors". *Clin Transl Oncol.* 22(2):213-222.
3. Carlino, M. S et al. (2021). Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *The Lancet*, 398(10304), 1002-1014.

MELANOMA EN TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB

Viviana Corte¹; Blanca Angélica Urban²

¹Investigador Facultativo Río Horteja. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ²Facultativo Especialista en Inmunología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Descripción del caso

Se trata de una mujer de 64 años, sin antecedentes de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes mellitus ni dislipemias. Sí padecía de hipotiroidismo. Con situación socio-funcional como independiente para las actividades básicas de la vida diaria.

En marzo del 2015 es diagnosticada de melanoma corioideo retrocristalino derecho, para el cual recibe tratamiento con braquiterapia. En julio de este mismo año, se le realiza una faucectomía y recibe tratamiento con anti factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) y crioterapia, iniciando seguimiento desde entonces.

En febrero del 2021 la paciente sufre una recaída y se le detecta una metástasis única a nivel esplénico. Tras la realización de las pruebas complementarias, se le diagnostica de un melanoma metastásico nodular, iniciando inmunoterapia adyuvante con nivolumab. Tras el 9º ciclo, acude a consultas externas para valoración, refiriendo dolor epigástrico de una semana de evolución. Se solicita PET-TAC y gastroscopia para valorar la posibilidad de un evento inmunomediado y se comienza tratamiento con Omeprazol. Finalmente, pocos días más tarde, la paciente acude a urgencias e ingresa en planta de Oncología.

Pruebas complementarias

- Bioquímica: función renal y hepática normal, lipasa 1476; PCR 18; Hemograma normal.
- Ecografía: sin hallazgo de alteraciones.
- Tomografía por emisión de positrones – Tomografía axial computerizada o PET-TAC. Hipermetabolismo en paredes gástricas, que plantea diagnóstico diferencial entre patología inflamatoria gástrica y neoplasia. Destaca el hallazgo de una adenopatía hipermetabólica en hemiabdomen superior de probable origen inflamatorio/reactivo.
- Gastroscopia. Se observan pliegues y mucosa eritematosa (hiperémica) con abundantes exudados mucopurulentos y restos fibrinosos adheridos a la pared, con frialdad mucosa, de predominio antro, compatible con pangastritis aguda (**Imagen 1**). Se procede a descartar proceso autoinmune-like vs infeccioso.

- Biopsia del antro. Se observa un infiltrado inflamatorio crónico con predominio de linfoplasmocitos (**Imagen 2**). No se detecta infección por *Helicobacter pylori*.

Diagnóstico

Tras la realización de las pruebas complementarias, es diagnosticada de pancreatitis autoinmune, iniciándose tratamiento con prednisolona 60mg/día en pauta descendiente junto un inhibidor de bomba de protones. Tras la retirada definitiva del fármaco, se observa buena evolución, de tal forma que la paciente mejora hasta la desaparición de la clínica digestiva.

Juicio clínico

En este caso, la paciente presentaba dolor epigástrico de una semana de evolución, que no mejora con el tratamiento administrado, por lo que se decide ingresar en planta de Oncología, para ampliar el estudio. Tras la realización de las pruebas complementarias, se descarta un proceso infeccioso, evidenciándose un hipermetabolismo en paredes gástricas en el PET TC planteando inicialmente un diagnóstico diferencial entre patología inflamatoria gástrica y progresión neoplásica, por lo que se realiza una gastroscopia que se informa compatible con una pangastritis aguda, se toman biopsias de zona antral que se informan con infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfoplasmocítico. Con todos los hallazgos se diagnostica de pangastritis aguda, por lo que se inicia tratamiento corticoideo con prednisolona a dosis altas. Tras esto, la paciente muestra una buena evolución, incluso después de la retirada del fármaco, cursando con la desaparición de la clínica digestiva.

Comentario final

Los inhibidores del punto de control inmunitario (immune checkpoint inhibitors) son fármacos eficaces en el tratamiento de diversas neoplasias. Sin embargo, se han relacionado con eventos adversos inmunomediados gastrointestinales y hepáticos que pueden desencadenar su interrupción temporal o definitiva. Se estima que la incidencia de estos eventos adversos inmunomediados oscila entre el 30% y el 40% (1). Los más frecuentes se asocian al tracto gastrointestinal (diarrea, colitis, gastritis), glándulas endocrinas (hipotiroidismo, hiper-

tiroidismo, hipofisitis), la piel (erupción maculopapular, vitíligo) y el hígado (hepatitis). También puede verse afectado el sistema nervioso central (meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica), el sistema pulmonar (neumonitis, derrame pleural), el riñón (nefritis intersticial, glomerulonefritis), páncreas (pancreatitis), la médula ósea (pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica), los ojos (uveítis, conjuntivitis, coroiditis), el sistema cardiovascular y el musculoesquelético (2).

La toxicidad gastrointestinal de los inmunoterápicos anti-PD1/PDL1 puede aparecer meses después del inicio del tratamiento, e incluso tras su suspensión, por eso se recomienda hacer seguimiento de los pacientes, como mínimo, hasta 5 meses después de la última dosis. La gastritis y esofagitis con eventos que aparecen de forma esporádica, siendo más frecuente la afectación en forma de colitis o afectación del tracto intestinal bajo. El diagnóstico diferencial ha de hacerse con gastritis infecciosa, vasculitis, enfermedad de Crohn o síndrome de Behcet. Su sospecha, además, requiere diagnóstico anatomopatológico. Está indicada la determinación de *Helicobacter Pylori*, que, en caso de ser positiva, estaría recomendada su erradicación. Su tratamiento se basa en la suspensión inmediata del fármaco, inicio de tratamiento con inhibidores de bomba de protones y corticoides a dosis altas. Además, en casos refractarios, estaría indicado el uso de inmunosupresores como el infliximab.

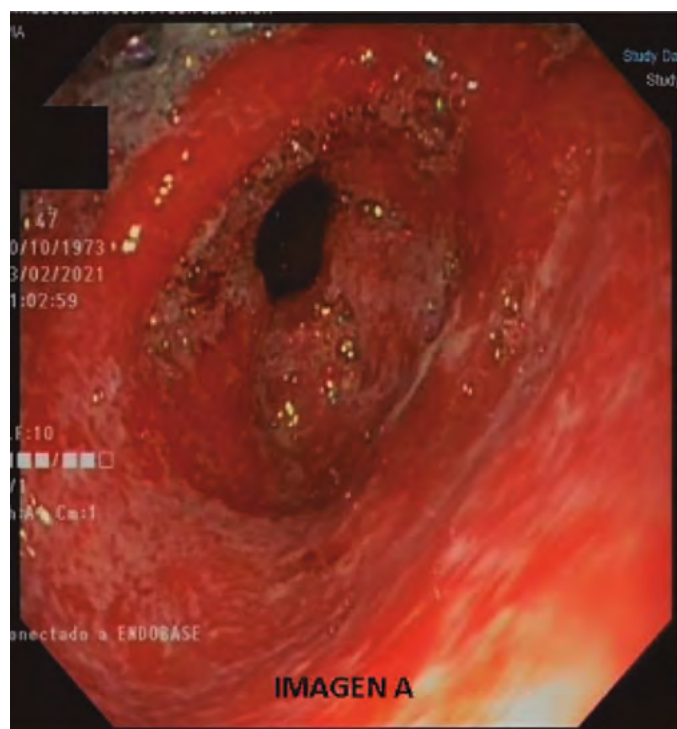


Imagen 1. La esofagogastroduodenoscopia muestra una pangastritis. Se puede observar eritema, edema y ulceraciones extensas cubiertas por fibrina.

Los efectos adversos inmunorelacionados son cada vez más frecuentes debido al incremento del uso de inhibidores de check-point. Por ello, es importante la monitorización clínica y analítica del paciente en tratamiento con inmunoterapia para la detección de efectos adversos. La mayoría de los efectos adversos inmunorelacionados asociados a estas medicaciones, cuando son utilizadas como monodrogas, son leves y manejables, pero ocasionalmente pueden ser serios y poner en riesgo la vida si no son identificados y tratados a tiempo. La identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir efectos adversos inmunorelacionados se considera la estrategia más eficiente para su detección precoz y rápido tratamiento (3). El diagnóstico diferencial y el inicio precoz del tratamiento con corticoides supone una disminución de la gravedad y una mejor resolución de los síntomas. Además, hay que tener en cuenta que el uso de corticoides no disminuye la eficacia de la inmunoterapia. Eso sí, en función del grado de toxicidad, podría ser necesaria la retirada definitiva del fármaco. La retirada de corticoides se debe hacer con un descenso gradual de al menos un mes de duración. El 58-85% de la toxicidad es reversible después del tratamiento con corticoides, sin embargo, si tras 48h de tratamiento con corticoides el paciente

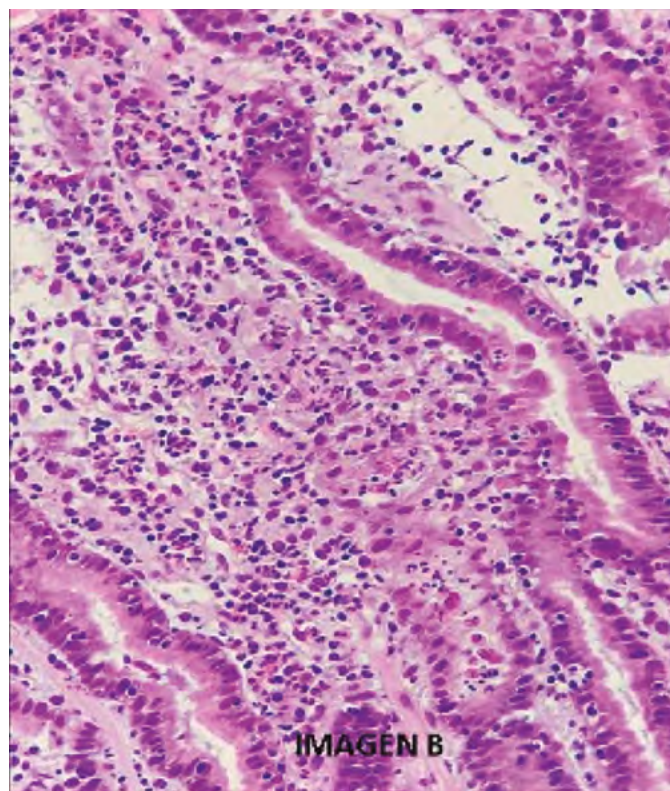


Imagen 2. Biopsia del antro. El epitelio gástrico presenta cambios reactivos, apoptosis celular, abscesos en criptas e infiltración extensa por neutrófilos. La lámina propia muestra un infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfoplasmocítico. No se aisló *Helicobacter Pylori*.

continúa sintomático se debe añadir otro fármaco inmunosupresor.

Además, numerosos estudios relacionan estos efectos adversos con una mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de check-point. Varios estudios plantean si el desarrollo de efectos adversos inmunorelacionados podría ser un reflejo de la respuesta antitumoral y también suponer un beneficio en la supervivencia de los pacientes que las experimentan (4, 5). Los mismos mecanismos inmunológicos responsables de los efectos terapéuticos, es decir, el bloqueo de los mecanismos inhibitorios que suprimen el sistema inmunitario y, por tanto, lo activan, lo serían de las reacciones inmunomediadas. Lo que sugiere que un inicio temprano de eventos adversos inmunorelacionados podría ser predictivo de una mejor respuesta al tratamiento con los inhibidores de check-points (6, 7, 8).

Bibliografía

1. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):95.
2. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbone F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54(2016):139-48.
3. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Management of immunotherapy-related toxicities. Version 1.2020 December 16, 2019. NCCN.org.
4. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, et al. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol*. 2017 Dec 1;12(12):1798-805.
5. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: Characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 15;22(4):886-94.
6. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016 Jan 1;152(1): 45-51.
7. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Feb 13;145(2):479-85.
8. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):374-8.

ENFERMEDAD METASTÁSICA EN CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS RENAL

Blanca Angélica Urban¹; Viviana Corte²

¹Facultativo Especialista en Inmunología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ²Investigador Facultativo Río Hortega. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Descripción del caso

Paciente mujer de 50 años, sin alergias medicamentosas conocidas, ex fumadora con índice paquete/año de 28. Como antecedentes patológicos padecía de miopía magna con desprendimiento de retina intervenido y lesiones cutáneas compatibles con psoriasis.

En cuanto a antecedentes familiares, su padre falleció de patología oncológica (no precisa de qué tipo) y una hermana con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 30 años y cáncer de pulmón a los 53 años.

La paciente consulta por Urgencias refiriendo cuadro

de dolor sordo y continuo en zona escapular derecha de dos meses de evolución, que progresaba en intensidad y se había convertido resistente a analgesia convencional, asociado a parestesias en miembro superior derecho en los últimos días. También refería febrícula de forma intermitente. A la anamnesis dirigida negaba clínica respiratoria de tipo disnea, dolor pleurítico, tos ni otro síntoma asociado.

A la exploración física destacaba una masa dura y mal delimitada en zona de parrilla costal infra-axilar derecha, dolorosa a la palpación.

Los estudios complementarios en urgencias mostraban un hemograma normal, hemostasia en rango, bioquímica con discreta elevación de la proteína C reactiva (PCR) y una radiografía de tórax patológica (**Fig. 1**) por lo que se decide su ingreso a Medicina Interna para ampliar el estudio.

Durante el ingreso se realizan pruebas de imagen como tomo tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis (TC-TAP) y tomografía por emisión de positrones (PET-TC) (**Fig. 2**), evidenciando una lesión dependiente de parénquima pulmonar en zona del lóbulo superior derecho y presencia de adenopatías peribronquiales, compatibles con una neoplasia pulmonar maligna por lo que se solicita biopsia por broncoscopia por localización de la lesión. El resultado de Anatomía Patológica informa un adenocarcinoma pulmonar primario y mediante los estudios complementarios se establece el estadio IV (T4N1M1b).

La paciente es derivada a Oncología para iniciar tratamiento y se inicia quimioterapia con esquema de Cisplatino (CDDP), Pemetrexed y Pembrolizumab con radioterapia (RT) tras reevaluación a los 3 ciclos completados.

En la visita clínica después del inicio del tratamiento la paciente refería estabilidad clínica, con buena tolerancia al tratamiento, sin clínica gastrointestinal como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cambios en el ritmo intestinal ni otra clínica a nivel sistémico. Sin embargo, en la analítica de control se evidenció aumento significativo de transaminasas, por lo que se decide su ingreso hospitalario para manejo del cuadro.

Pruebas complementarias

- **Radiografía de tórax:** tráquea centrada, mediastino no ensanchado, senos costofrénicos libres, no infiltrados ni condensaciones, lesión radioopaca de forma circular de <10cm de diámetro aproximadamente en lóbulo superior derecho.
- **TC-TAP:** Masa de 65mm de eje mayor localizada en segmento apical del LSD que infiltra pared torácica destruyendo arcos costales de la 2ª y 3ª costillas. Pequeñas adenopatías hiliares-peribronquiales derechas. Hallazgos compatibles con neoplasia maligna pulmonar primaria, con estadaje propuesto de T3N1M0.
- **PET-TC:** invasión de pleura y ganglio axilar derecho. TNM final propuesto: T4N1M1b.
- **Biopsia mediante broncoscopia:** Adenocarcinoma de pulmón. Se solicita inmunohistoquímica y biomarcadores EGFR, ALK, ROS1 que resultan negativos. PD-L1 30%.
- **Análítica sanguínea previa al tratamiento:** creatinina 0,64 mg/dL, GOT 39U/L, GPT 38U/L, PCR hemoglobina 12,1g/dL, neutrófilos $4.22 \times 10^9/L$, plaquetas $376 \times 10^9/L$. Hemostasia con tiempo de coagulación en rango adecuado.
- **Análítica sanguínea después de haber iniciado el tratamiento:** 0,64mg/dL, GOT 792U/L, GPT 791 U/L, hemoglobina 10,7g/dl, neutrófilos $1.76 \times 10^9/L$, plaquetas $316 \times 10^9/L$.
- **Serologías de virus hepatotropos:** negativas.

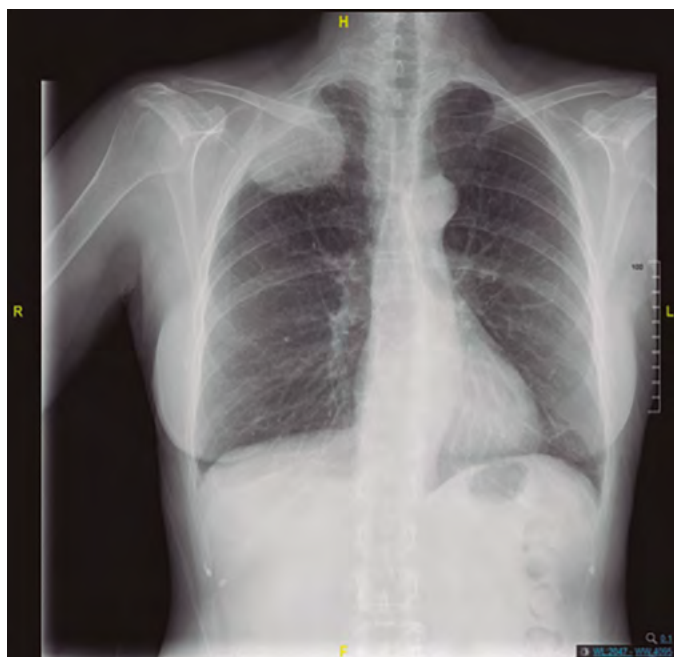


Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior.

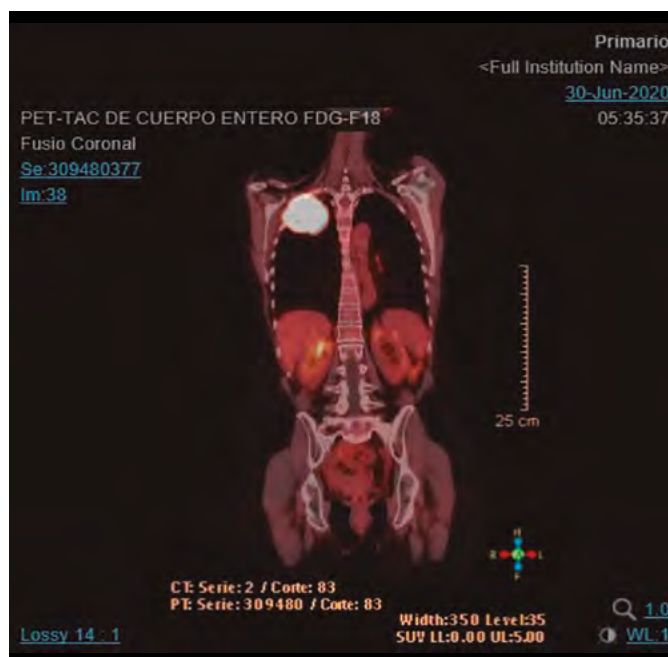


Figura 2. Radiografía de tórax posteroanterior.

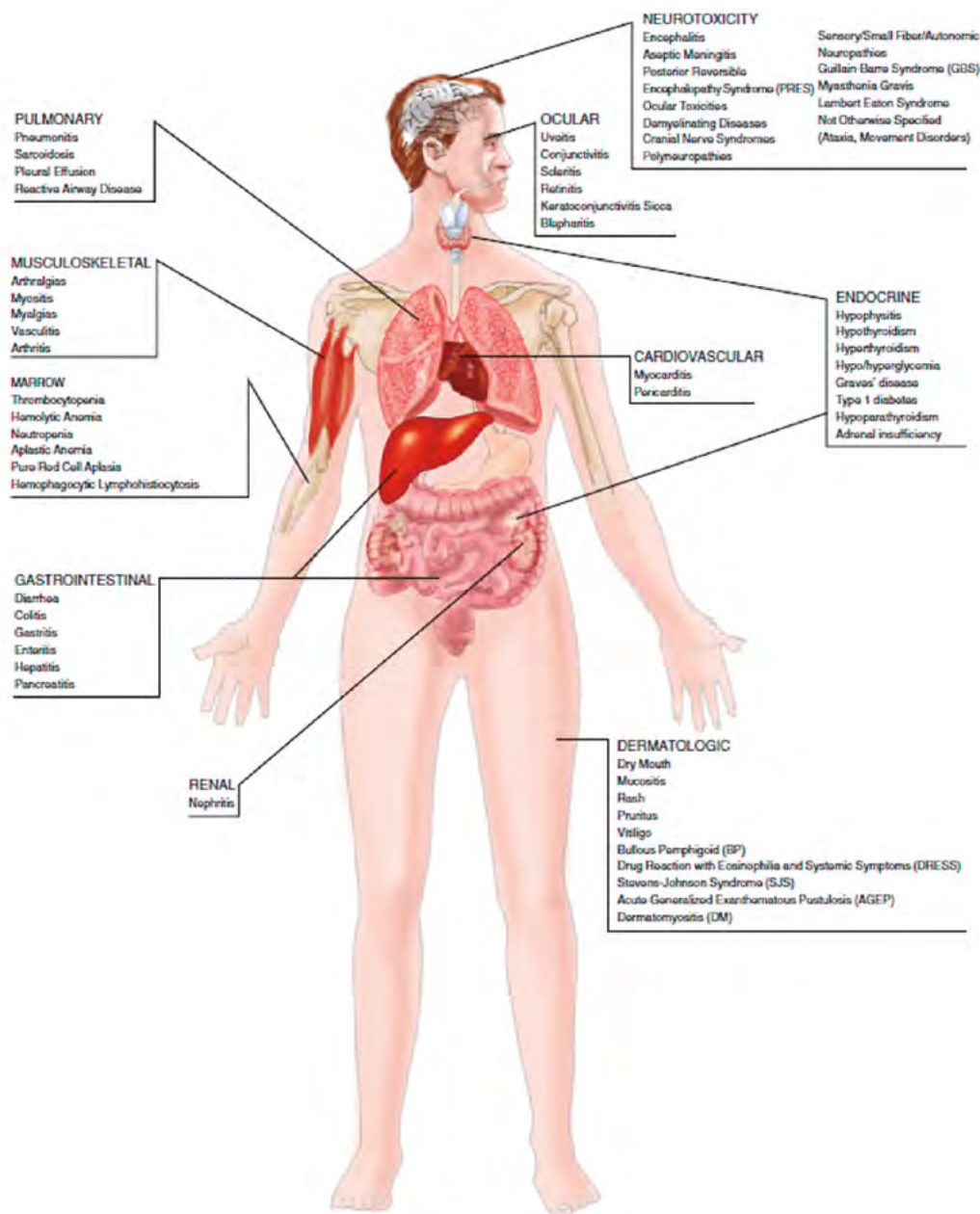


Figura 3. Diagrama de las toxicidades relacionadas con los inhibidores de puntos de control inmunitarios por sistema de órganos. Publicado con permiso del Hospital General de Massachusetts (MGH), la editorial de Facing Immunotherapy. *Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls*.

- **Ecografía abdominal:** Hígado de tamaño y morfología normal. Discreto aumento de la ecogenicidad. Sin evidencia de lesiones focales hepáticas. Porta permeable. Vesícula alitiásica. Vía biliar permeable. Sin otros hallazgos.

Diagnóstico

Dados los hallazgos analíticos compatibles con una transaminitis grado 4, se amplía el estudio con ecografía abdominal y virus hepatotropos, con resultados normales y serología negativa por lo que se orienta el diagnóstico como **hepatitis grado 4 secundario a inmunoterapia**,

se inicia tratamiento corticoideo con metilprednisolona a dosis de 2mg/kg/día y se suspende el tratamiento con inmunoterapia de forma definitiva.

El paciente evoluciona favorablemente, con mejoría clínica y analítica, objetivándose descenso de transaminasas.

Se realiza pauta descendente de corticoides y la paciente continuó con ciclos de QT únicamente con CDDP/Pemetrexed, tras lo cual se objetivó buena respuesta al tratamiento en el primer control realizado. Posteriormente recibió RT de consolidación y a continuación Pemetrexed de mantenimiento.

Juicio clínico

La toxicidad producida por los inhibidores de checkpoints tiene una menor incidencia y menor gravedad que la producida por quimioterapia conveccional. Se han descrito clínica de astenia, diarrea, neuropatía y manifestaciones hematológicas como predominantes en la quimioterapia, mientras que las ocasionadas por la inmunoterapia suelen manifestarse en forma de rash cutáneo, prurito, patología tiroidea en forma de hipotiroidismo, neumonitis, colitis y transaminitis, entre otros. (Fig. 3)

Generalmente la afectación hepática suele aparecer de forma asintomática, como es el caso de nuestra paciente, por lo que se recomienda solicitar estudios con perfil hepático previo inicio de tratamiento para ayudar a diferenciar la enfermedad/ lesión hepática preexistente de las nuevas anomalías posteriores al tratamiento. La incidencia de transaminitis es inferior al 10% en tratamiento en monoterapia con inhibidores de checkpoints, llegando a incrementarse hasta un 30% cuando se utiliza en combinación con otros fármacos. Se produce sobre todo entre la 8ª y la 12ª semana de tratamiento.

Ante la sospecha de una hepatitis inducida por inmunoterapia, se debe realizar un diagnóstico diferencial que incluya la progresión del cáncer subyacente, infecciones por virus hepatotropos, y posibles efectos adversos de otros tratamientos concomitantes.

Se clasifica en grados según gravedad (Fig. 4), considerándose de grado II, III y IV cuando se produce una elevación de transaminasas GOT, GPT, GGT y fa por encima de 3-5, 5-20 y más de 20 veces el límite superior de la normalidad (LSN) respectivamente. De manera similar, las concentraciones de bilirrubina total de 1.5-3, 3-10 y 10 veces el LSN se clasifican como grados II, III y IV respectivamente.

Para la hepatitis de grado III o IV, se debe suspender la

inmunoterapia de forma permanente si ha sido sintomática para el grado III, y de forma permanente para el grado III, seguido de tratamiento con corticosteroides sistémicos (metilprednisolona 1-2 mg/kg/día). Se elige la dosis de 1mg/kg/día si se trata de un grado III y las enzimas hepáticas alcanzaron niveles menores de 400 U/L y no se ha alterado el perfil de coagulación, y dosis de 2mg/kg/día si es de grado IV o grado III con niveles por encima de 400 U/L con INR alterado.

Cuando la toxicidad baje hasta un grado II, los corticosteroides pueden pasarse a vía oral y se deben reducir gradualmente durante un período de un mes o hasta que la toxicidad se reduzca a grado I.

En caso de refractariedad definida como ausencia de mejoría tras 3-4 días de tratamiento administrado correctamente, si se encuentra bajo tratamiento de corticoides por vía oral se cambiaría a forma parenteral, si es el caso de estar con corticoterapia endovenosa a dosis plenas se añadiría Micofenolato 500-1000mg cada 12h, y en caso de ya estar con Micofenolato se administra Tacrolimus.

Comentario final

Los especialistas deben estar formados en el diagnóstico y el tratamiento de este espectro de nuevas toxicidades para ayudar mejor a sus pacientes, sobre todo en el caso de la hepatitis inducida por inmunoterapia, al tratarse de un diagnóstico de exclusión de otras etiologías de hepatitis.

En la hepatitis inducida por inhibidores de checkpoints, la interrupción del tratamiento con ICI y el uso temprano de inmunosupresores, por ejemplo, los corticosteroides, pueden conducir a una rápida mejora en los casos graves.

El objetivo final es mantener un panel de función hepática normal mientras se continúa el tratamiento con inhibidores de checkpoints en lo que se posible, para mantener el beneficio de este tratamiento en los casos que el paciente tenga una buena respuesta.

Grade					
Adverse events	1	2	3	4	5
Hepatitis					
1. ALT and AST	1-3xULN	3-5xULN	5-20xULN	>20xULN	-
2. Total bilirubin	1-1.5xULN	1.5-3xULN	3-10xULN	>10xULN	
Hepatic failure	-	-	Asterixis; mild encephalopathy; limiting self-care ADL	Moderate to severe encephalopathy; coma; life-threatening consequences	Death

Figura 4. Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system for biochemical markers of hepatitis and hepatic failure. Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Hepatitis.

ICI para maximizar el beneficio de la ICI en los casos que responden bien. Los estudios futuros para mejorar el tratamiento de la hepatitis inducida por ICI.

Todavía se necesitan futuros estudios para mejorar el tratamiento de la hepatitis inducida por ICI.

Bibliografía

1. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):1721-1728.
2. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep.* 2020 Mar 21;22(4):39.
3. Tian Y, Abu-Sbeih H, Wang Y. Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Hepatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2018;995: 159-164
4. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol.* 2021 Oct;17(4):411-424.
5. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-68.
6. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr K, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv119-iv42.
7. Thompson J, Schneider B, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S et al. NCCN Guidelines Version 2.2019 Management of Immunotherapy-Related Toxicities. National Comprehensive Cancer Network, NCCN.org. 2019.

HEPATOTOXICIDAD INMUNOMEDIADA EN MELANOMA METASTÁSICO

Mariela Iriarte¹; Sergio Navarro²

¹Facultativa Especialista en Inmunología. Hospital Puerta del Mar, Cádiz; ²Facultativo Especialista en Inmunología, Sección de Inmunoterapia. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Descripción del caso

Se trata de un varón de 72 años, como principales antecedentes destacan una hipertensión arterial y una hepatitis medicamentosa que tuvo hace 40 años cuyo origen no se sabe con certeza si fue causada por un antibiótico o un protector gástrico. El paciente inicia de forma brusca en enero del 2022 con síntomas visuales, en concreto empieza con una disminución de la agudeza visual hasta convertirse en una ceguera bilateral completa. Esto lleva al paciente a ese mismo mes enero del 2022 a acudir a urgencias donde por la ceguera de instauración brusca se solicita un TAC craneal que objetiva la presencia de una masa de partes blandas a nivel de los senos paranasales. El paciente ingresa para completar el estudio y se realiza un diagnóstico histológico resultando en un melanoma de mucosas BRAF PD-L1⁺. En comité de oncología se discute el caso y debido a su localización se decide que el tumor es irresecable y se decide realizar tratamiento con inmunoterapia. El 17 de febrero de 2022 se inicia una primera línea con nivolumab+ipilimumab (primer ciclo).

A los 5 días, el 22 de febrero de 2022, el paciente acude a urgencias, presentando náuseas y vómitos con intolerancia oral, también comenta molestias abdominales difusas y se objetiva fiebre de 38,5 °C.

Pruebas complementarias

- Valores analíticos y bioquímicos: hemoglobina 16,8 g/dL [13,2-16,6 g/dL], leucocitos 6,7 x10⁹/L [4,5-11,0 x10⁹/L], ALT/GPT **162 U/L** [7-50 U/L], bilirrubina directa **0,68 mg/dL** [<0,3 mg/dL], proteína C reactiva (PCR) 9,8 mg/L [<10 mg/L].
- Radiografía abdominal: sin alteraciones.
- Ecografía abdominal: sin hallazgos patológicos, con una discreta prominencia de la vía biliar intrahepática con colédoco de hasta 12 mm.

Diagnóstico

Ante hepatitis de nueva aparición con sospecha de etiología inmunomediada se inicia diagnóstico diferencial:

- Hepatitis vírica: se descarta debido a la realización

de serología de hepatitis A, B, C y E que fueron negativas.

- Hepatitis tóxica medicamentosa no inmune (debido a sus antecedentes): el paciente comenta que no ha recibido medicamentos de nueva introducción.
- Hepatitis alcohólica/grasa: descartada por antecedentes e historia clínica.
- Hepatitis autoinmune: descartada debido al resultado negativo de anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos anti-mitocondriales, anti-músculo liso, anti-LKM (triple tejido: hígado, riñón, músculo liso) y anti-células parietales.
- Progresión de enfermedad a nivel hepático con daño parenquimatoso: descartado gracias a la realización del TAC abdominal sin alteraciones.
- Obstrucción de vía biliar: descartada debido a la realización de una resonancia magnética sin alteraciones.

Por tanto, y tras haber realizado un diagnóstico de exclusión, se objetiva una hepatotoxicidad de grado 2 inmuno-mediada por la inmunoterapia.

Juicio clínico

En este caso el paciente presentaba una hepatitis grado 2 por la elevación de las transaminasas, de esta forma se inició el tratamiento con corticoides, en concreto metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg (1). Se realizaron de forma seriada análisis para comprobar si la función

hepática mejoraba gracias a los corticoides. A pesar del tratamiento con corticoides se objetivó como la función hepática poco a poco empeoraba y las transaminasas progresivamente seguían elevándose. Ante esta situación, se elevó la dosis de corticoides de 1 a 2 mg/kg mantenidos durante 3-5 días, a su vez se inició una segunda línea de tratamiento con micofenolato mofetilo (MMF), cuya dosis fue de 1000 mg cada 12 horas (1) (**Fig. 1**). Una vez iniciado este tratamiento, se objetivó cómo la función hepática mejoraba progresivamente, pudiendo dar el alta al paciente a los 15 días y continuar con una pauta descendente de corticoides en su domicilio.

Comentario final

Los melanomas de mucosa son un subtipo raro dentro de los melanomas, se presentan en el 1-2% de los pacientes, es típico de las mujeres y sobre todo se localiza a nivel de cabeza y cuello aunque también podemos encontrar otras localizaciones como a nivel ano-rectal y vaginal. Hay que tener también claro que se trata de un subtipo muy agresivo que lleva a que cuando lo queremos diagnosticar ya se encuentra en estadios avanzados, debido a sus localizaciones extrañas. Esto lleva a que los pacientes tengan una mayor elevación de LDH, que como sabemos es un factor de mal pronóstico (2).

El 95% de los melanomas de mucosas son BRAF negativos, en los estudios recientes se está objetivando el papel patogénico que puede tener la mutación del gen GNAQ/11 que ocurre en el 10% de los pacientes aunque todavía no

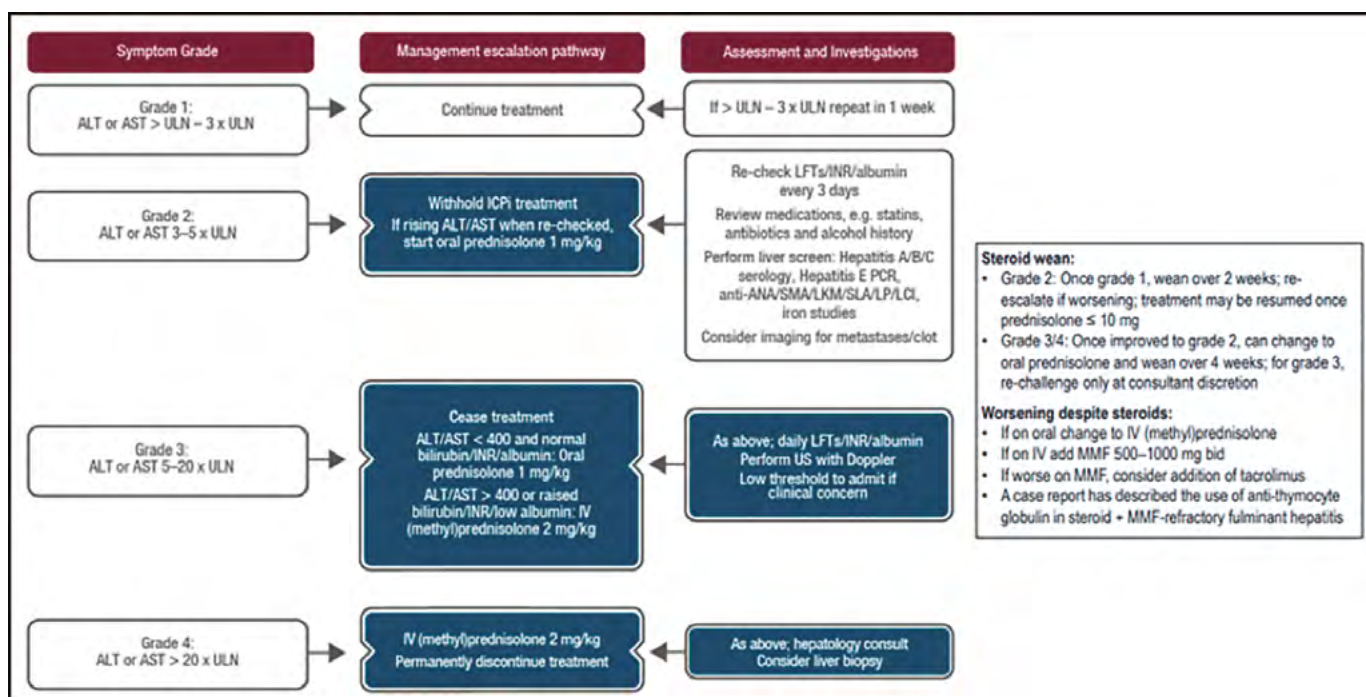


Figura 1. Manejo de la hepatotoxicidad causada por ICI en función del grado 1-4 (niveles de transaminasas) así como la realización de un diagnóstico diferencial en el caso de grado 2 (1).

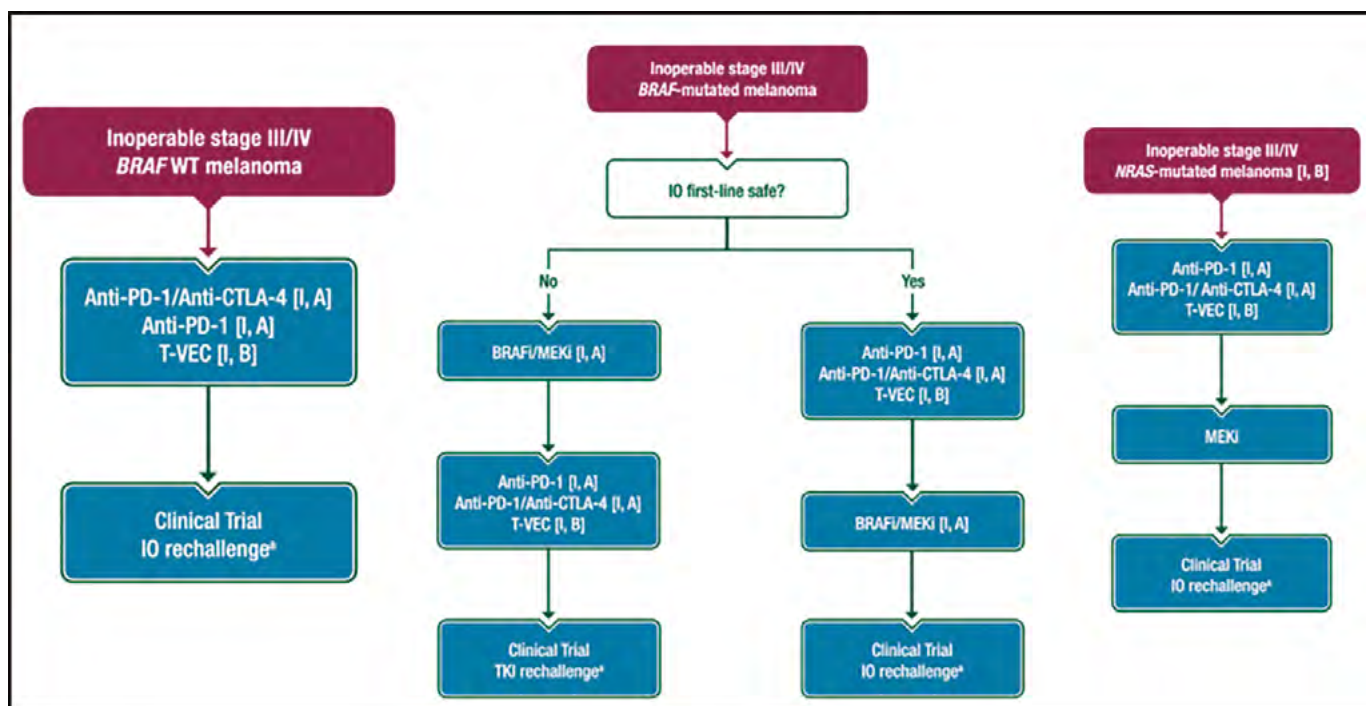


Figura 2. Elección de líneas de tratamiento en función del estadio del melanoma cutáneo y del estadio de mutación BRAF/NRAS recogido en las guías ESMO (3).

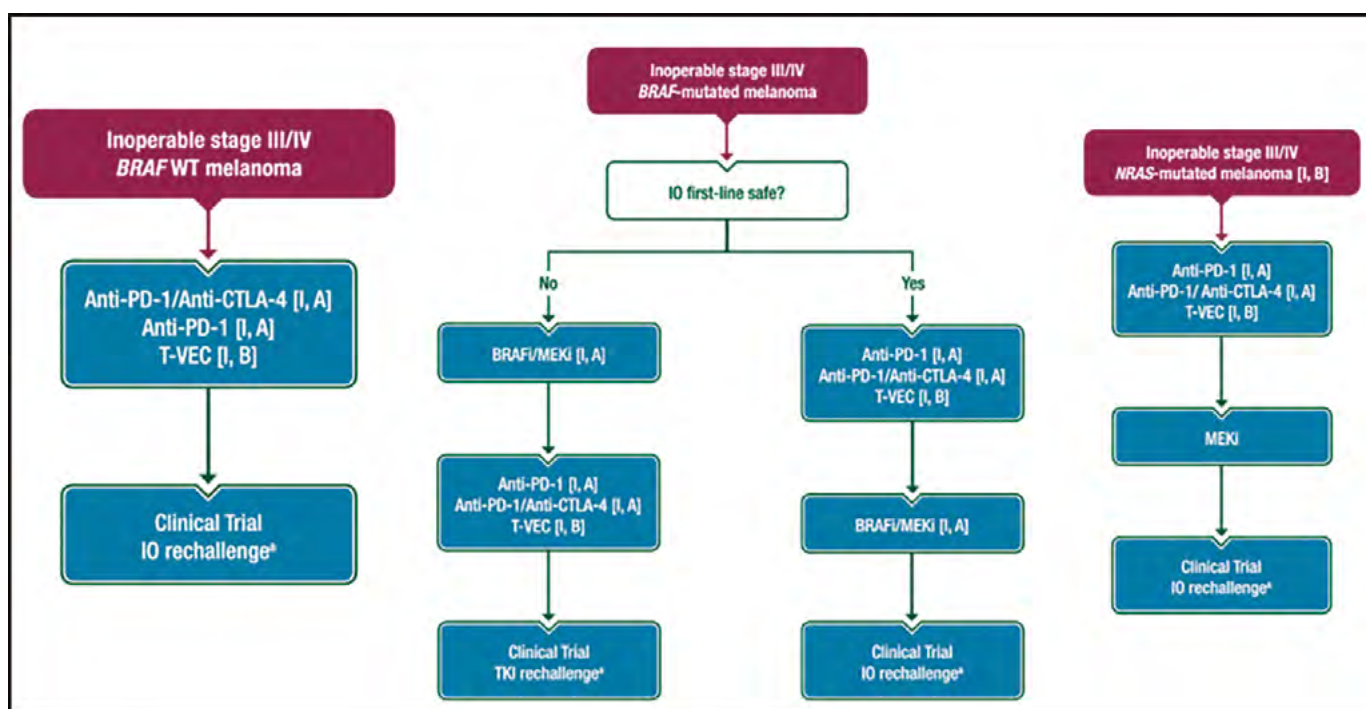


Figura 3. Supervivencia libre de progresión en pacientes con (A) melanoma mucoso y (B) melanoma cutáneo que recibieron nivolumab (NIVO) solo, en terapia combinada de NIVO más ipilimumab (NIVO+IPI) o ipilimumab solo (IPI). Los símbolos indican observaciones censuradas. Hazard ratios en (A): 0,61 (IC del 95 %, 0,39 a 0,96; NIVO frente a IPI; $P = 0,116$); 0,42 (IC del 95 %, 0,23 a 0,75; tratamiento combinado versus ipilimumab; $P = 0,003$). Hazard ratios en (B): 0,73 (IC del 95 %, 0,61 a 0,87; NIVO frente a IPI; $P = 0,04$); 0,49 (IC del 95 %, 0,40 a 0,61; NIVO+IPI; $p < 0,0001$) (2).

hay ninguna diana dirigida contra este tipo de mutación. También se ha postulado que los melanomas de mucosas pueden presentar alteraciones en C-KIT y se plantea la posibilidad de que se puedan tratar con imatinib.

Con respecto a la expresión y el papel que juega PD-L1 tenemos que tener en cuenta que a diferencia de los melanomas cutáneos los melanomas de mucosas tienen una menor expresión de PD-L1, conviene tener claro que en los diferentes estudios que se han realizado se ha observado que hay pacientes que presentan niveles de PD-L1 > 5% y que tienen unas tasas de respuesta objetiva a la inmunoterapia muy similares tanto en los melanomas cutáneos como en los melanomas de mucosas. En cambio en los subtipos que presentan niveles de PD-L1 < 5% se ha objetivado que tienen una menor tasa de respuesta con respecto a los melanomas cutáneos proporcionalmente. También hay que tener en cuenta que estos melanomas presentan un menor tasa de mutación (TMB, además de la ausencia de la mutación BRAF, por tanto son tumores menos inmunogénicos y presentan una peor respuesta a la inmunoterapia que el melanoma cutáneo, pero aún así aunque tengan peor respuesta por siguen realizando respuestas a la inmunoterapia (2).

Para cualquier tipo de melanoma cutáneo las guías ESMO recomiendan el tratamiento de los melanomas cutáneos que presentan BRAF negativo con anti-PD-1 (3) (Fig.2). Al no haber guías clínicas sobre el tratamiento de melanoma de mucosas en concreto, se utilizan las de melanoma cutáneo. Los pocos ensayos clínicos con anti-PD-L1 que combinan la eficacia del doblete de inmunoterapia con la monoterapia con nivolumab e ipilimumab, dependiendo de si es un melanoma de mucosa o un melanoma cutáneo,

demonstraron que se benefician más del doblete de inmunoterapia pero también había que tener en cuenta que la tasa de respuestas objetivas en el melanoma de mucosa fue de un 37% con respecto al 60% de melanoma cutáneo (Fig. 3), esto demostraba lo anteriormente comentado de que la inmunoterapia aún siendo efectiva no es tan efectiva como sucede en el melanoma cutáneo (2).

Cuando se realizó el análisis de subgrupos en función del PD-L1, en el subgrupo de PD-L1 > 5% podemos observar en la parte de la combinación, que las tasas de respuesta son similares en el melanoma cutáneo y de mucosas. En cambio en el subgrupo de PD-L1 < 5% podemos observar como el beneficio de la inmunoterapia del doblete cae radicalmente con respecto al melanoma cutáneo (Fig. 4). Sin embargo si nosotros comparamos por subgrupos en función del tratamiento (doblete vs monoterapia), se objetivó que es mucho más beneficioso tratar con el doblete con respecto a la monoterapia (2).

Bibliografía

1. Haanen JBAG, et. al. (2017) "Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" *Ann. Oncol.* 28(4):119-142.
2. D'Angelo SP, et. al. (2017). "Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis" *J. Clin. Oncol.* 35(2):226-235.
3. Michielin O, et. al. (2019). "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" *Ann. Oncol.* 26(5):126-132.

ENFERMEDAD METASTÁSICA EN CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS RENAL

Marianela Iriarte¹ ; Sergio Navarro²

¹Facultativa Especialista en Inmunología. Hospital Puerta del Mar, Cádiz; ²Facultativo Especialista en Inmunología, Sección de Inmunoterapia. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Descripción del caso

Se trata de un varón de 67 años, con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia bien controladas. Sin historia familiar oncológica conocida, ni reacción a medicamentos y no seguía ningún tratamiento habitual.

En 2014 debuta con hematuria macroscópica y función renal disminuida, detectándose mediante pruebas de imagen una tumoración en el tercio medio - polo superior del riñón izquierdo de 7,5 x 6,5 x 6 cm de diámetro, compatible con un hipernefoma y confirmándose por

estudio anatomopatológico un carcinoma de células claras, con un 10% de componente de dediferenciación sarcomatoide, en estadio pT3NxM0 (no se detectaron adenopatías ni metástasis a distancia).

El paciente fue intervenido de nefrectomía radical. Sin embargo, en el control de 2019 se detectó metástasis pancreática.

Pruebas complementarias

- TAC de tórax, abdomen, pelvis: Páncreas mostrando sustitución grasa de glándula pancreática y la

presencia de al menos 5 lesiones focales sólidas de 32 mm en uncinado, 35 mm en cuerpo y 34 mm en cola, compatible con M1 de neoplasia renal.

- Estudio anatomopatológico: Positivo para células malignas y compatible con metástasis de carcinoma renal de células claras.
- Hemograma: Hemoglobina (Hb) 10.8 g/dl [13.8 - 17.2 g/dl], resto normal.
- Bioquímica: Normal.

Diagnóstico

Metástasis de carcinoma renal de células claras (CCR).

Juicio clínico

Según el Consorcio Internacional de Bases de Datos de CCR Metastásico (IMDC) existen 3 grupos de riesgo

según cuántos factores pronósticos cumpla el paciente (Tabla 1) (1, 2).

El tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento fue de apenas un mes, y el paciente se ajustaba a un índice de Karnofsky de 90 (puede desarrollar actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad). No obstante, presentaba una Hb <12 g/dl, por lo que, cumpliendo un sólo factor pronóstico, existía riesgo intermedio de progresión en la enfermedad metastásica. Por ello se plantea el uso de inmunoterapia apropiada al caso.

Según los ensayos clínicos de inmunoterapia de primera línea en el CCR metastásico hasta esa fecha: KEYNOTE-426 en el que se comparaba sunitinib vs pembrolizumab + axitinib, y CHECKMATE-214 en el que se comparaba sunitinib vs nivolumab + ipilimumab),

IMDC criteria		
Time from diagnosis to treatment	< 1 year	Favourable-risk group: no prognostic factors
Karnofsky performance status	< 80%	
Hemoglobin	< LLN (normal: 120 g/L or 12 g/dL)	Intermediate-risk group: 1 or 2 prognostic factors
Calcium	> ULN (normal: 8.5 - 10.2 mg/dL)	
Neutrophil count	> ULN (normal: 2.0 - 7.0 x 10 ⁹ /L)	Poor-risk group: 3-6 prognostic factors
Platelet count	> ULN (normal: 150.000 - 400.000)	

Tabla 1. Criterios de evaluación en grupos de riesgo de carcinoma de células renales metastásico según el Consorcio Internacional de Bases de Datos de CCR Metastásico (IMDC) (adaptado de (1)).

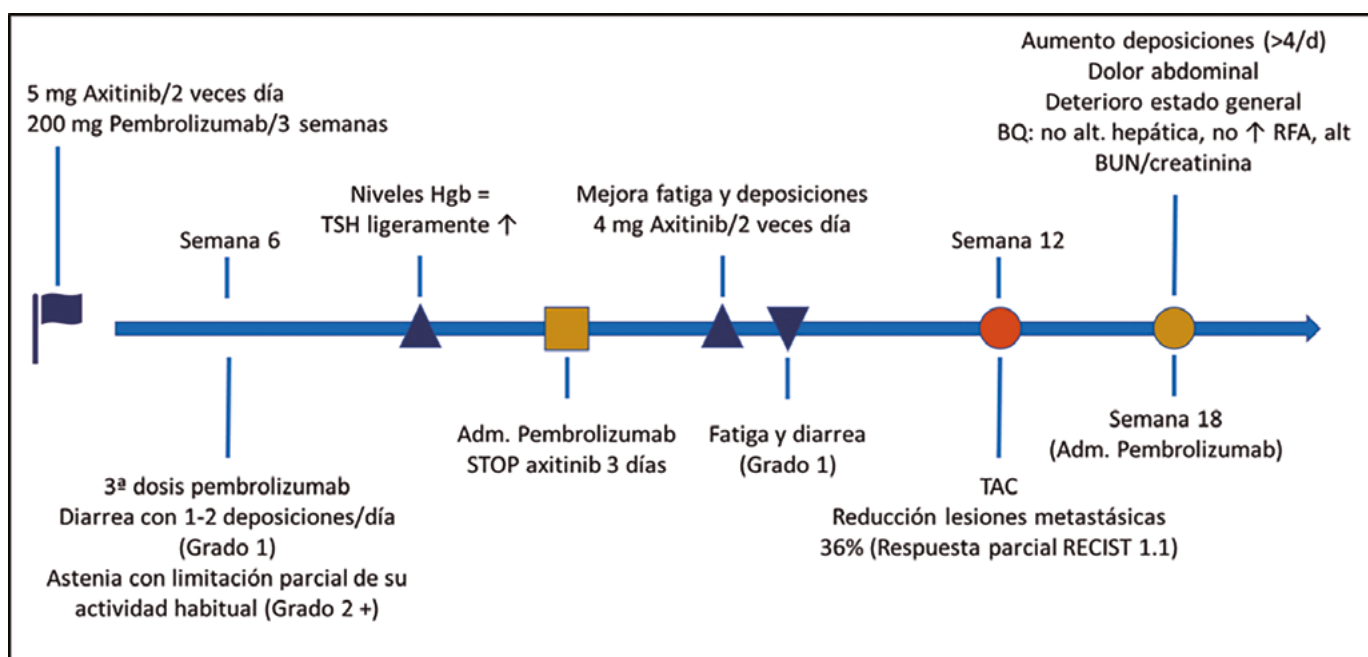


Figura 1. Evolución y manejo del paciente desde el inicio del tratamiento hasta la suspensión temporal de ambos fármacos (pembrolizumab y axitinib).

GRADO	Eventos adversos
Grado 1	Síntomas leves o asintomáticos. Observaciones clínicas o diagnósticas únicamente; intervención no indicada
Grado 2	Síntomas moderados. Se necesita una intervención mínima, local o no invasiva.
Grado 3	Síntomas graves o médicamente significativos que no ponen en peligro la vida, pero pueden ser incapacitantes o limitar el autocuidado en las actividades de la vida diaria.
Grado 4	Síntomas muy graves. Riesgo de muerte. Son consecuencias que ponen en peligro la vida. Requieren una intervención urgente o emergente.

Tabla 2. Grados de toxicidad, según los National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v4.0). En este modelo se considera un evento adverso cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperada, y de repercusión desfavorable, asociado en forma temporal con el tratamiento inmunoterápico.

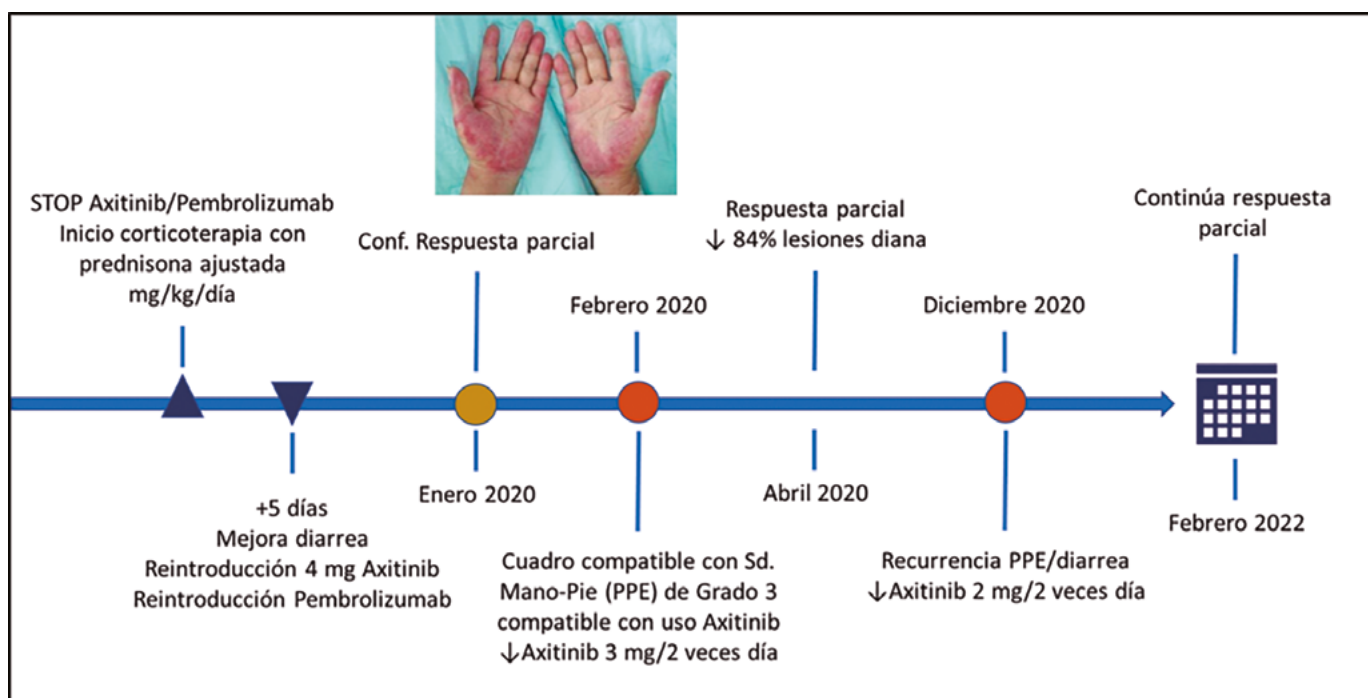


Figura 2. Evolución y manejo del paciente desde la suspensión temporal de la inmunoterapia hasta el último registro de evolución, con respuesta parcial al tratamiento (reducción de las lesiones metastásicas en abril 2020).

en ambos casos se había demostrado una supervivencia global y supervivencia libre de progresión mayores, así como una tasa de respuesta objetiva más alta, que con el tratamiento con sunitinib (3, 4). No obstante, en KEYNOTE-246 el beneficio abarcaba la totalidad de la población, mientras que CHECKMATE-214 favorecía sólo a pacientes de riesgo intermedio y alto, no así a pacientes de riesgo favorable. Al encontrarse este paciente en el grupo medio, y solo por un factor, se opta por la opción KEYNOTE-426.

Por tanto, se le pauta tratamiento con Axitinib, 5 mg/12h vía oral y pembrolizumab i.v., 200 mg/3 semanas, administrado en hospital de día.

Sin embargo a lo largo del tratamiento (**Figura 1**), el paciente comienza a acusar la toxicidad de los fármacos y refiere molestias por diarrea (1-2 deposiciones/día) y fatiga, que estaba afectando a su vida diaria (grado 2 en la escala de valoración de efectos secundarios inmunoterápicos (**Tabla 2**)). Se retira durante 3 días axitinib para observar la evolución de los síntomas presentados, y se confirma mejoría de los mismos, por lo que se decide disminuir la dosis de axitinib a 4mg/12h, tolerando razonablemente bien la dosis reducida con grado 1 de fatiga y diarrea.

En la semana 12 el TAC muestra una reducción del 36% en las lesiones metastásicas.

Cuando en la semana 18 el paciente acude a por la dosis de pembrolizumab, presenta mal estado general, refiriendo la reaparición repentina de diarrea (4 deposiciones/día), sin fiebre, pero con dolor abdominal leve. El control bioquímico mostraba resultados normales, incluyendo panel de función hepática. Solo el ratio BUN/creatinina estaba elevado.

Por tanto, se decide suspender el tratamiento con ambos fármacos y comenzar con tratamiento de esteroides a 60mg/día, con lo que la diarrea mejora rápidamente a los 5 días y a continuación reintroducir axitinib y pembrolizumab a las últimas dosis pautadas (**Figura 2**).

En enero del 2020 se constata que sigue en respuesta parcial. Un mes después el paciente comienza con clínica compatible con un cuadro mano-pie (PPE) (piel eritematosa, dolorosa y descamativa) de grado 3 que se asocia al uso de axitinib, por lo que se vuelve a reducir la dosis a una pauta tolerable para el paciente de 3 mg/12h.

En abril del 2020 se constata respuesta parcial pero con una reducción de las lesiones dianas del 84%. A finales del año vuelve a ser necesario una reducción de la dosis de axitinib a 2 mg/12h por recurrencia PPE/diarrea.

En el último registro del presente caso, en febrero 2022 se constata la persistencia de una respuesta parcial (reducción de las lesiones, pero sin llegar al 100%/respuesta total).

Comentario final

La inmunoterapia se ha convertido en la columna vertebral del tratamiento del CCR avanzado. Los primeros fármacos inmunoterápicos aprobados en cáncer renal fueron el anti-CTLA-4 ipilimumab y el anti-PD-1 nivolumab. Posteriormente varios ensayos han reportado beneficio en la combinación con inhibidores de tirosinasa (5).

En el caso presentado, para el para el tratamiento de primera línea del CCR metastásico, se ha empleado una combinación de axitinib más pembrolizumab.

El axitinib forma parte de los medicamentos llamados inhibidores de la tirosina quinasa. Concretamente, actúa inhibiendo selectivamente la tirosin quinasa de los receptores 1-3 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), implicados en la angiogénesis patológica, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. De esta manera ayuda a retardar o detener la metástasis en el CCR (6).

Pembrolizumab pertenece al grupo de fármacos inhibidores del punto de control inmunitario (ICI), con frecuencia manipulados por los tumores para anular las respuestas inmunitarias y protegerse a sí mismos. Es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado selectivo anti-PD-1 que actúa inhibiendo la actividad de PD-1,

uniéndose a su receptor en las células T, bloqueando la unión de PD-L1 y PD-L2. Como resultado, las células T no se bloquean y pueden desencadenar nuevas respuestas inmunitarias contra el cáncer, así como mejorar las respuestas existentes para promover la eliminación de las células cancerosas (7).

Debido a su mecanismo de acción, los fármacos inmunoterápicos producen efectos secundarios. Los efectos adversos más frecuentes son la toxicidad dermatológica, la diarrea, la hepatotoxicidad y las endocrinopatías. Los grados de toxicidad se determinan siguiendo los National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v4.0).

Con frecuencia estos efectos son transitorios, tienen un carácter temporal y la mayoría de las veces requieren únicamente un seguimiento estrecho. De no ser así, su manejo difiere al de la toxicidad de los fármacos convencionales utilizados en oncología:

Generalmente, el tratamiento de los efectos adversos leve (grado 1) o moderados (grado 2) se manejan de forma sintomática, sin interrumpir ni detener el tratamiento de forma permanente. Pero con síntomas de grado 2 persistentes, puede ser necesario omitir una o más dosis de tratamiento, hasta que los síntomas hayan mejorado. Si el evento adverso es grave (grado 3) también requiere la interrupción del tratamiento temporal, y además posiblemente la hospitalización del paciente hasta que éste alcance un grado 1. El tratamiento de los efectos adversos muy graves (grado 4) requiere la suspensión definitiva del fármaco, hospitalización, e inicio de tratamiento con corticoides intravenosos. Los corticosteroides orales o intravenosos u otros medicamentos inmunosupresores se usan para los efectos secundarios graves o persistentes. Su uso no parece afectar a la eficacia del tratamiento con inhibidores de puntos de control. (8).

En el caso presentado, el manejo de los efectos adversos permitió su control sin abandonar el tratamiento inmunoterápico, el cual demostró una reducción de las lesiones metastásicas (respuesta parcial al tratamiento según iRECIST (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos): las lesiones objetivo redujeron su tamaño y además no apareció ninguna nueva). Por otro lado, permitió además la estabilización de la enfermedad durante más tiempo que sin tratamiento. Este es un tipo de respuesta propia de estas nuevas terapias.

Desde el uso de la IL-2 hasta los inhibidores de los puntos de control inmunitarios en el tratamiento de los carcinomas de células renales, ha habido un gran recorrido. En 2014 cuando se detectó por primera vez el tumor renal de este caso, las opciones de tratamiento de entonces eran únicamente opciones quirúrgicas y observación. O en

todo caso, acceder a un grupo de ensayo clínico.

Hoy en día, ante diagnóstico de CCR de novo, un paciente tendría la posibilidad de recibir un tratamiento de adyuvancia tras la cirugía: Sunitinib -basado en el ensayo clínico Strac- aprobado por la FDA; o bien Pembrolizumab -basado en el ensayo clínico KN-564- aprobado ya tanto por la FDA como por la EMA (9).

Bibliografía

1. Motzer RJ, et al. (2022). "Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology" *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **20**(1):71-90.
2. Heng DY et al. (2013). "External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study" *Lancet. Oncol.* **14**(2):141-148.
3. Rini BI, et al. (2019). "Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma" *N. Engl. J. Med.* **380**(12):1116-1127.
4. Motzer RJ, et al. (2018). "Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma" *N. Engl. J. Med.* **378**:1277-1290.
5. Albiges L et al. (2019). "Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma" *Eur Urol.* **76**:151-6.
6. Grunwald V, et al. (2020), "Axitinib plus immune checkpoint inhibitor: evidence- and expert-based consensus recommendation for treatment optimisation and management of related adverse events" *Br. J. Cancer.* **123**:898-904.
7. Yu, E et al. (2021) "A Contemporary Review of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma" *Vaccines*, **9**, 919.
8. Seymour L et al. (2017) "iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics" *Lancet. Oncol.* **18**:e143-52.
9. Choueiri TK et al. (2021) "Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma" *N. Engl. J. Med.* **384**:829-841.

PSEUDOPROGRESIÓN EN CÁNCER DE PULMÓN

Paula Ortiz

Investigadora predoctoral UCM. Doctorado en Investigación biomédica.

Descripción del caso

Un hombre de 51 años acude a la consulta con una masa palpable en la región supraventricular derecha. Es fumador y no reporta ni tos ni fiebre ni pérdida de peso o dolor (ECOG 0). Hace unos meses se colocó un stent femoral por una arteriopatía ocluyente en las extremidades inferiores.

Se realiza una biopsia del ganglio linfático supraclavicular y se diagnostica una metástasis de adenocarcinoma de pulmón TTF1 (transcriptional thyroid factor 1) posi-

tivo. Se amplían las pruebas y se realiza secuenciación del tumor en la que se detecta una mutación en KRAS p.G12C; expresión de PDL-1 en el 80% de las células del tumor.

Además, por tomografía computarizada se detectan linfadenopatías en tórax y abdomen y la tráquea comprimida por la masa del ganglio linfático, pero no se localiza el tumor primario. Se descarta la metástasis cerebral por resonancia magnética. El tumor se caracteriza como TxN3M0, es decir, no hay tumor primario,

ECOG 0	Asintomático. Capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria
ECOG 1	Síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque capaz de realizar actividades cotidianas y trabajo ligero. Sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	Incapaz de realizar trabajo, permanece en la cama varias horas al día pero menos del 50% del tiempo. Satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	En cama >50% del tiempo, necesita ayuda para la mayoría de actividades diarias.
ECOG 4	Encamado el 100% del tiempo. Necesita ayuda para todas las actividades.
ECOG 5	Fallecido

Tabla 1. Escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para evaluar la calidad de vida del paciente con cáncer. Se publicó en 1982 por Oken et al. También se llama a la escala ECOG, escala WHO o Zubrod score.

Categoría T	
Tx	No se localiza el tumor primario
T0	No hay evidencias de tumor primario
Tis	Displasia, células malignas confinadas al epitelio por la membrana basal
T1	El tumor invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa
T1a	El tumor invade la lámina propia o muscular de la mucosa
T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade la adventicia
T4	El tumor invade las estructuras vecinas
T4a	El tumor invade la pleura, el pericardio, el diafragma o el peritoneo
T4b	El tumor invade otras estructuras como la aorta, las vértebras o vías respiratorias
Categoría N	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
Categoría M	
M0	No hay metástasis distantes
M1	Metástasis distantes

Tabla 2. Clasificación AJCC-TNM (8ª edición).

hay tres ganglios linfáticos afectados y no hay metástasis distante.

En enero de 2020 se comienza con el tratamiento Pembrolizumab 200mg, un inhibidor de check-point que consiste en un anticuerpo G4 frente a PDL-1, ya que el 80% de células del tumor expresaban PDL-1 (Figura 1B). Este

anticuerpo bloquea PDL-1, una molécula de membrana en las células tumorales que, a partir de su unión a PD-1 en la superficie de los linfocitos T desencadena una señal inhibitoria que bloquea su actuación. Por lo tanto, al bloquear esta unión PD1-PDL-1 los linfocitos T permanecen activados y ejercen su acción antitumoral.

Unos días después de la administración del tratamiento se observa una progresión: se dobla el tamaño de la linfadenopatía supraclavicular derecha, hay dolor, piel eritematosa y edematosa, se clasifica como ECOG 3 con hiporexia, astenia, disfagia, disfonía y episodios sincopales recurrentes. En las siguientes 3 semanas mejoran los síntomas (ECOG=0) y la linfadenopatía se reduce. Tras la segunda administración de Pembrolizumab se re-biopsian los ganglios y se realiza otra tomografía donde se observa que hay una respuesta parcial: se reduce la linfadenopatía y se observa una infiltración inflamatoria en el tumor de linfocitos T, así como zonas de necrosis coagulativa (Figura 3). Se diagnostica como pseudoprogresión sintomática y se continúa con el tratamiento. Después del cuarto ciclo del fármaco continúa la reducción de las linfadenopatías torácicas (Figura 4). En julio de 2020 el paciente continúa con el tratamiento tras 7 ciclos con buena tolerancia.

Discusión

La pseudoprogresión es un fenómeno que se produce en el tratamiento con fármacos de inmunoterapia debido a la hiperrespuesta del sistema inmune del paciente que puede producir una tormenta de citocinas y cursar con disnea, tos, disfonía y dolor dependiendo de la localización del tumor. Como consecuencia de la infiltración de células inmunes en el tumor, principalmente linfocitos T, puede producirse el aumento en el tamaño de masas lo que junto con los síntomas anteriormente descritos puede ser diagnosticado como una progresión de la enfermedad y discontinuar el tratamiento. Es fundamental un diag-

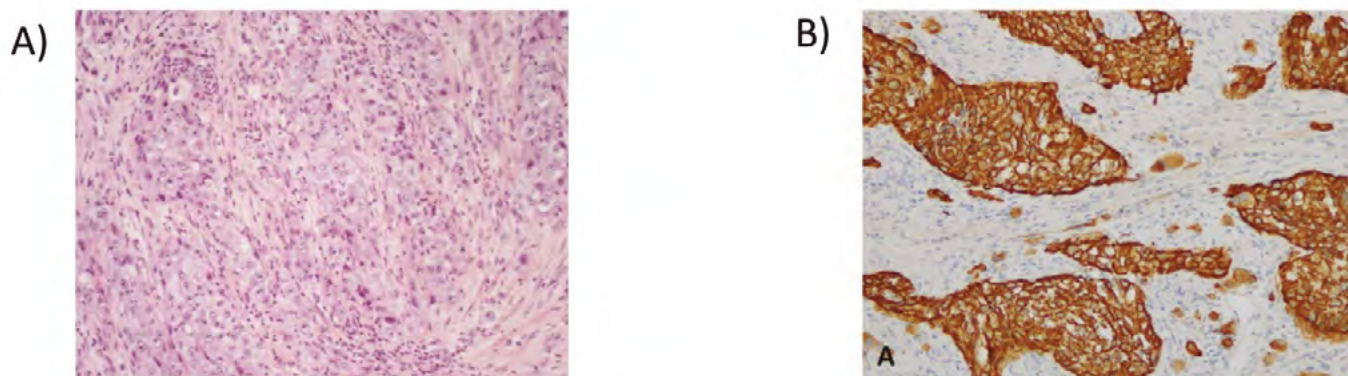


Figura 1. A) Biopsia del ganglio derecho supraclavicular (Hematoxilina-eosina 20x) Tejido fibroso infiltrado de células poco diferenciadas de adenocarcinoma. B) Inmunohistología para PDL-1 del ganglio linfático supraclavicular derecho 80% de células positivas para PDL-1.

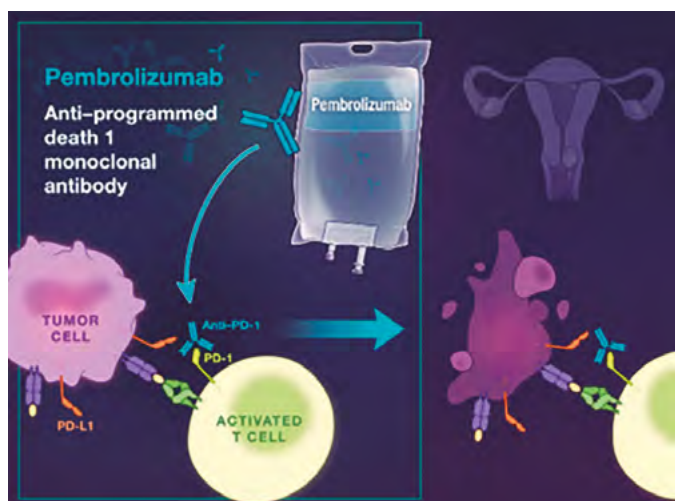


Figura 2. Mecanismo de acción de pembrolizumab (Adaptado de Colombo et al. 2021)

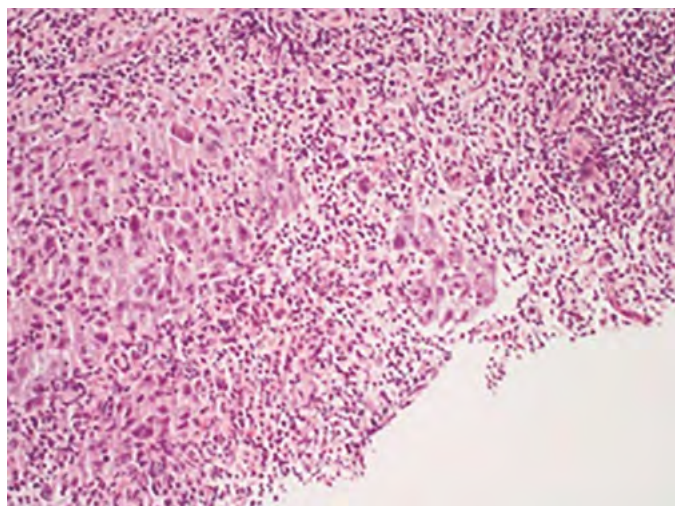


Figura 3. Biopsia tras la segunda administración de Pembrolizumab del ganglio linfático supraclavicular. Se observa tejido fibroso infiltrado por células T y células poco diferenciadas de adenocarcinoma (Hematoxilina y eosina 20x).

nóstico diferencial que permita discernir la progresión de la enfermedad, si el tratamiento no está haciendo efecto, de la pseudoprogresión producida por el propio tratamiento, para evitar la retirada del fármaco que sí está

teniendo un efecto terapéutico. Hay evidencias de que los pacientes que experimentan pseudoprogresión pueden tener un mejor pronóstico en términos de supervivencia general de 12 meses. Es por ello necesario el análisis de esta pseudoprogresión para la toma de decisiones clínicas mediante: biopsias de lesiones agrandadas, seguimiento radiográfico, PET con FDG y análisis del DNA de tumor circulante.

Dado que los inhibidores de check point tienen mecanismos de acción diferentes a los agentes antitumorales citotóxicos, los criterios de evaluación clásicos utilizados para evaluar la eficacia de los fármacos en tumores sólidos (RECIST) no son totalmente aplicables. Es por ello que, en el año 2013 y 2017 se publicaron las immune-related RECIST (irRECIST) y immune RECIST (iRECIST) en las que se indica que la progresión de la enfermedad debe de ser confirmada 4 semanas después de la primera tomografía computarizada. Además, según immune-modified RECIST (imRECIST) propuesta en 2018, se permite que los pacientes continúen con el tratamiento incluso aunque esta segunda prueba siga indicando progresión en caso de que no haya un empeoramiento en el estado clínico del paciente (ECOG) o síntomas o signos claros de progresión.

Bibliografía

- Meoni G, Decarli NL, Benucci M, Raspanti C, Ribecco AS. 'Pseudoprogresión in lung cancer: a case report.' *Explor Target Antitumor Ther.* 2020;1:372-80. <https://doi.org/10.37349/etat.2020.00022>
- Pai-Scherf L, Blumenthal GM, Li H, et al. 'FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: First-Line Therapy and Beyond.' *Oncologist.* 2017;22(11):1392-1399. doi:10.1634/theoncologist.2017-0078
- Kurra, Vikram, et al. Pseudoprogresión in cancer immunotherapy: Rates, time course and patient outcomes." (2016): 6580-6580. <https://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/pembrolizumab.aspx>



Figura 1. A) Biopsia del ganglio derecho supraclavicular (Hematoxilina-eosina 20x) Tejido fibroso infiltrado de células poco diferenciadas de adenocarcinoma. B) Inmunohistología para PDL-1 del ganglio linfático supraclavicular derecho 80% de células positivas para PDL-1.

Los abejorros juegan



PASCUAL MARTÍNEZ

Área de Inmunología, Departamento de Biotecnología
Facultad de Ciencias. Universidad de Alicante (UA)
San Vicente del Raspeig (Alicante)

Los abejorros juegan. O al menos eso indica una reciente investigación publicada en *Animal Behaviour*¹ en la que los abejorros rodaban bolas de madera sin obtener ningún beneficio a cambio (Figura 1), simplemente por moverlas. Este "juego" podría ser vital para su supervivencia ya que, al practicar y entrenar sus capacidades motoras, podrían estar aumentando las habilidades posteriores a la hora de extraer néctar. No sabemos, aún, si los abejorros se divierten, pero sí sabemos que los mamíferos lo hacemos, sobre todo durante las primeras fases del desarrollo. El juego constituye la primera estrategia cognitiva². Es la base del aprendizaje. Con el juego, los animales definimos las jerarquías, aprendemos a cazar, a medir fuerzas; a sobrevivir, al fin y al cabo. Utilizamos además el juego simbólico, característica humana, cuya evolución última son los videojuegos. Y esto lo podemos aprovechar.

Según el Consejo Nacional de Investigación de EE. UU., "Las simulaciones y los juegos tienen un gran poten-

cial para mejorar el aprendizaje de las ciencias en las aulas de ciencias elementales, secundarias y universitarias"³. A modo de ejemplo, si hablamos de Chesley Sullenberger quizá no nos suene a la mayoría de nosotros. Si hablamos de Sully, quizá sea algo más familiar. Si hablamos de un vuelo que amerizó en el Hudson, seguro que nos despierta algún recuerdo. Y si hemos tenido la oportunidad de ver la película protagonizada por Tom Hanks basada en dicho vuelo, habremos aprendido, sin duda, hasta qué punto las simulaciones son relevantes. El Plan Nacional de Tecnología Educativa del Departamento de Educación de EE. UU. afirma que "el reto de nuestro sistema educativo es aprovechar las ciencias del aprendizaje y la tecnología moderna para



Figura 1. Ejemplo de rodamiento de una bola por parte de un abejorro.

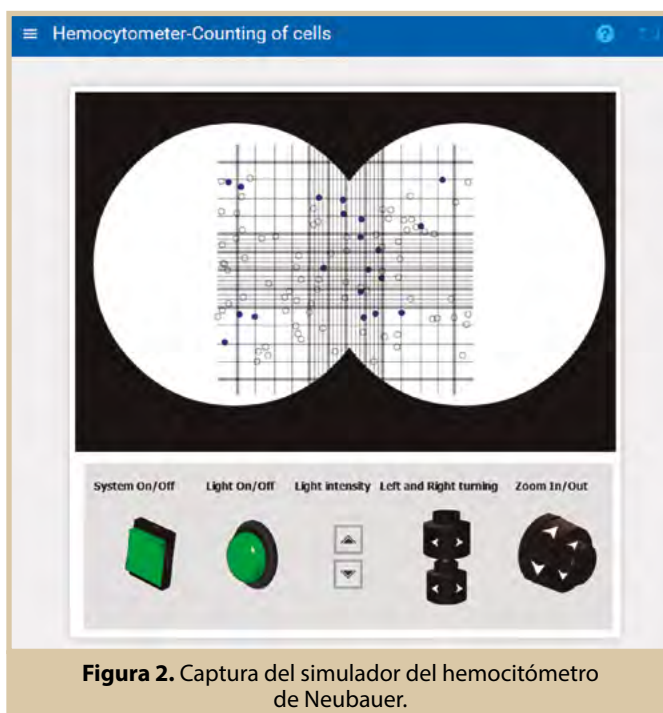


Figura 2. Captura del simulador del hemocitómetro de Neubauer.

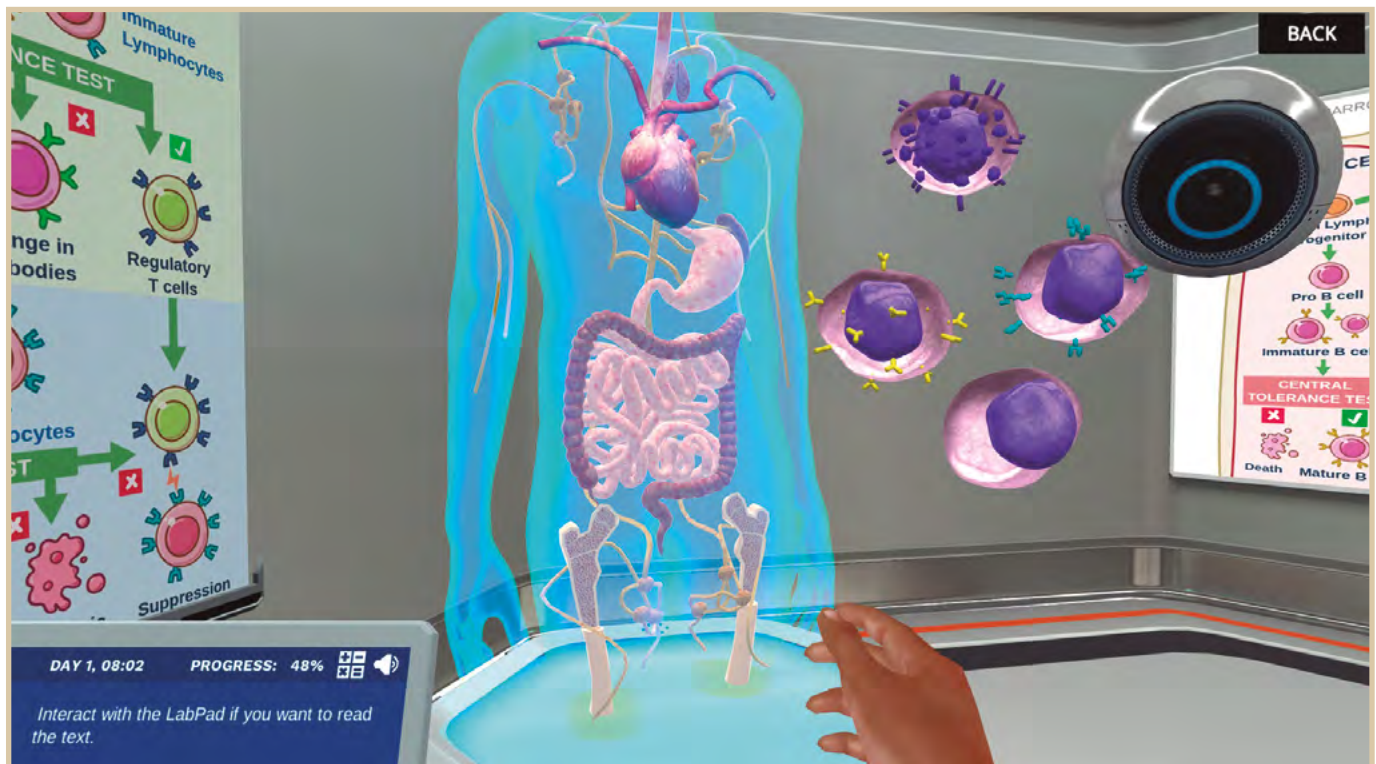


Figura 3. Captura de una secuencia del simulador de Labster.
Introduction to Immunology: Organs and cells of the immune system Virtual Lab.

crear experiencias de aprendizaje atractivas, relevantes y personalizadas para todos los alumnos, que reflejen la vida cotidiana de los estudiantes y la realidad de su futuro⁷³.

La docencia, el alumnado, o ambos están cambiando o, mejor dicho, llevan cambiando mucho tiempo, desde siempre seguramente. Es vital que el profesorado se adapte a un nuevo tipo de docencia, más digital, a un alumnado más alejado del libro y más cercano a la pantalla. En este sentido, las simulaciones de prácticas llegaron para muchos de nosotros durante la pandemia. No fuimos pocos los que tuvimos que adaptar, de la noche a la mañana, prácticas físicas por explicaciones en pantallas. Sin embargo, ya estaban disponibles diferentes simulaciones que fueron muy útiles y que, si por algún motivo se desconocía su existencia, lo podrán ser a partir de ahora. Estas simulaciones están cada vez más desarrolladas, pero lejos de su apogeo.

Por ejemplo, el más completo, pero menos moderno es el proyecto [Virtual Labs](#). Es una iniciativa del Ministerio de Desarrollo de Recursos Humanos de la India. Un proyecto muy completo con una gran cantidad de simulaciones y experimentos de acceso libre, sobre Neurofisiología, Bioquímica, Inmunología, Microbiología, Biología Molecular, Biología Celular, etc. En la parte más inmunológica, podemos encontrar simulaciones como la determinación del grupo sanguíneo, distintos tipos

de ELISA, ELISpot, Inmunodifusiones, proliferación con MTT, Neubauer, Western Blot (Figura 2) y decenas de experimentos más. Cada uno de ellos está estructurado con diferentes apartados: fundamento teórico, procedimiento, autoevaluación, animaciones y/o simulaciones, ejercicios y bibliografía. El pero más grande es que muchas de las animaciones están realizadas para Adobe Flash Player, para el que todos los navegadores dejaron de ser compatibles desde inicios del 2021. Sin embargo, la web permite ejecutarlos con [Adobe Flash Player End of Life](#).

Otras plataformas como [Praxilabs](#) o [Labster](#) (Figura 3), aunque de pago, disponen de un período de prueba que vale la pena usar. Estas plataformas contienen un entorno 3D, mucho más moderno, con una interfaz más parecida a un videojuego en primera persona. Sin embargo, de momento Praxilabs apenas tiene cuatro simulaciones relacionadas con la Inmunología (ELISA, ELISpot, inmunofluorescencia y citometría). Por otro lado, Labster, aunque aún carece de un buen repertorio de técnicas inmunológicas, está muy bien desarrollado. Dispone de audio en castellano, que hace de guía y ofrece información de repaso, preguntas que hay que ir respondiendo y hace hincapié en la bioseguridad, obligando a usar elementos como la protección con EPIs (batas, gafas, guantes). Es realmente un profesor virtual. Además, puede integrarse con Moodle, Google Classroom y otras plataformas.



Figura 4. Captura de Nanoscape, donde observamos diferentes proteínas sobre una membrana celular.

El siguiente eslabón en el desarrollo es, sin duda, la realidad virtual, que está reinventando los videojuegos. Con esta realidad virtual, de la misma forma podemos pasear por la Antártida o la sabana junto a animales salvajes, podemos escalar y sentir el vértigo, o estar en una casa encantada y sentirnos aterrorizados por espectros. Y también podemos estar en laboratorios como los que nos ofrece [VRLab Academy](#), realizando experimentos de Bioquímica, Química, Genética, etc. u observando el cuerpo humano, en un laboratorio de Anatomía. En este sentido, la plataforma [Steam](#) ya contiene varias simulaciones de Anatomía, algunas gratuitas, que de seguro servirán de gran ayuda para el alumnado y el profesorado de Medicina, Enfermería o relacionadas. Y no solo de Anatomía, [Nanoscape](#) nos brinda la oportunidad de observar desde dentro una célula tumoral, con proteínas creadas a partir de los datos reales de cristalografía de la base de datos [Protein Data Bank](#). Observaremos las proteínas de membrana, los microtúbulos o la formación de pseu-

dópodos, de una forma increíblemente precisa y atractiva⁴. (Figura 4)

Fuera de las simulaciones, Steam también contiene un par de juegos relacionados con la Inmunología, más lúdicos, pero que vale la pena dedicarles un buen rato. [Life on the Edge](#) es un juego educativo de defensa de torres, donde juegas como una célula que lucha por construir proteínas y sobrevivir a oleadas de bacterias y al virus COVID-19. Para los fans del RPG (*role-playing video game*) también merece un tiempo [Cells of Immunity](#), donde debes convertirte en un joven glóbulo blanco y aprender cómo madurar y luchar contra los patógenos invasores.

Como conclusión, es tremendamente positivo disponer de todas estas herramientas. Complementar nuestras clases con este tipo de aplicaciones no puede hacer otra cosa más que sumar. Si internet mejoró el acceso, globalizó y democratizó la información, la gamificación/ludificación puede hacer lo propio con el aprendizaje. No lo desaprovechemos.

REFERENCIAS

- Galpayage, Samadi & Solvi, Cwyn & Kowalewska, Amelia & Mäkelä, Kaarle & MaBouDi, HaDi & Chittka, Lars. (2022). Do bumble bees play?. *Animal Behaviour*. 2022 Oct.
- Cabañes, Euridice. (2012). Del juego simbólico al videojuego: la evolución de los espacios de producción simbólica. *Revista de Estudios de Juventud*, 98, Documento 5.
- Bonde MT, Makransky G, Wandall J, Larsen MV, Morsing M, Jarmer H, Sommer MO. Improving biotech education through gamified laboratory simulations. *Nat Biotechnol*. 2014 Jul;32(7):694-7.
- Kadir SR, Lilja A, Gunn N, Strong C, Hughes RT, Bailey BJ, Rae J, Parton RG, McGhee J. Nanoscape, a data-driven 3D real-time interactive virtual cell environment. *Elife*. 2021 Jun 30;10:e64047.

La viruela del mono: realidades científicas, sin bulos ni estigmas



EDUARDO LÓPEZ-COLLAZO

Director Científico del IdiPAZ,
Hospital Universitario La PAZ

En una columna previa al verano te comentaba que la viruela en los seres humanos está erradicada desde hace cuatro décadas, pero la conocida como del mono es endémica en ciertos lugares del planeta y todos los años se reportan brotes locales.

Por ahora se conocen dos variantes siempre identificadas en África. Una de ellas con alta letalidad, alrededor del 10 % de los infectados mueren, se localiza en la zona central del continente; la otra, oriunda de Nigeria, presenta una mortalidad inferior que varía entre 0-3 % de fallecidos del total de contagiados. Afortunadamente, la variante que actualmente circula por medio mundo es la menos letal.

Si fuéramos estrictos, esta enfermedad debería llamarse viruela de los roedores, ya que son las ardillas y las ratas los mayores reservorios del virus que la producen. Salvo que el futuro nos depare algún otro descubrimiento, el primer reporte en humanos de la viruela del mono data del siglo pasado, con precisión, de 1970. Una vez más, el contacto con animales portadores que pueden morder a humanos provocó una zoonosis, es decir, el salto del virus a otra especie. En conversación aclaratoria con uno de nuestros inmunólogos más conocido en los medios, el catedrático Alfredo Corell, me recalca que las cadenas de transmisión entre humanos no son extensas. De ahí que históricamente los focos de infección han sido fácilmente controlables y los brotes fuera del continente africanos son anecdóticos. El mayor se reportó hace unos años en los Estados Unidos debido a una compra de animales exóticos.

Pero vayamos por partes. ¿Cómo se puede transmitir entre humanos? A día de hoy la transmisión puede ocurrir de manera directa o indirecta. La primera es cuando se entra en contacto con las lesiones cutáneas de los pacientes. Se calcula que alrededor del 90 % de los casos recientemente reportados han ocurrido debido al contacto piel con piel. Esto se produce por roces continuados con las zonas donde existen lesiones (llagas o heridas), algo que se intensifica durante las relaciones sexuales. El otro 10 % de los contagios se atribuye a los llamados contactos indirectos, principalmente estamos hablando del uso de sábanas, toallas y ropas de la persona infectada. Algo que debemos tener en cuenta como contacto indirecto es una conversación cercana con alguien infectado; las gotas que emiten los pacientes al hablarnos nos pueden infectar. ¿Por qué? La explicación está en la alta carga viral que se detecta en la saliva de los contagiados. Otra vía posible y documentada es la transmisión madre a hijo o hija durante el parto.

Llegados a este punto es probable que te ronde la pregunta: ¿existe riesgo en abrazos y besos? Lamentablemente, sí. Por una parte, el contacto piel con piel en un abrazo es riesgoso; por otra, la elevada presencia del virus en la saliva nos lleva a pensar en una transmisión vía ósculos.

Como dato curioso hace poco un grupo científico de Barcelona ha detectado virus en el semen de hombres infectados. Sin embargo, no se ha demostrado si las cantidades presentes en este fluido son suficientes para contagiar. De cualquier manera, el uso de preservativos --tan recomendado para otras infecciones de transmi-

sión sexual--, no parece ser efectivo en este contexto. Las lesiones cutáneas se concentran en las zonas oral, genital y perianal que quedan expuestas aún cuando se usan condones.

¿Cómo puedes saber si estás contagiado? Los síntomas aparecen entre los 5 y 20 días después de la infección. Suele ser común padecer de dolores de cabeza, fiebre y dolor muscular, todo ello acompañado de la aparición de ganglios. Como distintivo de otras infecciones emergen lesiones alrededor de la boca, en las zonas genitales y perianales. También se ha detectado en las palmas de los pies y las manos. Raramente se producen dolores acusados en el ano e inflamación visible en el glande en caso de los hombres.

Conocidos los intrínquilos de la enfermedad, debemos actuar de la mano de la ciencia y desterrar todo tipo de mácula.

¿Existen tratamientos? Actualmente la indicación primera es el aislamiento del paciente; cortar la transmisión es imprescindible. He visto con cierto pavor fotos por internet de personas con aparentes lesiones en las piernas y manos viajando en el metro. Ciertas o no, tengamos claro que en caso de contraer la viruela de mono hay que guardar una estricta cuarentena. Esto no es una violación de ningún derecho, es conocimiento científico aplicado. La vacunación en los 5 primeros días de la infección, aunque evidentemente ya no evita la enfermedad, amortigua sensiblemente las afectaciones, por lo que es altamente recomendable. También existe un tratamiento antiviral, mas su disponibilidad actual es limitada.

La enfermedad se suele resolver entre 2 y 4 semanas de manera autónoma en la mayoría de los casos. Sin embargo, ya se han producido algunas muertes y no se descartan otras. Aunque es pronto para hablar de una afectación debida a la infección, los fallecimientos han tenido en común la aparición de una encefalitis. Por otra parte, estamos hablando de pacientes jóvenes así que la alerta no se suscribe a la población con afectaciones previas debido al proceso de envejecimiento.

¿Vacunación masiva? La inmunización de toda la humanidad sería lo deseable en estos casos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ahora no es posible. La vacuna que existe contra la viruela no es específica para la viruela del mono. En estudios de laboratorio muestra una protec-

ción del 85% lo cual no está mal, pero en la actualidad sólo una farmacéutica produce una versión mejorada de aquella que se dejó de usar hace 40 años. Con esto te quiero decir que no hay suficientes dosis. Lo lógico sería priorizar los grupos donde ha golpeado la incidencia de este brote a nivel planetario. Estamos hablando de personas con múltiples parejas sexuales, parejas abiertas, quienes practican sexo en grupo o que acuden a establecimiento donde se propicia el intercambio de parejas y las relaciones sexuales con desconocidos. También se debería priorizar a quienes han tenido una infección de transmisión sexual de origen bacteriano en el último año. Según me cuenta el doctor Nelson Núñez de la Hostos Community College of City University, en Nueva York se ha comenzado la vacunación prioritaria de personas que se identifican con estas prácticas. Vale aclarar que esto no es, ni de lejos, exclusivo del colectivo LGTB como erróneamente se ha querido establecer.

¿Tendremos que volver a usar las mascarillas? Sin las mascarillas en ambientes cerrados ya sabemos que somos vulnerables a contagiarnos con alguna variante del virus que provoca la COVID-19. En el caso de la viruela del mono, la transmisión por el aire al principio se dio por un hecho, luego se descartó y ahora se vuelve a estudiar. En España y el Reino Unido se están analizando activamente locales cerrados para determinar la presencia de virus activo en el aire. Me atrevo a especular que será poco probable la presencia de virus activo en aerosoles y que además tenga un alcance parecido al que produce la COVID-19. En esto coincido con Alfredo Corell. ¿En que nos basamos? Hace apenas un mes se han celebrado fiestas masivas con motivo del Orgullo LGTB en varias capitales europeas y no hemos visto un repunte explosivo de las infecciones que concuerde con una transmisión aérea. Eso sí, te recuerdo que la presencia del virus en la saliva es importante, por lo que el uso de la mascarilla por parte de las personas infectadas y su entorno es algo más que una recomendación.

Conocidos los intrínquilos de la enfermedad, debemos actuar de la mano de la ciencia y desterrar todo tipo de mácula. La estigmatización se está viviendo como un *deja vu* de aquellos años 80 cuando se hablaba del SIDA en términos equivocados. La OMS erró con una recomendación orientada a todo un colectivo que es mucho más amplio y, quizá lo peor, revistió de una falsa coraza protectora a una parte de la población cuyas prácticas son de riesgo para esta enfermedad y es LGTB. No es ideología, es ciencia.

Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología