Volumen 39 • Número 2 • Abril - Junio 2020

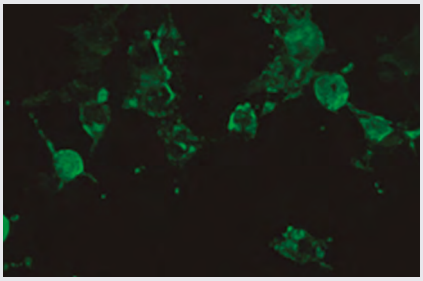
Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología

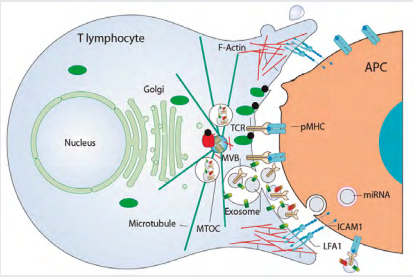
SEI
Sociedad Española de Inmunología

Enseñando inmunología en tiempos de pandemia

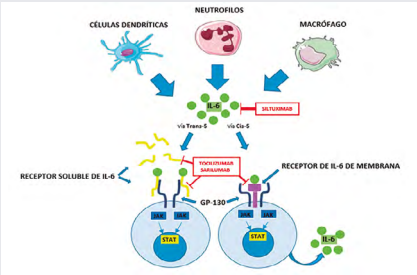
I Jornada de actualización en el diagnóstico de enfermedades neurológicas autoinmunes



Actin reorganization at the centrosomal area and the immune synapse



Monoclonal. Tocilizumab



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

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.*

Coordinación General: Rafael Sirera

Coordinación Secciones: Rafael Sirera (Panorama y Docencia)
M. Luisa Vargas (Clínica)
Pedro Roda (Investigación)
Alfredo Corell (Docencia y Divulgación)
Jesús Gil (Divulgación)

Asistente editorial: Laura Grau

Comité editorial: Carmen Cámara, Javier Carbone, Manuel Muro, Silvia Sánchez-Ramón, Carmen Martín, Fernando Fariñas, Jesús Sánchez, David Sancho

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.

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

Con el patrocinio de:

BD

inmunotek
alergia e inmunología

Volumen 40 • Número 2 • Abril - Junio 2020

Inmunología

ÍNDICE DEL CONTENIDO

SEI
Sociedad Española de Inmunología

PORTADA
Créditos
Índice
4 Nota de los editores
5 TRIBUNA
6 PANORAMA
Carlota García-Hoz, Joan Climent Martí: **I Jornada de actualización en el diagnóstico...** 6
Leticia Alserawan: **Histocompatibilidad del laboratorio a la clínica 2020** 8
Daniel Pellicer: **Una visión inmunológica del déficit de alfa 1 antitripsina** 10
14 INVESTIGACIÓN
Rosace D, *et al.*: **Profilin-mediated food-induced allergic reactions are associated...** 14
Manuel Izquierdo: **Actin reorganization at the centrosomal area and the immune...** 15
Rafael González-Tajuelo: **Spontaneous Pulmonary Hypertension Associated With...** 16
Sara González: **IL-7R is essential for leukemia-initiating cell activity of T-cell acute...** 17
19 CLÍNICA
Francisco M. Marco: **Terapia de reemplazo con inmunoglobulinas...** 19 Minirrevisión
Daniela F. Ionescu, Luis Fernández: **Riesgo infeccioso en los tratamientos...** 22 Minirrevisión
Cavallo A. L., Fernández L. M: **Tocilizumab** 25 Monoclonales
Carmen Martín: **La sensibilidad en tiempos del COVID** 29 Calidad
31 DOCENCIA
Carmen Álvarez, et al: **Reseña de la 4ª edición del título de experto en...** 31
Rafael Sirera: **Muchas sombras y pocas luces en el doctorado en ciencias...** 36
Alfredo Corell: **Webinars científicos de Inmunología y áreas afines** 43
48 DIVULGACIÓN
Juan Antonio García: **¿Cómo responde nuestro sistema inmunitario frente...** 48 A todos los públicos

PORTADA: Imagen central: Webinars científicos de Inmunología y áreas afines. Los créditos de las restantes imágenes de portada pueden verse en sus respectivos apartados.

Sumario

Os presentamos el segundo número del año 2020, alejándonos de los peores momentos de la pandemia covid-19 y recuperando nuestra vida diaria habitual. En la sección de panorama tenemos las reseñas de becarios SEI que asistieron a dos cursos en el Hospital Clínic de Barcelona. Una es la primera Jornada de actualización en el **diagnóstico de enfermedades neurológicas autoinmunes** donde se han estudiado las características tan especiales de la respuesta inmunitaria en este tejido, tanto en la respuesta inflamatoria como reparadora y neurodegenerativa. Y la otra aportación es a la novena edición del curso de **histocompatibilidad del Laboratorio a la Clínica 2020** que ya se ha convertido en un básico para estar actualizado en la vanguardia del papel que juega el inmunólogo en el trasplante. El inmunoensayo que ha escrito Daniel Pellicer nos acerca dentro de la inmunopatología al **déficit de alfa 1 antitripsina**. Una enfermedad rara hereditaria que afecta a caucásicos provocando afectación pulmonar y hepática principalmente. Aunque es una patología atendida por neumólogos, no debemos olvidar que el que produce el daño es el neutrófilo produciendo esa elastasa que no pueden neutralizar los afectados por la enfermedad.

En la Sección Clínica se abordan situaciones que se plantean a menudo en las consultas de Inmunología Clínica. En "**Terapia de reemplazo con inmunoglobulinas humanas polivalentes ¿para quién y cómo?"**, se analizan distintos aspectos de esta terapia, que es un elemento esencial en el manejo de los pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias asociadas con deficiencia de producción de anticuerpos. La validación de protocolos que mejoren la indicación y utilización de las inmunoglobulinas humanas polivalente y sus alternativas (antibióticos profilácticos) permitirá un uso racional de estos tratamientos. Por otra parte, los nuevos tratamientos biológicos frente diversas citoquinas y sus receptores han supuesto una revolución en el manejo de numerosas enfermedades de base inmunológica, pero también ha supuesto una mayor incidencia de infecciones, independientemente de la enfermedad de base del paciente, en "**Riesgo infeccioso en los tratamientos biológicos utilizados en enfermedades de base inmunológica"**, se realiza una breve revisión sobre el riesgo de adquirir infecciones en pacientes tratados con: inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), anticuerpos monoclonales anti CD20, anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6, antagonista recombinante del receptor de IL-1 y anticuerpos monoclonales anti IL-1. En **"Sensibilidad en tiempos del COVID"**, se nos plantea una importante reflexión acerca de la proliferación de test diagnósticos de COVID-19, las variables que condicionan sus resultados y la gran responsabilidad que supone obviar su validación y su control. La nueva entrega de monoclonales trata del **TOCILIZUMAB,** donde aparte de la descripción habitual del monoclonal como en anteriores ediciones, se ha descrito su uso en COVID-19 que, aunque formalmente no se encuentra en su ficha técnica, se ha usado ampliamente en los casos complicados para frenar el síndrome de liberación de citoquinas.

En la sección de docencia tenemos la reseña de un curso de la Universidad Francisco de Vitoria de **experto en inmunología en inmunoterapia en cáncer** en su cuarta edición y avalado por la SEI. Como podréis ver, la buena acogida del mismo ha hecho que los organizadores amplíen el número de becas para la comunidad SEI en futuras ediciones, y la quinta ya está a punto de ser ofertada. En la sección hacemos una revisión crítica del **postgrado en biomedicina en España**, que constará de dos entregas en la revista. En este numero tenemos la primero de ellas donde analizamos los pros y contras del sistema doctorado y en el próximo número nos dedicaremos a la etapa postdoctoral. Así mismo en este número os contamos el gran esfuerzo que ha hecho la **comunidad SEI en tiempos de pandemia** para, por un lado, desde el ámbito sanitario y de investigación contribuir en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y por otro lado informar de forma veraz y científica a la población en general.

Esperamos que este nuevo número os resulte interesante.

María Luisa Vargas y Rafael Sirera

Carmen Cámara Hospital Universitario La Paz. Madrid.

En nuestra primera Asamblea Ordinaria celebrada telemáticamente, se produjo el relevo en la Junta Directiva. Agradecer de nuevo el excelente trabajo realizado a los miembros salientes: África González, Manel Juan, Paco Borrego, Sara Calleja, Alfredo Corell y Rafael Sirera. Quiero destacar de forma especial a Africa González, por su acierto y empuje para liderar nuestra sociedad en sus cuatro años de presidencia.

Con la incorporación de 6 nuevos miembros, la nueva Junta Directiva queda compuesta por Marcos López Hoyos como presidente, Eva Martínez Cáceres como vicepresidenta, Jordi Cano Ochando como tesorero, Carmen Cámara como secretaria y como vocales: Francisco Boix Giner, Jorge Carrillo Molina, Jesús Gil Pulido, Paca González Escribano, Manuel Hernández González, Mª Carmen Martin Alonso y María Montoya González.

Marcos López Hoyos se pone al timón de esta JD en un momento álgido en medio de la pandemia por SARS-Cov2, tras un año que ha estado trabajando intensamente con la anterior junta. Acaba de exponer las líneas maestras en las que quiere trabajar durante su presidencia en una nota de prensa emitida por la SEI, esperamos que se cumplan todos porque son ambiciosos y estimulantes para nuestra especialidad: proponer a las autoridades sanitarias la implantación de Servicios de Inmunología en todos los hospitales de tercer nivel, conseguir que *la docencia en Inmunología debe estar bien representada en todos los grados en Biociencias y potenciar el papel protagonista de la Inmunología en la dirección de Redes y Consorcios de Investigación"*.

Los profundos cambios inducidos por la pandemia de la COVID-19 ha afectado también a las actividades organizadas por nuestra sociedad. Nuestro 42 Congreso Nacional que se tenía que haber celebrado esta primera de Junio, ha tenido que ser pospuesto y aunque se ha mantenido la ciudad de celebración, Madrid, se ha cambiado también la sede. Se celebrará entre los días 24 y 27 de Marzo en el Hotel Meliá Avenida de América. Podéis accede a toda la información en su web www.sei2021.com.

La tercera edición del Curso de Verano en Inmunología e Inmunoterapia que la SEI iba a organizar con la Universidad Menéndez Pelayo (UIMP) también se ha visto afectado. Desde la UIMP se cambió el formato y la temática de los cursos. Ha decidido organizar unos seminarios de forma temática sobre la COVID-19, para abordar esta pandemia desde todos los puntos de vista: epidemiológicos, virólogicos, sociólogicos, económicos… y también inmunológicos. Por lo tanto, se nos solicitó desde la UIMP que se organizara un curso de tres días que se llamará "Inmunología en la COVID-19" y que se celebrará entre los días 17 y 19 de Agosto. En esta ocasión los alumnos asistirán de forma telemática, estando solo presentes en Santander los docentes. Animamos como siempre a los asociados más jóvenes a que se inscriban.

Os deseamos un buen verano a todos, ahora que la pandemia nos ha dado un pequeño descanso. Esperamos que sea lo más duradero posible.

Un abrazo para toda la Comunidad SEI

Carmen Cámara

Junta Directiva SEI

SEI Sociedad Española de Inmunología

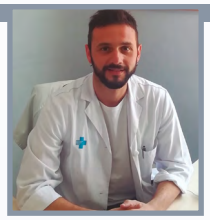
Seimc Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

** Recomendaciones par la prevención frente al coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes inmunodeprimidos

I Jornada de actualización en el diagnóstico de enfermedades neurológicas autoinmunes

Barcelona, 29 de noviembre de 2019
Aula Miguel Servet, Hospital Clínic.

Carlota García-Hoz


Joan Climent Martí

Informe realizado por Carlota García-Hoz y Joan Climent Martí, a los que se les concedió una beca de la SEI. Compilado por Laura Grau y revisado por Rafael Sirera.

El curso tuvo lugar el pasado 29 de noviembre de 2019 en el Hospital Clínic de Barcelona, organizado por el Servicio de Inmunología y presentado por **Raquel Ruiz**, especialista en Inmunología de este mismo hospital. En primer lugar, **Mariona Pascal** explicó las características de la respuesta inmunológica en el sistema nervioso central, describiendo el papel que juegan las células inmunes específicas de este tejido, microglía y astrocitos, modulando las respuestas inflamatorias y el reclutamiento de linfocitos periféricos; y el papel de esta respuesta, tanto en procesos de reparación como de neurodegeneración. La siguiente comunicación inició el bloque de enfermedades inmunomediadas del sistema nervioso central, a cuenta de **Francesc Graus**, que nos explicó las características clínicas y las herramientas diagnósticas de los síndromes paraneoplásicos (SPN). Estos son síndromes neurológicos de origen desconocido con una alta asociación a procesos tumorales. Ahora sabemos que, en su mayor parte, tienen una base autoinmune en la que se desencadena una respuesta mediada por linfocitos T que dañan al tejido nervioso. Se asocian con la presencia en suero de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares de origen neuronal (que también expresa el tumor), lo que se conoce como anticuerpos onconeuronales (Hu, Ri, Yo, CV2, Ma, Anfifisina, Sox1, etc). A continuación, **Josep Dalmau** habló sobre las encefalitis autoinmunes, procesos que se caracterizan por la presencia de anticuerpos frente a antígenos de la superficie neuronal (receptores de neurotransmisores u otras proteínas de la superficie neuronal: NMDAR, AMPAR, GABA-R, mGluR, LGI-1, CASPR2, DPPX, etc.). Dichos anticuerpos se detectan en líquido cefalorraquídeo y tienen un papel patológico, a diferencia de los anticuerpos onconeuronales, los cuales no son causantes de neurodegeneración. Las encefalitis autoinmunes no se clasifican dentro de los SPN aunque se ha descrito en algunos casos la presencia de tumores asociados (anti-NMDAR: teratoma ovárico). En cuarto lugar habló **Albert Saiz** sobre las enfermedades desmielinizantes autoinmunes y los criterios diagnósticos actuales. En muchos pacientes con estas patologías se detecta en suero la presencia de anticuerpos específicos contra la proteína acuaporina-4; y en los casos negativos para este anticuerpo se pueden detectar anticuerpos anti-MOG (glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos). La presencia de anticuerpos específicos se debe acompañar de criterios clínicos (mielitis aguda, alteraciones en la resonancia magnética, etc.) para realizar el diagnóstico. Cerrando este bloque, **Eugenia Martínez** describió las enfermedades de la unión muscular de origen autoinmune. Empezó con una amplia descripción de la miastenia gravis, sus características clínicas, herramientas diagnósticas y tratamientos. El 85 % de estos pacientes presentan anticuerpos específicos para el receptor de acetilcolina, que se unen a este receptor en la unión neuromuscular desencadenando una respuesta del complemento y la destrucción de estas estructuras. Los pacientes que no presentan estos anticuerpos presentan otros específicos para la quinasa del músculo (anti-MusK). Finalizó comentando otros síndromes miasténicos, como el síndrome de Lambert-Eaton, que en un alto porcentaje se asocia con la presencia de anticuerpos anti-SOX1.

En la segunda parte del curso, **Ruiz** realizó una revisión de las técnicas de laboratorio disponibles para la detección de los anticuerpos relacionados. Su estudio es importante para el diagnóstico del síndrome neurológico, pero también aportan información acerca del pronóstico del paciente. Además, su aparición puede preceder a la detección de un tumor asociado. Entre las diversas técnicas que se explicaron se encuentran: técnicas basadas en tejido (*tissue based assays*, TBA),

inmunoblot, ELISA, RIA, técnicas basadas en células (*cell based assays*, CBA).

Para seleccionar las técnicas es importante conocer el cuadro clínico neurológico y la especificidad del anticuerpo que se sospecha, ya sean frente a antígenos intracelulares o de la superficie neuronal. En ambos casos se recomienda la inmunohistoquímica utilizando cerebelo de rata (anticuerpos intracelulares) o cerebro de rata (anticuerpos de superficie neuronal) como método de cribado. Esta técnica permite la detección simultánea de numerosos antígenos y es económica, pero presenta el inconveniente de tratarse de una técnica *in house* y, por tanto, requerir personal cualificado. Una vez detectada inmunorreactividad en esta prueba de cribado, se realizarán las pruebas confirmatorias dependiendo de la naturaleza del antígeno.

En caso de anticuerpos frente a antígenos intracelulares, las principales técnicas confirmatorias son el inmunoblot [Figura 1] y basadas en células transfectadas (CBA). El inmunoblot es un método rápido, automatizable y permite el estudio de varias especificidades pero requiere de una correcta validación clínica debido a su falta de sensibilidad y especificidad. Las técnicas CBA mediante inmunofluorescencia son un método rápido y sensible pero el número de antígenos a estudiar es limitado.

En caso de que en el cribado se detecte reactividad sugestiva de anticuerpos de superficie neuronal, las principales técnicas confirmatorias recomendadas son ensayos CBA [Figura 2], que incluyen tanto estudios con células fijadas como cultivos celulares de neuronas. Los cultivos de neuronas permiten mantener la conformación de los antígenos, aspecto esencial para

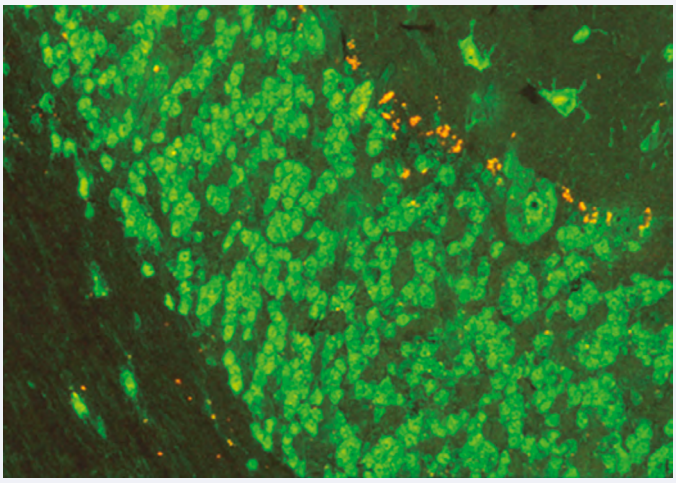


Figura 1. Anti-Hu detectado por inmunofluorescencia indirecta sobre cerebelo confirmado por inmunoblot (Imagen: Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid).

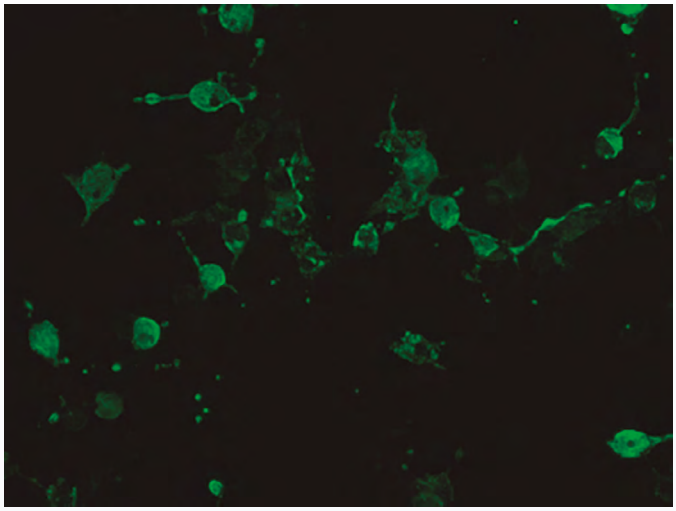


Figura 2. Anticuerpos anti-NMDAR por inmunofluorescencia indirecta sobre células transfectadas (Imagen: Servicio de Inmunología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona –Barcelona–).

el estudio de anticuerpos de superficie y, además, la detección de anticuerpos no descritos, aunque no informan acerca de su especificidad.

Existen anticuerpos frente a antígenos que no pueden ser detectados mediante las técnicas de inmunohistoquímica como los anti-recoverina, anti-R-Gly, anti-D2R, anti-acuaporina-4 o anti-glicoproteína asociada a la mielina del oligodendrócito (MOG). En estos casos, es imprescindible recurrir a estudios antígeno-específico, principalmente CBA e inmunoblot.

Las muestras requeridas para el estudio de los anticuerpos son suero o líquido cefalorraquídeo (LCR). Las recomendaciones que se dieron es que, ante una sospecha de encefalitis autoinmunitaria, el estudio en LCR tiene mayor sensibilidad que en suero. También en caso de cuadros neurológicos compatibles con R-Gly o D2R se debería estudiar el LCR. Si por el contrario, se sospecha de anticuerpos onconeuronales, anti–acuaporina-4/MOG en enfermedades desmielinizantes o anticuerpos frente a canales de calcio voltaje-dependientes (VGCC), el estudio es más sensible en suero. No obstante, en casos dudosos y de elevada sospecha clínica, se debería estudiar tanto suero como LCR.

En la última parte del curso, **Egri**, del Servicio de Inmunología, y **Guasp** y **Muñoz**, del Servicio de Neurología, nos presentaron una serie de casos clínicos prácticos en los que se evidenciaba la importancia del estudio de estos anticuerpos, tanto de las especificidades conocidas, como la búsqueda de nuevas especificidades en pacientes con cuadros clínicos neurológicos sugestivos.

Histocompatibilidad del laboratorio a la clínica 2020

Barcelona 3-6 Marzo 2020

Informe realizado por Leticia Alserawan, a la que se le concedió una beca de la SEI. Compilado por Laura Grau y revisado por Rafael Sirera.

El número de trasplantes aumenta de forma progresiva. En concreto, en Cataluña en 2019 aumentó un 12.6 % con respecto al año anterior, con un total de 1296 trasplantes, en los que predominan los renales, y en menor medida hepáticos, pulmonares, cardiacos y pancreáticos, por este orden. Cabe destacar, además, que los donantes en muerte en asistolia han aumentado considerablemente en los últimos años; esta modalidad se ha identificado como una de las áreas con mayor espacio para la mejora en España y ya representan hasta un 33% del total.

VIII Curso

Histocompatibilidad del Laboratorio a la Clínica 2020

Barcelona, 3–6 de Marzo de 2020

DIRECTORES
Dr. C. Serra, Dr. E. Palou y Dr. J. Martorell

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari HL2C

Así lo explicó el Dr. Gil Vernet, director del programa de trasplantes del Hospital de Bellvitge, quien expuso algunos datos que reflejan la evolución del sistema de trasplantes en el marco de la novena edición del curso "Histocompatibilidad del Laboratorio a la Clínica" organizado por el servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona.

Este curso, contó con las intervenciones de algunos de los profesionales más destacados en la materia. El Dr. Manel Joan, Jefe de Servicio de Inmunología inició la primera jornada junto con los directores del curso, el Dr. Carles Serra, Dr. Eduard Palou y Dr. Jaume Martorell.

A pesar de la importante actividad lograda, nuestro sistema no cubre por completo la necesidad de trasplante de la población. Los candidatos a trasplante con más patologías asociadas, muestran una menor supervivencia, según muestran los estudios, por lo que el tiempo de espera hasta recibir un órgano pasa a ser crítico. Más de 1200 personas estaban a la espera de un trasplante en Cataluña a 31 de diciembre de 2019. Esta lista de espera cuenta desde 2017 con un sistema de priorización o Score que tiene en cuenta la histocompatibilidad, la diferencia de edad entre donante y receptor, el tiempo en diálisis del paciente y la tasa de anticuerpos anti-HLA; un sistema que posibilita la accesibilidad a un órgano a todos los posibles receptores, incluyendo pacientes hipersensibilizados, que tienen más dificultad para encontrar un órgano compatible.

El Dr. Eduard Palou expuso el modelo actual de asignación renal con mayor detalle, el cual se basa en el principio de equidad y el principio de transparencia en la asignación de órganos, de manera que los tiempos de espera y la asignación no estén influenciados por el centro de origen, y sea un proceso objetivo, transparente y auditable. El sistema, además, tiene en cuenta otras prioridades como los pacientes multiviscerales, transplantes de páncreas o los pacientes de los programas de hipersensibilizados PATHI e HIPERCAT.

El laboratorio de Histocompatibilidad es quien realiza las pruebas cruzadas linfocitarias entre donante y receptor, cuyo resultado utilizará luego el nefrólogo para la toma de decisiones. El Dr. Joan Martorell detalló los fundamentos del Crossmatch por citotoxicidad (XM-

CDC), Crossmatch por citometría (XM-FC) y Crossmatch virtual (VXM), a partir de los cuales se determina si un trasplante es óptimo, simplemente aceptable o no aceptable debido al riesgo de rechazo, y cuya elección muchas veces dependerá de si existen alternativas disponibles.

La segunda jornada arrancó con la explicación del Dr. Carles Serra y la Dra. Azucena González sobre las estrategias en el tipaje de HLA (PCR-SSO, PCR-SSP, RT-PCR, PCR-SBT y NGS), de manera que permitió focalizar las siguientes charlas en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, de donante emparentado o, en su defecto, no emparentado o haploidéntico. Entre los ponentes se encontraba también el Dr. Enric Carreras, director del programa REDMO, quien contó ciertos datos reseñables, como el aumento de la proporción de donantes no emparentados en los últimos años.

Concretamente, hasta 2008 los trasplantes de médula ósea de donantes emparentados predominaba sobre otras modalidades, sin embargo, a partir de esta fecha, son los de donantes no relacionados los que predominan. También se ha observado una disminución notable de los trasplantes de cordón, los cuales son menos frecuentes que los trasplantes haploidénticos en la actualidad.

Estos datos se explican porque las supervivencias de un trasplante de un hermano idéntico y un donante no emparentado con compatibilidad HLA 10/10 (A, B, C, DRB1, DQB1), son comparables. Se considera aceptable hasta 8/10 compatibilidades HLA, y en caso de incompatibilidad, no todos los *mismatch* son igual de permisivos. En estos casos,en los que están presentes algunas incompatibilidades HLA, cobran importancia también el estudio de la presencia de anticuerpos anti-HLA, la dirección de la aloreactividad (Receptor→Donante o Donante→Receptor), los antígenos maternos no heredados (NIMA), o la aloreactividad KIR.

Por su parte, la Dra. M. José Herrero, del Banco de Sangre y Tejidos de Barcelona, profundizó en el análisis delas células NK, sus receptores KIR y la aloreactividad de estas células en el trasplante haploidéntico frente a las células leucémicas, el más conocido efecto como *graft versus leukaemia*.

Si nos centramos de nuevo en el trasplante renal, en España un importante número de los mismos son protagonizados por donante vivo, una modalidad en la que predomina Cataluña con respecto al resto de comunidades autónomas. Según apuntó el Dr. Palou, este tipo de donante proporciona mejores resultados que con donante cadáver, y por ello cobran especial relevancia. Sin embargo, en el 30% de los casos el donante es no compatible por incompatibilidad ABO o por prueba cruzada positiva. Es posible, en ese caso, realizar una desensibilización en pacientes con anticuerpos anti-HLA, la cual se basa en recambios plasmáticos, inmunoglobulinas endovenosas y tratamientos inmunosupresores. Otra estrategia posible es el trasplante cruzado entre dos o más parejas.

También se trataron a lo largo del día otros temas fundamentales como los trasplantes de otros órganos sólidos como corazón, hígado y pulmón, y la compatibilidad de epítopos en el trasplante, detallada por el Dr. J. Martorell, los anticuerpos no HLA, que explicó el Dr. J. Luis Caro, o la utilidad del ELISPOT T/B en la evaluación de la alorespuesta, tratada por parte del Dr. Oriol Bestard.

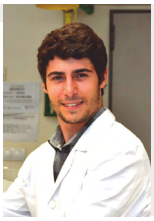
La tercera jornada se centró en el seguimiento post-trasplante. El Dr. E. Palou explicó la utilidad de la monitorización de anticuerpos anti-HLA post-trasplante, la medida de respuesta celular por IFN-gamma, el seguimiento de las poblaciones linfocitarias, quimiocinas y otros marcadores predictivos de posible tolerancia o rechazo inmunológico.

A lo que le siguió la exposición, por parte del Dr. F. Diekmann, de los protocolos de inmunosupresión y seguimiento post-trasplante. Además, el Dr. Diekmann explicó el protocolo de desensibilización en pacientes con anticuerpos positivos y su utilidad también en el trasplante ABO incompatible, una modalidad de interés sobre todo en aquellos casos en los que el receptor es de un grupo sanguíneo poco frecuente en la población.

Otros temas que se trataron en el curso fueron la genética de las enfermedades autoinmunes, que expuso la Dra. Francisca González Escribano, la inmunoterapia de las infecciones virales, reflejada por el Dr. F. Rudilla, o los CAR-T y tTCR en relación a inmunoterapia antitumoral y HLA. Además, se expusieron casos clínicos prácticos en diversas ocasiones, lo que permitió comprender mejor ciertas situaciones reales que se dan en el trabajo diario en el laboratorio.

La cuarta jornada estuvo dedicada a la realización de prácticas en bancos de trabajo en las instalaciones del laboratorio de Inmunología. Todo ello ha convertido este curso, celebrado ya nueve ocasiones, en una cita imprescindible para todos aquellos profesionales interesados en la histocompatibilidad y en las más modernas técnicas en el proceso de trasplante.

Una visión inmunológica del déficit de alfa 1 antitripsina



Daniel Pellicer

Unidad Central de Investigación de Medicina
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología
Universitat de València

Cuando nombramos una inmuno patología, nos suele venir a la mente cualquier enfermedad autoinmune o deficiencia del sistema inmunitario. Es natural pensar que la mayoría de las afecciones están relacionadas con estas partes inherentes al sistema. Sin embargo, la complejidad de nuestro organismo muchas veces sobrepasa la clásica división en sistemas, y para conseguir una visión holística hemos de tener en cuenta factores que, a priori, pueden parecer distantes.

Historia del déficit

El descubrimiento del déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT) se remonta a 1963 en Malmö, Suecia, cuando los investigadores Laurell y Eriksson, que se encontraban analizando muestras de suero de pacientes del Departamento de Neumología en el hospital MblmG Ccnwal, dieron con un patrón interesante. Cuando realizaban la técnica de electroforesis de proteínas en las muestras de algunos pacientes, notaron la ausencia de la banda α1[1] (Figura 1).

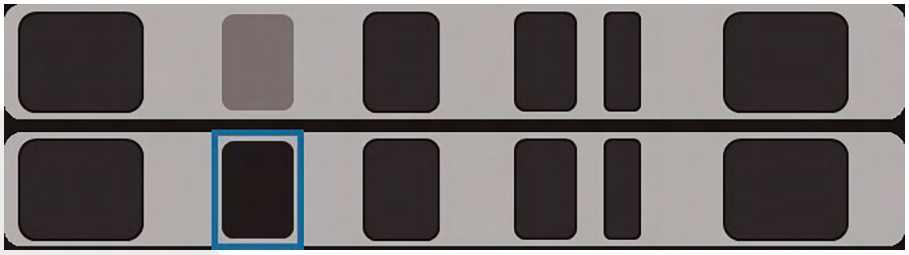


Figura 1. Representación del patrón electroforético del suero de un paciente con DAAT y un control. La banda inferior muestra la presencia de la banda de AAT (recuadrada), mientras que la superior muestra una banda visiblemente más pálida.

La banda α1 corresponde a la glicoproteína circulatoria SERPINA1 (Inhibidor de las serín proteasas de grupo A, miembro 1), también conocida como Alfa-1-Antitripsina (AAT). Y en torno a esta proteína va a girar lo que hablemos a continuación. La AAT es la principal antiproteasa humana circulante y su función es la de proteger al pulmón de la proteólisis ejercida por la elastasa del neutrófilo. Su papel es clave en la regulación del sistema inmunitario, ya que la inactivación incorrecta de los compuestos liberados por el neutrófilo puede causar inflamación, daño en el tejido pulmonar y, finalmente, bullas pulmonares que provocan una disminución en la eficiencia del intercambio de gases.

Producción de la AAT

Esta proteína se transcribe inicialmente de forma inmadura y es modificada en el Aparato de Golgi (AG) donde se elimina un péptido señal de 24 aminoácidos. Tras esta modificación, se unen tres cadenas de carbohidratos que se anclan a los residuos de asparagina presentes. Gracias a estas modificaciones se

obtiene una estructura tridimensional (Figura 2) formada por 9 hélices α (Nombradas con las letras mayúsculas A-I) y 15 láminas beta con los siguientes nombres:

- 5 láminas verticales entre los vértices de los extremos superior e inferior (A1-5).
- 6 láminas horizontales en la zona media de la estructura (B1-6).
- 4 láminas inclinadas en la zona superior(C1-4).

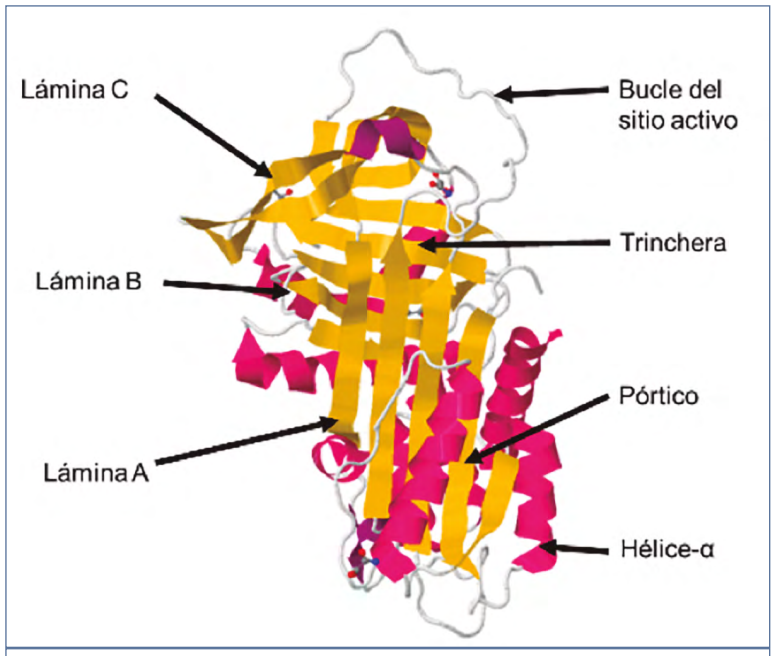


Figura 2. Representación tridimensional de la molécula de AAT. Se puede observar la complejidad estructural molecular que crea un bucle de 20 residuos, formando un escudo compacto en la zona activa, y dos hendiduras llamadas "trinchera" y "pórtico" donde ocurren la mayoría de las mutaciones que modifican la estructura de la AAT con efecto patológico[2].

La fábrica de la AAT

La síntesis de esta proteína tiene lugar mayoritariamente en el hígado, por los hepatocitos (80% del total) y cantidades adicionales se producen en monocitos, macrófagos, células pancreáticas α y δ, alveolares y endotélicas. Entrando en cantidades, la producción global en el organismo asciende hasta una media de 34 mg/día/kg de peso corporal, lo que supone 1 o 2 gramos de proteína por litro de plasma. Aunque como todo en el organismo, se trata de un dato con una alta variabilidad. Estas concentraciones pueden llegar a multiplicarse hasta 5 veces durante los procesos inflamatorios o infecciosos, debido a que en estos casos se requiere una mayor cantidad de elementos reguladores del sistema inmunológico. Respecto a su distribución, y gracias a sus propiedades hidrosolubles, hasta un 80% de la proteína se mueve al espacio intersticial y se reparte por los diferentes tejidos para ejercer su función[3].

Tipos de AAT y patología asociada

Los alelos más comunes del gen, presentes en un 85-90% de los individuos, reciben el nombre de M por su movilidad electroforética, por lo que un individuo con dos alelos normales se denomina MM.

Respecto al resto de alelos, los más frecuentes son los llamados S y Z, y están presentes en un 10 – 2 % de la población española. Los alelos M, S y Z expresan alrededor de un 100, 60 y 15% de AAT en suero respectivamente. Siguiendo esta regla, podemos observar valores de AAT en sangre en MM de un 100%, mientras que los MS, SS, MZ y ZZ expresarían 80, 60, 55, 40, y 15% respectivamente. El Déficit de Alfa 1 Antitripsina se establece con niveles séricos de la proteína menores al 35% del valor medio. Por ello, es una condición infrecuente, generalmente relacionada con los fenotipos ZZ (96% de las patologías) y, con mucha menor frecuencia, con la diversa combinación de los alelos Z, S, raros o extremadamente raros[4].

La mutación S se produce por un cambio nucleotídico en el exón II del gen SERPINA 1, en el que el triplete normal GAA (Guanina-Adenosina-Adenosina) muta a GTA (Guanina-Timina-Adenosina). Esta mutación causa un cambio aminoacídico de ácido glutámico a valina en la posición 264 (GAA Glu264 » GTA Val264) alterando la estructura del pórtico, alejada del sitio activo. Los cambios se traducen en una menor actividad catalítica de la proteína y tendencia a la dimerización[5].

La mutación Z causa unos síntomas más severos. En este caso, el exón V muta en (GAG Glu342 » AAG Lys342). Este cambio provoca una rotura en puentes de hidrógeno en el bucle de la zona de activación cercano a la lámina A, lo que provoca un ensanchamiento tanto de la trinchera como

del pórtico. Este cambio conformacional supone, además, un descenso de la estabilidad que causa problemas patológicos. Los efectos más severos se muestran cuando la estabilidad proteica aumenta por polimerización, creándose así agregados insolubles en el retículo endoplásmico y en el AG. Estos polímeros se acumulan en el interior celular y afectan a las células productoras de AAT, mayoritariamente los hepatocitos, lo que repercute negativamente a la función del órgano[5,6]. (Figura 3)

El rol de los neutrófilos en el DAAT

Hemos nombrado anteriormente que el rol de esta proteína es defendernos ante las sustancias que liberan los neutrófilos, así que adentrémonos en mayor detalle en el papel de este tipo celular. Los neutrófilos son células fagocíticas responsables de la respuesta inmune innata contra bacterias y hongos. Para ejercer su función, liberan una gran cantidad de compuestos inespecíficos al medio que reaccionan con los patógenos por proximidad, acabando con ellos. Entre los compuestos liberados, destacamos la elastasa (E.C.3.4.21.37) (IUBMB), que se encuentra contenida en los gránulos citoplasmáticos azurofílicos.

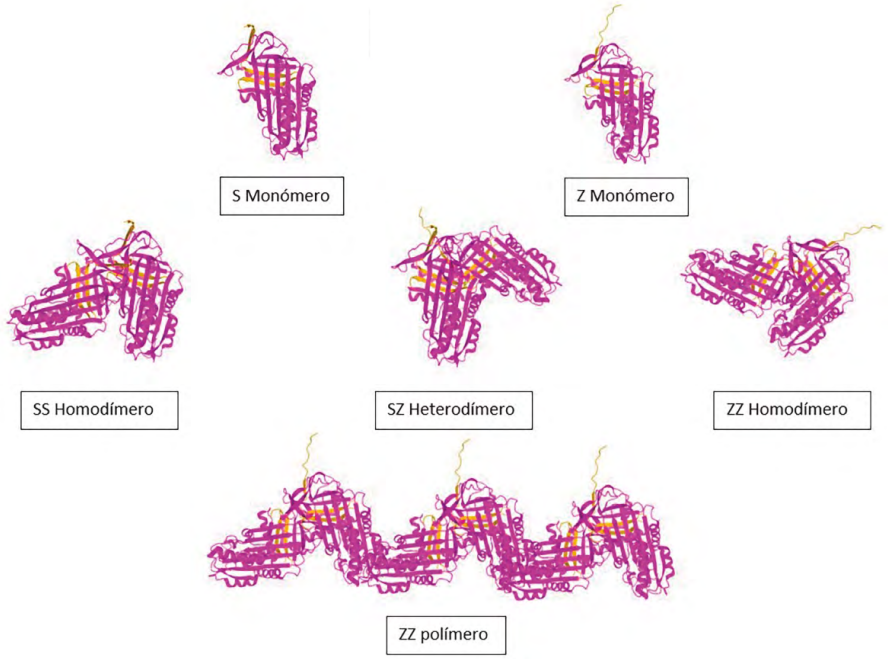


Figura 3. Cambios conformacionales de los alelos S y Z de Alfa 1 Antitripsina. La mutación Z se caracteriza por un cambio en la posición 346 de un ácido glutámico a una lisina, lo que disminuye la estabilidad proteica y causa su polimerización. La mutación S, producida por el cambio de Ácido Glutámico a Valina en la posición 264 también disminuye la estabilidad de la estructura y puede provocar tanto homodímeros como heterodímeros en el caso de los pacientes heterocigotos SZ[2].

Cuando los neutrófilos detectan cualquier peligro, estos gránulos se activan y liberan su contenido, que actúa de forma libre o bien junto con las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) para degradar los patógenos invasores.

Una vez la amenaza ha sido eliminada, la elastasa se inhibe mayoritariamente por la AAT y se secreta con seguridad. Sin embargo, cuando la AAT no está presente, la elastasa circula por todo el organismo interactuando con los delicados tejidos. Y estas interacciones no son inocuas; se ha observado que juega un rol crítico en las invasiones de tumores y en la metástasis, así como en otras condiciones inflamatorias. Y es que la elastasa es capaz de degradar una gran variedad de proteínas de la matriz celular y del plasma. Además, se ha observado que desencadena la liberación de la interleuquina 6 (IL-6) y de otras citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 8 (IL-8), aumentando los niveles de inflamación[7].

Bajo condiciones fisiológicas, inhibidores endógenos de las proteasas regulan la actividad en condiciones inflamatorias. Sin embargo, si se produce un desequilibrio entre las cantidades de inhibidores y de elastasa, esta última permanece activa por más tiempo, activando a más neutrófilos. Así

Figura 4. Representación del bucle de retroalimentación formado en el tejido pulmonar.

se genera una reacción en cadena, ya que los neutrófilos activados aumentan su consumo de oxígeno, lo que conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas ROS, al combinarse con la superóxido dismutasa (SOD1, SOD2), mieloperoxidasa (MPO), peróxido de hidrógeno (H2O2) y HClO disminuyen la cantidad de oxígeno presente en la zona y aumentan el daño oxidativo a los tejidos afectados. Finalmente, por el aumento de daño oxidativo, se produce inflamación de los tejidos, y por tanto se crea un bucle de retroalimentación positiva que acaba provocando más daño en los tejidos[8].

Futuro y visión personal

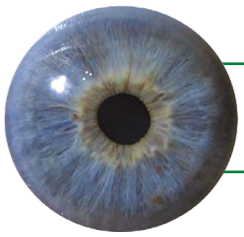
En la actualidad existen diferentes líneas de investigación para DAAT. En estos estudios se busca desde averiguar los efectos de DAAT a nivel epigenético, nuevos métodos de diagnóstico para DAAT utilizando microRNA y posibles tratamientos basados en conseguir un equilibrio en los niveles de estrés oxidativo. Por último, esta enfermedad es candidata para desarrollar una terapia génica[9].

Pero volviendo a la inmunología, tener en cuenta factores como los niveles séricos de proteínas producidas por los hepatocitos puede ser clave para entender el desarrollo y conclusión de una inflamación. Y no únicamente en esta enfermedad en concreto, si no en otras patologías de causa indescifrable. La inmunología es un campo a tener en cuenta en todos los niveles por la complejidad de las interacciones con el organismo y puede actuar como causa y solución de cuantiosos problemas.

Aportando mi visión personal, la multidisciplinaridad con la que se aborda la investigación médica en la actualidad, y el cada vez más arraigado uso de sistemas informáticos y de machine learning nos ayudan a observar factores que anteriormente no se tenían en cuenta. Y es que puede que la terapia a enfermedades poco frecuentes como el DAAT se encuentre al no ser encasilladas como enfermedades de un órgano o sistema concreto, si no en tener una visión de conjunto y tratar de abordar el problema desde un punto de vista diferente que, a veces, los ordenadores ven mejor que los investigadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laurell, C. B. & Eriksson, S. The electrophoretic α;1-globulin pattern of serum in α;1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **15**, 132–140 (1963).
2. Sehnal, D., Rose, A., Koča, J., Burley, S. & Velankar, S. Mol*: towards a common library and tools for web molecular graphics. in *Proceedings of the workshop on molecular graphics and visual analysis of molecular data* (2018). doi:10.2312/molva.20181103.
3. Lomas, D. A. & Parfrey, H. Alpha1-antitrypsin deficiency. 4: Molecular pathophysiology. *Thorax* (2004). doi:10.1136/thx.2003.006528.
4. Vidal, R. *et al.* Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Archivos de Bronconeumologia* **42**, 645–659 (2006).
5. Lomas, D. A., Ll-Evans, D., Finch, J. T. & Carrell, R. W. The mechanism of Z α1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* **357**, 605–607 (1992).
6. Berthelier, V., Harris, J. B., Estenson, K. N. & Baudry, J. Discovery of an inhibitor of Z-alpha1 antitrypsin polymerization. *PLoS One* **10**, (2015).
7. Kawabata, K., Hagio, T. & Matsuoka, S. The role of neutrophil elastase in acute lung injury. *Eur J Pharmacol* **451**, 1–10 (2002).
8. Escribano, A. *et al.* Decreased glutathione and low catalase activity contribute to oxidative stress in children with α-1 antitrypsin deficiency. *Thorax* **70**, 82–83 (2015).
9. Torres-Durán, M. *et al.* Alpha-1 antitrypsin deficiency: Outstanding questions and future directions. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **13**, 1–15 (2018).



Visión del autor

Allergy Clin Immunolactions
2019 Feb;143(2):681-690.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.013. Epub 2018 Apr 27

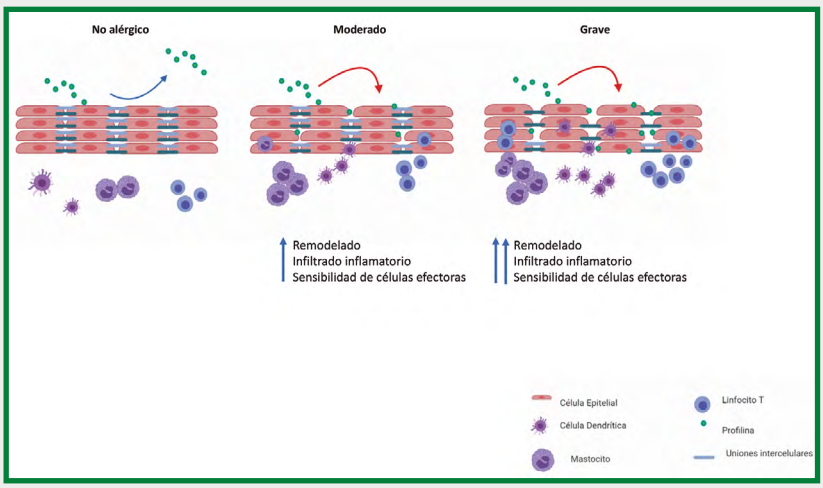
Profilin-mediated food-induced allergic reactions are associated with oral epithelial remodeling.

Rosace D, Gomez-Casado C, Fernandez P, Perez-Gordo M, Dominguez MDC, Vega A, Belver MT, Ramos T, Vega F, Marco G, de Pedro M, Sanchez L, Arnas MLM, Santaolalla M, Saez MÁ, Benedé S, Fernandez-Rivas M, Blanco C, Alvarado MI, Escribese MM, Barber D.

La mayor parte de las alergias alimentarias en la edad adulta se asocian a patologías alérgicas previas y están causadas por pan-alérgenos. Dentro de estos, la profilina, juega un papel relevante. La profilinas vegetales presentan una elevada conservación estructural, y habitualmente la sensibilización alérgica a las mismas procede de una sensibilización previa a polen de gramíneas. Al ser una proteína sensible a degradación y desnaturalización en medio ácido, se considera en general un alérgeno alimentario poco relevante, solo capaz de inducir una patología leve, como por ejemplo picor de boca. En estudios previos, comprobamos que pacientes sometidos a una elevada presión alergénica de polen de gramíneas, fundamentalmente en áreas de Extremadura, presentaban reacciones de perfil grave mediadas por profilina e hipotetizamos que estas reacciones se producían a través de la mucosa oral y constituían un modelo clínico único para entender el papel de la mucosa oral en la alergia, disponiendo de criterios clínicos de estratificación claros en base a resultados de provocación alérgeno específica con profilina pura.

Nuestro trabajo demuestra que la mucosa oral presenta un daño progresivo (remodelado) en función de la intensidad de la patología alérgica respiratoria, con pérdida de la integridad, fibrosis, aumento de angiogénesis e infiltrado inflamatorio. Asimismo, las células efectoras de los pacientes graves son mucho más sensibles que las de los sujetos alérgicos moderados.

Estos resultados demuestran la relevancia de la mucosa oral en alergia y abren nuevos horizontes para entender su papel en la sensibilización y progresión de la patología alérgica y para entender aspectos farmacológicos clave de la inmunoterapia sublingual. Asimismo, la mucosa oral constituye un modelo accesible para entender los mecanismos asociados al remodelado de barreras en procesos inflamatorios.



Por Domingo Barber.
Department of Immunology and Oncology, and NanoBiomedicine Initiative,
Centro Nacional de Biotecnología (CNB)-CSIC, Madrid, Spain.

Journal of Extracellular Vesicles, In Press

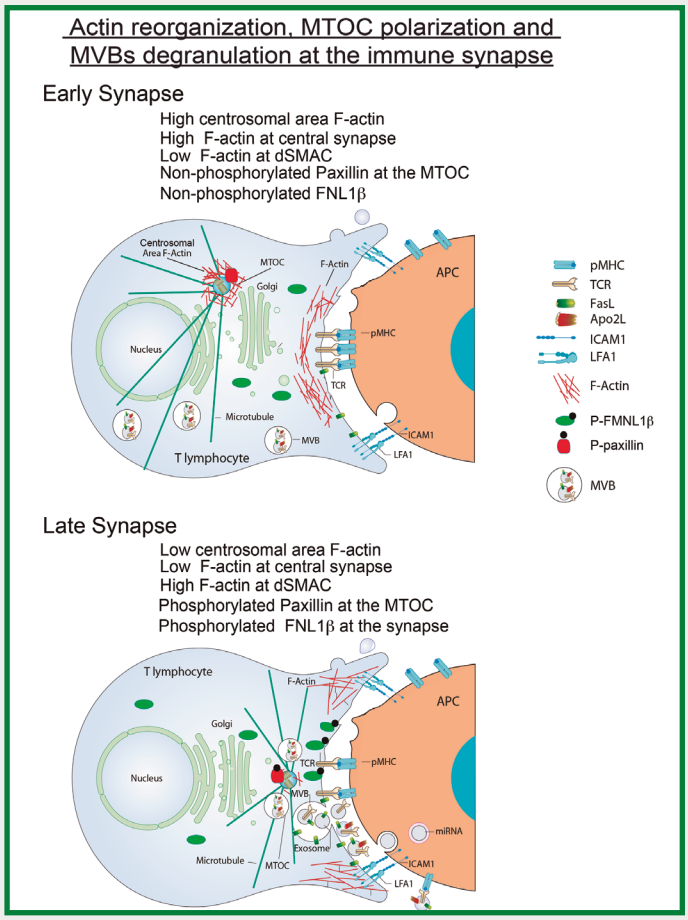
Actin reorganization at the centrosomal area and the immune synapse regulates polarized secretory traffic of multivesicular bodies in T lymphocytes

Ana Bello-Gamboa[1¶], Marta Velasco[1¶], Solange Moreno[1¶], Gonzalo Herranz[1,2¶], Roxana Ilie[1¶], Silvia Huetos[1¶], Sergio Dávila[1,3¶], Alicia Sánchez[1,4¶], Jorge Bernardino de la Serna[5,6], Víctor Calvo [1¶], Manuel Izquierdo[1]

[¶]*Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. UAM.*

[1]*Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. CSIC-UAM, Madrid, Spain.*

T cell receptor (TCR) stimulation by antigen bound to MHC molecules on an antigen-presenting cell (APC) induces the formation of the immune synapse (IS), the convergence of secretory vesicles, including multivesicular bodies (MVB), towards the microtubule-organizing center (MTOC) and its polarization to the IS. IS formation is associated with an initial increase in cortical actin at the IS; MTOC polarization is preceded by a decrease in cortical actin at the central IS (cIS) (Fig 1). PKCd-interfered T cell clones showed inhibition of cortical actin reorganization at the IS, concomitantly to defective MTOC/MVB polarization and exosome secretion. Altered actin reorganization at the IS may underlie the deficient MVB polarization occurring in these clones. We studied whether PKCd may govern actin reorganization networks (i.e. centrosomal area F-actin), that may contribute to the diminished MTOC/MVB polarization.



We analysed MTOC/MVB polarization in Jurkat clones, interfered or not in PKCd and different FMNL1 isoforms, and correlated this with F-actin reorganization upon challenge of the Jurkat clones with superantigen-pulsed Raji cells as a Th synapse model.

Upon IS formation, centrosomal area F-actin decreased concomitantly with MTOC polarization to the IS (Fig. 1). PKCd-interfered T cell clones showed a sustained level of centrosomal area F-actin associated with defective MTOC polarization. FMNL1b phosphorylation and F-actin reorganization at the IS were inhibited in PKCd-interfered clones. F-actin depletion at the cIS, a requirement for MTOC polarization, was associated with FMNL1b phosphorylation at its C-terminal, autoregulatory region. Interfering all FMNL1 isoforms prevented

MTOC polarization; nonetheless, FMNL1b re-expression restored MTOC polarization in a centrosomal area F-actin reorganization-independent manner. PKCd-interfered clones exhibited decreased paxillin phosphorylation at the MTOC. Thus, PKCd regulates MTOC polarization and secretory traffic of exosomes by means of two pathways, one involving FMNL1b regulation and controlling F-actin reorganization at the IS, and the other, comprising paxillin phosphorylation controlling centrosomal area F-actin (Fig. 1). These results will provide strategies to interfere with exosome secretion and modify some crucial effector functions of T lymphocytes.

>>>>

Por Manuel Izquierdo.
Department of Metabolism and Cell Signalling, Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols CSIC-UAM, Madrid, Spain.

Arthritis Rheumatolactions
2020 Mar;72(3):477-487. doi: 10.1002/art.41100. Epub 2020 Jan 28

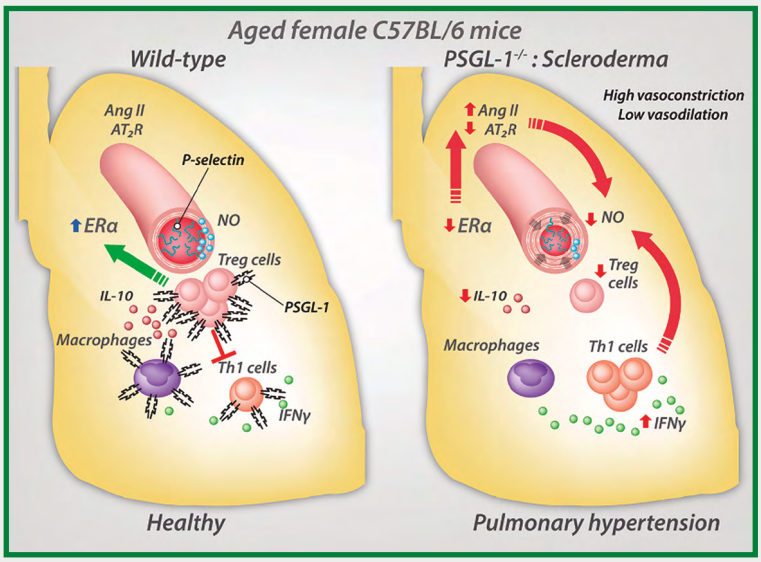
Spontaneous Pulmonary Hypertension Associated With Systemic Sclerosis in P-Selectin Glycoprotein Ligand 1-Deficient Mice

González-Tajuelo R, de la Fuente-Fernández M, Morales-Cano D, Muñoz-Callejas A, González-Sánchez E, Silván J, Serrador JM, Cadenas S, Barreira B, Espartero-Santos M, Gamallo C, Vicente-Rabaneda EF, Castañeda S, Pérez-Vizcaíno F, Cogolludo Á, Jiménez-Borreguero LJ, Urzainqui A.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara que afecta mayoritariamente a mujeres, pero el 7-12 % de los pacientes de esclerodermia desarrollan HAP, constituyendo una causa principal de mortalidad en estos pacientes. Se caracteriza por una remodelación de los vasos sanguíneos pulmonares y aumento de la presión pulmonar, conduciendo a efectos patológicos letales en el corazón.

Nuestro objetivo fue utilizar un modelo de ratón de esclerosis sistémica (C57BL/6 PSGL-1 KO) para estudiar el desarrollo espontáneo de HAP y los mecanismos moleculares subyacentes.

Las hembras deficientes en PSGL-1 mostraron, en edades tempranas, remodelación pulmonar vascular y reducción en la expresión del receptor AT2R de angiotensina II, que participa en funciones anti-inflamatorias y de vasodilatación.

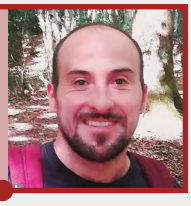


Durante el envejecimiento, estas hembras presentaron un incremento en los niveles pulmonares de angiotensina II y disminución de la producción del óxido nítrico. Como resultado de estos factores, un 33% de las hembras PSGL-1 KO desarrollaron HAP de manera letal. El estudio de las poblaciones pulmonares de leucocitos demostró una expansión de las poblaciones de linfocitos B y T productores de interferón gamma, así como una reducción de la población de linfocitos T reguladores. Finalmente, para esclarecer por qué la HAP sólo aparecía en hembras, estudiamos la expresión de los receptores de estrógenos (ER) en el pulmón, revelando que, en las hembras deficientes en PSGL-1, a diferencia de las WT, no se producía un aumento de la expresión de ERa con el envejecimiento.

Nuestros datos aportan nueva información sobre los procesos celulares y moleculares que conducen a la HAP, además de validar el ratón deficiente en PSGL-1 como un modelo para el estudio de la HAP asociada a esclerodermia. Estos avances pueden permitir que en futuro se encuentren nuevos fármacos para el tratamiento y la prevención de la HAP, lo que es especialmente relevante ya que no existen tratamientos curativos para esta enfermedad.

>>>>

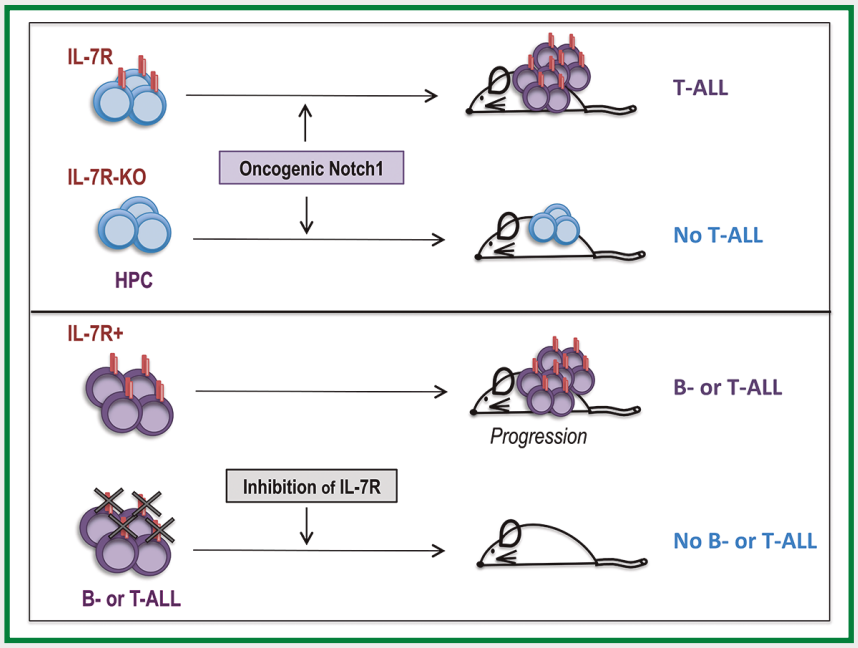
Por Rafael González.
Servicio de Inmunología, Hospital de la princesa, Madrid, España.



IL-7R is essential for leukemia-initiating cell activity of T-cell acute lymphoblastic leukemia

Sara González-García, Marta Mosquera, Patricia Fuentes, Tiziana Palumbo, Adela Escudero, Antonio Pérez-Martínez, Manuel Ramírez, Anne E. Corcoran and María L. Toribio

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is an aggressive hematological malignancy that represents the most common pediatric cancer. ALL arises from the transformation of B- (B-ALL) or T-cell (T-ALL) precursors developing in the bone marrow or thymus, respectively. Intensive chemotherapy regimens have led to improved prognosis in last years. However, the high frequency of relapsing patients and their poor outcome highlight the necessity of novel therapies that specifically target the leukemia-initiating cell (LIC) pool, which represents the reservoir driving relapse and resistance to chemotherapy in malignant hematopoietic disorders. Therefore, the identification of surface markers and signaling pathways that characterize LICs, and provide them with unique functional characteristics, is crucial to fight refractory ALL. In this work, we examined the hypothesis that the interleukin-7 (IL-7) receptor (IL-7R) signaling pathway is one of such crucial biomarkers of ALL cells with LIC potential.



IL-7R is an essential survival/proliferation receptor for normal B and T lymphocytes, which is commonly expressed by both B-ALL and T-ALL cells. Although normal IL-7R signaling has been proposed to participate in ALL progression, its contribution to ALL pathogenesis and relapse had remained unknown. Taking advantage of a mouse model of T-ALL induced upon oncogenic Notch1 expression in hematopoietic progenitor cells (HPCs), we showed that IL-7R-deficiency abrogated Notch1-induced leukemogenesis, directly demonstrating that IL-7R signaling is crucial for T-ALL generation. In fact, IL-7R is commonly expressed at successive stages of T-ALL pathogenesis from normal HPCs. We next explored the potential contribution of IL-7R signaling to disease relapse. By using patient-derived xenograft mouse models, we found that IL-7R silencing abrogated in vivo engraftment and progression of both B-ALL and T-ALL, providing functional evidence that IL-7R expression is a biomarker for both B- and T-ALL cells with LIC activity. Taken together, our results indicate that IL-7R targeting is a promising therapeutic strategy for preventing B-ALL and T-ALL relapse.

>>>>

Por Sara González .
Department of Cell Biology and Immunology, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad Autónoma de Madrid (CSIC-UAM), Madrid, Spain.

Minirrevisión

Terapia de reemplazo con inmunoglobulinas humanas polivalentes ¿para quién y cómo?

Francisco M. Marco

Sección de Inmunología. Edificio Gris 5ª Planta.
Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, 11. 03010 Alicante.

La terapia de reemplazo con inmunoglobulinas humanas polivalentes (IgPV) por vía intravenosa o subcutánea, constituye un elemento esencial en el manejo de los pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) y secundarias (IDS), asociadas con deficiencia de producción de anticuerpos. El uso de las IgPV no se limita al tratamiento de reposición, sino que se han establecido diversas indicaciones como tratamiento inmunomodulador a dosis elevadas, lo que ha propiciado un importante aumento del consumo de inmunoglobulinas.

La utilización de las IgPV se ha extendido a multitud de situaciones clínicas, excediendo las indicaciones establecidas por las agencias reguladoras. En el caso de la terapia de sustitución, tradicionalmente estas indicaciones se limitaban a IDP con deficiencia de producción de anticuerpos y únicamente cuatro IDS: leucemia linfocítica crónica o mieloma múltiple con hipogammaglobulinemia e infecciones, hipogammaglobulinemia tras trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos y SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes. Estas indicaciones en IDS se han modificado en la última revisión de las directrices de la *European Medicines Agency* (EMA)[1], incorporando un criterio más flexible que engloba a pacientes con infecciones graves o recurrentes, que no responden al tratamiento con antibióticos y muestran una deficiencia de producción de anticuerpos (definida como aumento de títulos de IgG menor del doble en respuesta a polisacárido neumocócico y antígenos proteicos) o bien niveles séricos de IgG por debajo de 400 mg/dl. Este cambio es de gran importancia dado el número creciente de situaciones clínicas asociadas a IDS, en las que los pacientes precisan tratamiento de reemplazo con IgPV, como ocurre tras el tratamiento con diversos fármacos y agentes biológicos.

El inicio de un tratamiento sustitutivo con IgPV es una decisión compleja dado el elevado coste, el gran impacto en la vida del paciente y la perspectiva de tratamiento a largo plazo. Aunque niveles extremadamente reducidos de IgG (<150 mg/dl) indican el tratamiento sustitutivo, en pacientes con hipogammaglobulinemia menos severa es preciso hacer una evaluación de la producción de anticuerpos utilizando como criterio funcional la respuesta a las vacunaciones con antígenos de tipo proteico y polisacáridos[2]. Se ha propuesto un sistema de puntuación para la indicación del tratamiento en el cual se evalúa un escore analítico según niveles plasmáticos de inmunoglobulinas y alteración de la respuesta vacunal, junto con un escore clínico que incluye diversas manifestaciones tanto infecciosas como no infecciosas, así como criterios de afectación pulmonar crónica[3]. Según este sistema los datos analíticos tienen mayor peso que los clínicos, otorgando a las alteraciones inmunológicas un mayor peso a la hora indicar el tratamiento. Esta herramienta (pendiente por el momento de validación) se ha evaluado en pacientes con IDP y puede ayudar notablemente a la valoración de las hipogammaglobulinemias y a la indicación del tratamiento sustitutivo con IgPV.

En los pacientes con IDS se debe valorar la posibilidad de controlar la causa de la ID, con medidas como la interrupción de un tratamiento farmacológico o el tratamiento de una patología de base. En determinadas circunstancias el laboratorio de inmunología implicado en la evaluación de pacientes con hipogammaglobulinemia, puede tener una especial relevancia para el esclarecimiento de la causa de la misma, como ocurre en la detección de paraproteínas de cadenas ligeras libres no detectables en el proteinograma, o la detección de poblaciones clonales, no identificables en las extensiones estándar de sangre periférica. Como indica la EMA[1], un primer escalón en el abordaje de la hipogammaglobuli-

nemia es el tratamiento con antibióticos, tanto en pautas profilácticas como a demanda, para lo que disponemos de diversos antibióticos administrados tanto por vía oral como inhalada (macrólidos, sulfas, betalactámicos….). Recientemente el tratamiento profiláctico con azitromicina (250 mg/día, 3 días a la semana), ha demostrado, en un ensayo clínico a doble ciego, eficacia en la reducción de la frecuencia de exacerbaciones infecciosas en pacientes con IDP, sin incrementar la frecuencia de resistencias a antibióticos en la flora microbiana de los pacientes[4]. De este modo, la azitromicina en pautas profilácticas puede ser una ayuda útil en pacientes con inmunodeficiencias e infecciones de repetición. Un buen control de la clínica infecciosa puede evitarnos la necesidad de tratamiento con IgPV, por ello una evaluación secuencial del paciente con un algoritmo específico (Figura 1), puede ayudar a racionalizar el uso de IgPV en pacientes con hipogammaglobulinemia[5].

Uno de los aspectos que más condicionan el inicio del tratamiento, sin duda, es la perspectiva de mantenerlo de por vida dada la dificultad de valorar la producción de anticuerpos (Acs) durante el tratamiento sustitutivo. Sobre todo en IDS es conveniente monitorizar signos de recuperación, como la normalización de niveles de IgA o IgM, no contenidas en la IgPV. Una interesante alternativa es la vacunación con polisacárido de *Salmonella typhi* (TyphimVi®), una especificidad prácticamente ausente en los preparados de IgPV, lo que permite documentar la seroconversión tras la vacunación en pacientes tratados. Si se sospecha que el paciente ha superado la deficiencia de producción de Acs se puede interrumpir el tratamiento sustitutivo durante 3-6 meses y valorar la evolución y niveles de IgG. La recuperación de niveles normales de inmunoglobulinas en pacientes con hipogammaglobulinemia puede ser más habitual de lo que solemos considerar. En un estudio prospectivo en 120 pacientes con hipogammaglobulinemia primaria seguidos durante más de 10 años, más del 41% de los pacientes que presentaban clínica infecciosa, recuperaron niveles normales de IgG en una o más ocasiones a lo largo del periodo de observación. Varios fueron tratados con IgPV, de ellos 3 abandonaron el tratamiento, y uno de ellos recuperó espontáneamente el nivel de IgG por encima de 400 mg/dl[6]. Estos resultados indican que la hipogammaglobulinemia, frecuentemente, es una situación reversible de buen pronóstico, por lo que es crítico valorar minuciosamente la necesidad y alternativas de tratamiento.

En el tratamiento sustitutivo habitualmente recurrimos a la determinación de niveles valle (previos a la infusión) para guiar la dosificación. El nivel diana mínimo

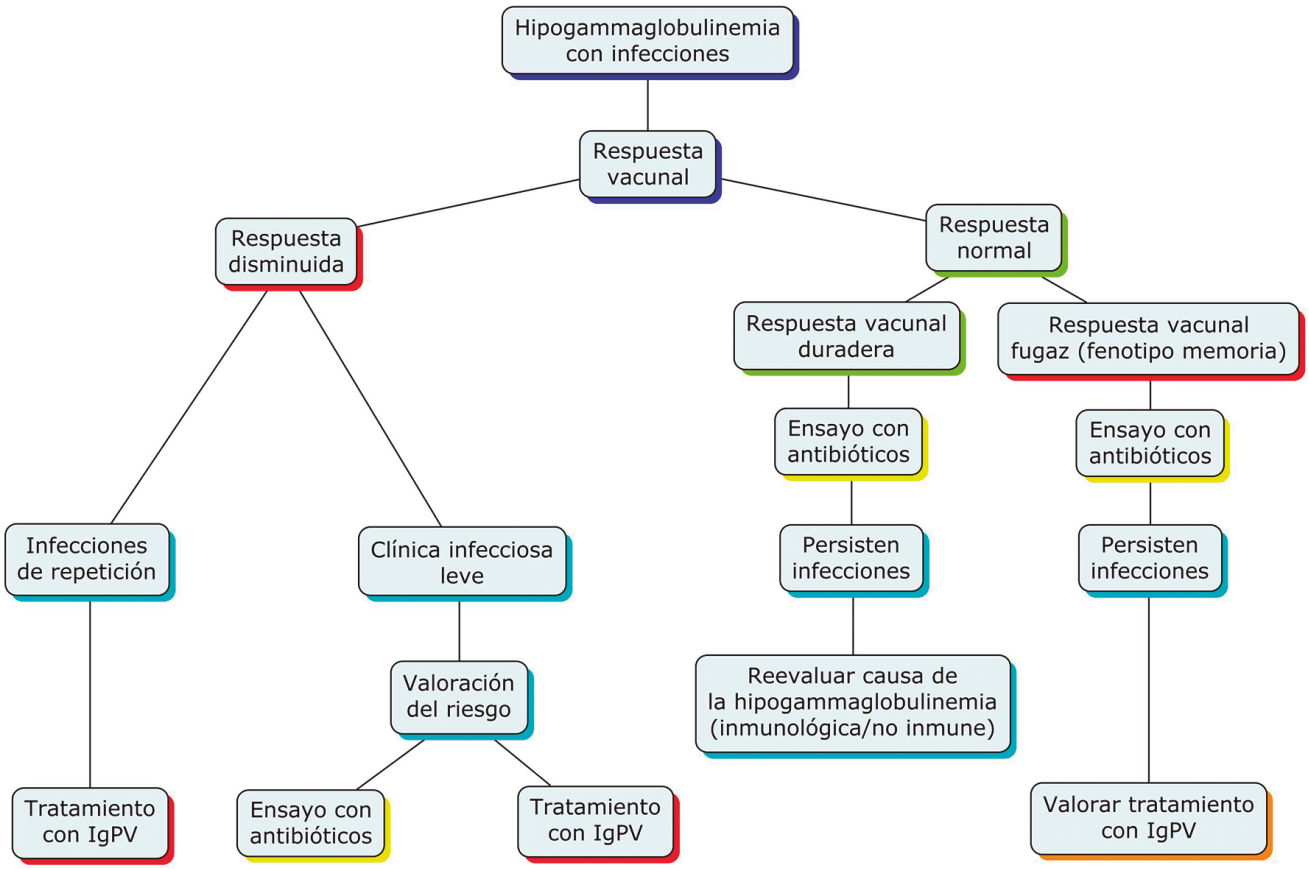


Figura 1. Algoritmo de valoración y tratamiento en pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones. Modificado de Referencia 5, con permiso de John Wiley & Sons, Inc.

recomendado por expertos es de unos 600 mg/dl, siendo la dosis mensual estándar de IgPV entre 400 y 800 mg/kg de peso. Sin embargo la experiencia clínica indica que existe una amplia variabilidad individual en las necesidades de tratamiento para conseguir un adecuado control clínico libre de infecciones, lo que se ha denominado *nivel biológico de IgG*. Existen evidencias de que el tratamiento es más eficaz cuando se utilizan dosis elevadas, por ejemplo pacientes con IDP que reciben mayores dosis de reposición muestran un deterioro en la función pulmonar más lento. En un metanálisis publicado en 2010 se comprobó que por cada 100 mg/dl adicional de nivel valle de IgG (equivalentes a un aumento de dosis de 100 mg/kg/mes), la incidencia de neumonía disminuye un 27%, de modo que pacientes con niveles valle de 1000 mg/dl mostraron 5 veces menos neumonías que los pacientes con 500 mg/dl[7]. Otro importante factor individual a tener en cuenta es el perfil clínico de los pacientes. En el tratamiento con IgPV los niveles alcanzados dependen de la producción endógena, de modo que pacientes con agammaglobulinemia ligada al X pueden necesitar mayores dosis que los pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV). Por otro lado lo que resulta más interesante es que la existencia de complicaciones como las bronquiectasias indica dosis mayores. Esto es especialmente relevante en pacientes con IDCV, cuya evolución está determinada de manera directa por complicaciones no infecciosas. Los pacientes con neumopatía intersticial linfoide (GLILD) y aquellos con un fenotipo clínico dominado por las citopenias, la enteropatía, la linfoproliferación o la aparición de cáncer, precisan dosis significativamente mayores que los pacientes sin este fenotipo complejo para conseguir un nivel valle de IgG adecuado[8], lo que resalta la importancia de realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes, vigilando la aparición de complicaciones.

Un aspecto que ha modificado sustancialmente el manejo del tratamiento de reposición con inmunoglobulinas es el uso de la vía subcutánea. Actualmente en España disponemos de dos preparados de inmunoglobulinas subcutáneas (IgSC) con características diferentes. Uno de ellos está formulado al 20% y suele administrarse en dos puntos de inyección una vez a la semana (Hizentra®, Behring). El otro tratamiento es una IgPV formulada al 10% que se administra en una sola sesión, generalmente con un punto de inyección, cada 3 ó 4 semanas, en volúmenes de tratamiento de hasta 500 ml (Hyqvia®, Takeda). En este caso la inyección de un gran volumen es posible gracias al pretratamiento con hialuronidasa humana recombinante. Las IgSC están pensadas para administrarse en el domicilio del paciente, habitualmente por el propio paciente, lo que generalmente supone una gran mejora en la calidad de vida al evitar la continua peregrinación al hospital. Por otro lado las IgSC han contribuido a descongestionar los hospitales de día, estructuras tremendamente sobrecargadas a causa de los tratamientos oncológicos, biológicos, etc. Se ha estimado que la administración domiciliaria por el paciente supone una reducción del gasto de entre un 10 y un 17%, al disminuir los costes indirectos (necesidades de personal sanitario, transportes, horas de trabajo perdidas, etc.)[9]. Desde el punto de vista farmacológico las IgSC muestran importantes ventajas, producen niveles valle de IgG más estables, evitando los grandes picos plasmáticos característicos de la vía intravenosa. Por otro lado muestran un perfil de tolerancia y seguridad mucho mejor que la vía intravenosa, permitiendo "rescatar" a pacientes con mala tolerancia o reacciones severas, pacientes con acceso venoso difícil, etc.

En conclusión es necesario racionalizar el tratamiento de reposición con IgPV, validando protocolos que mejoren la indicación y utilización de estos fármacos y sus alternativas como los antibióticos profilácticos. El tratamiento con IgPV en las IDP no es igual para todos los pacientes, debe adaptarse al perfil clínico del paciente (etiología, complicaciones, etc.), lograr el mejor control posible y sobre todo debe causar la menor incidencia en su calidad de vida, recurriendo a alternativas como la vía subcutánea.

REFERENCIAS

1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018). Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). *EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 5.*

2 Cunningham-Rundles, C. (2010). "How I treat common variable immune deficiency". *Blood* 116: 7-15.

3 Agarwal, S. y Cunningham-Rundles, C. (2013). "Treatment of hypogammaglobulinemia in adults: a scoring system to guide decisions on immunoglobulin replacement". *J Allergy Clin Immunol* 131: 1699-701.

4 Milito C., et al. (2019)." Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies". *J Allergy Clin Immunol* 144: 584-93.

5 Jolles, S., Chapel, H. y Litzman, J. (2017). "When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach". *Clin Exp Immunol* 188: 333-41.

6 Ameratunga, R., et al. (2019). "The Natural History of Untreated Primary Hypogammaglobulinemia in Adults: Implications for the Diagnosis and Treatment of Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID)". *Front Immunol* 10: 1541.

7 Orange, JS., et al. (2010). "Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies". *Clin Immunol* 137: 21-30.

8 Lucas, M., et al. (2010). "Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years". *J Allergy Clin Immunol* 125: 1354-60.

9 Perraudin C., et al. (2016). "Switching Patients to Home-Based Subcutaneous Immunoglobulin: an Economic Evaluation of an Interprofessional Drug Therapy Management Program". J Clin Immunol 36: 502–510.

Riesgo infeccioso en los tratamientos biológicos utilizados en enfermedades de base inmunológica

Daniela F. Ionescu[1], Luis Fernández[2]

[1]MIR4 Inmunología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

[2]MD, PhD, coordinador del Laboratorio de Inmunología y Genética Molecular, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Los nuevos tratamientos biológicos frente diversas citoquinas y sus receptores han supuesto una revolución en el manejo de numerosas enfermedades de base inmunológica. En comparación con los inmunosupresores clásicos, los efectos secundarios han disminuido, pero todavía no hay suficiente evidencia sobre el perfil de seguridad de estos fármacos [1,2]. Se ha descrito una mayor incidencia de infecciones en los pacientes en tratamiento con terapias biológicas, independientemente de la enfermedad subyacente [3]. No obstante, en la mayoría de los casos existe cierto grado de inmunodeficiencia por su enfermedad de base, a la cual se suma la terapia inmunosupresora. Todo esto hace que los tratamientos biológicos puedan predisponer a infecciones más graves o a la reactivación de infecciones latentes y oportunistas con impacto en la morbimortalidad.

¿Qué hacer antes de iniciar un tratamiento biológico?

Se debe realizar una historia clínica completa, con el objetivo de identificar factores de riesgo que predispongan a posibles complicaciones. Se debe solicitar cribado analítico general incluyendo hemograma, bioquímica general, serología virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), niveles de inmunoglobulinas, proteinograma, Mantoux y Booster (o recuerdo). También se realizará radiografía de tórax.

Principalmente en tratamiento con Rituximab, es obligado cuantificar niveles séricos de inmunoglobulinas, previo al tratamiento, así como en pacientes con infecciones graves o recurrentes. Se ha descrito un mayor riesgo de infecciones (más frecuentes en área ORL y pulmonares) en pacientes con disminución de IgG, tratamiento con glucocorticoides o edades avanzadas. Si en el estudio pre-tratamiento se detecta hipogammaglobulinemia se deben descartar inmunodeficiencias primarias como la inmunodeficiencia variable común o inmunodeficiencias secundarias. Aunque no se recomienda de forma rutinaria, resulta de gran interés realizar fenotipado de linfocitos B previo al tratamiento con Rituximab para evitar errores en el diagnóstico diferencial de una posible hipogammaglobulinemia postratamiento. [4]

En paciente con comorbilidades y tratamientos asociados o de zonas endémicas se debería particularizar el cribado pretratamiento.

También se recomienda vacuna antineumocócica y antigripal. Según la enfermedad de base y/o patologías asociadas, se debe valorar vacuna VHB, antimeningocócica y frente a *Haemophilus influenzae*. Deben evitarse las vacunas con gérmenes vivos atenuados.

Es necesario informar al paciente de los posibles eventos adversos, al menos de los más frecuentes, de los síntomas de alarma, así como reforzar la educación higiénico-dietética para minimizar los riesgos. [3]

Seguimiento de los pacientes tratados

Al inicio, se recomienda evaluaciones mensuales y posteriormente cada 1-4 meses. La frecuencia de los controles se establece en función de la enfermedad de base, comorbilidades asociadas y/o tratamientos concomitantes. Además de la vigilancia clínica, se hace seguimiento rutinario del hemograma para valorar la aparición de neutropenia o linfopenia, función renal, transaminasas por la citotoxicidad hepática, perfil lipídico, PCR y niveles de inmunoglobulinas. [3]

En las guías clínicas actuales no existen recomendaciones en cuanto al seguimiento de los parámetros inmunológicos como los LT CD4+, poblaciones linfocitarias T, B, NK, o respuesta vacunal, para la monitorización del riesgo infeccioso en pacientes con tratamiento biológico.

Riesgo de infecciones

Realizamos una breve revisión sobre el riesgo de adquirir infecciones en pacientes tratados con: inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), anticuerpos monoclonales anti CD20, anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6, antagonista recombinante del receptor de IL-1 y anticuerpos monoclonales anti IL-1.

1. Anti TNF

Resulta de gran interés saber a qué tipo de susceptibilidad infecciosa nos podemos enfrentar en el caso de los anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab).

El factor de necrosis tumoral alfa juega un papel importante en la formación de los granulomas, por ello los fármacos anti-TNF aumentan el riesgo de infecciones como tuberculosis, aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, toxoplasmosis, criptococosis y candidiasis. También aumentan el riesgo de infecciones por microorganismos intracelulares como *Listeria, Legionella, Nocardia,* y *Leishmania* , cuya evolución puede cursar con mayor gravedad.

Según las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología no se puede iniciar tratamiento con anti-TNF en las siguientes circunstancias: infecciones bacterianas activas, tuberculosis activa o tuberculosis latente no tratada, infección activa por herpes zoster, infecciones fúngicas invasivas activas, úlceras cutáneas infectadas no curadas, infección aguda con el VHB o el VHC, infección crónica por VHB no tratada o infección crónica por VHB o VHC con daño hepático significativo. [2,5]

La infección activa o latente por *Mycobacterium tuberculosis* se tiene que tratar antes de iniciar un tratamiento con anti-TNF [2,5,6]. Para la infección latente, la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis recomienda varias opciones de tratamiento: Isoniazida 5 mg/kg (300 mg máximo) al día durante 6 - 9 meses ó Rifampicina 10 mg/kg (máximo 600 mg) al día durante 4 meses ó la combinación de Isoniazida 5 mg/kg (máximo 300 mg) al día más Rifampicina 10 mg/kg (600 mg como máximo) al día durante 3 meses. El régimen de elección es la Isoniazida durante 6 - 9 meses. Pero se debe aplicar la pauta más adecuada en función de alergias, interacciones medicamentosas u otras circunstancias como la urgencia para la administración del fármaco anti-TNF. En el caso de pacientes infectados por el VIH o lesiones de tuberculosis inactiva en radiografía de tórax se recomienda Isoniazida 5 mg/kg (300 mg máximo) al día durante 9 meses. Junto con la Isoniazida se administra Piridoxina (Vitamina B6) 25 mg al día, por el riesgo de neuropatía periférica.

Ante el inicio de tratamientos biológicos se debe individualizar el riesgo infeccioso en función de la enfermedad de base, comorbilidades asociadas y tratamientos concomitantes

Se recomienda realizar cribado para el VHB (HBsAg, antiHBs y antiHBc) y VHC (anti-VHC) antes de iniciar tratamiento con anti-TNF. Todos los pacientes seronegativos para el VHB deben ser vacunados. En los casos con HBsAg positivo o anti-HBc positivo se debe determinar la carga viral (ADN-VHB). Si HBsAg o ADN-VHB son positivos, se recomienda comenzar tratamiento antiviral profiláctico (Por Ej., Tenofovir o Entecavir), al menos 1-2 semanas antes de iniciar la terapia biológica y mantenerse hasta 12 meses después de su suspensión. En los pacientes que presenten antígeno HBs negativo y anticuerpos HBc positivo, se recomienda determinar ADN-VHB y transaminasas antes y después de iniciar el anti-TNF, con una periodicidad de 3 meses. Si se objetiva una reactivación del VHB durante el tratamiento, se debe interrumpir temporalmente la administración del anti-TNF e iniciar terapia antiviral [7,8], aunque se han descrito casos con terapia concomitante antiviral y anti-TNF con buenos resultados [3]. Respecto a la hepatitis C, si se detectan anticuerpos anti-VHC positivos, se debe solicitar carga viral (ARN-VHC). En caso de positividad debe ser tratado, dada la amplia disponibilidad de terapia antiviral segura y efectiva [9].

Todavía no hay suficiente evidencia si existe mayor riesgo de reactivación de infecciones por CMV o herpes virus.

Se debe considerar la profilaxis con Cotrimoxazol (SMX/TMP) frente *Pneumocystis* en pacientes tratados con anti-TNF si reciben glucocorticoides a altas dosis u otra inmunosupresión intensiva. [10]

2. Anti CD-20

El tratamiento con anti-CD20 se asocia con un riesgo muy elevado de reactivación de VHB, recomendándose el cribado serológico y manejo del mismo de forma similar a terapia biológica con anti-TNF, salvo que en los casos de infección por VHB resuelta (HBsAg negativo y antiHBc positivo) se recomienda profilaxis antiviral antes del ini-

cio y hasta 18 meses después de suspender el anti-CD20. Finalizada la profilaxis antiviral, se recomienda monitorización con de ADN-VHB y transaminasas durante 1 año adicional [2,8].

En la literatura se han descrito casos aislados de infección grave por *Pneumocystis jirovecii*, meningitis criptocócica, colitis por citomegalovirus, leucoencefalopatía multifocal progresiva por reactivación de virus JC latente en pacientes tratados con Rituximab. [2, 11-15]. Son necesarios más estudios para concluir si este tratamiento aumenta el riesgo para estos microorganismos.

3. Anti IL-6

Anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6 (Tocilizumab) aumenta el riesgo de infecciones bacterianas agudas y reactivación de virus varicela zoster [2]. Se recomienda el cribado y el tratamiento de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento biológico, aunque actualmente no hay evidencia que demuestre un mayor riesgo [3].

4. Antagonista de IL-1R, Anti IL-1

Antagonista recombinante del receptor de IL-1 y anticuerpo monoclonal anti IL-1 (Anakinra y Canakinumab respectivamente) pueden aumentar el riesgo de infecciones agudas bacterianas. No hay evidencia sobre el aumento de infecciones oportunistas ni por *Mycobacterium tuberculosis,* aunque se recomienda el cribado y el tratamiento de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento biológico [2, 3].

Conclusión

Ante el inicio de tratamientos biológicos se debe individualizar el riesgo infeccioso en función de la enfermedad de base, comorbilidades asociadas y tratamientos concomitantes. Es particularmente importante descartar tuberculosis latente en todas ellas y el estado serológico de VHB con anti-TNF y Anti-CD20. Durante las complicaciones infecciosas se recomienda suspender transitoriamente el tratamiento biológico hasta control del proceso infeccioso.

REFERENCIAS

1 Bilal J, Berlinberg A, Riaz I B, Faridi W, Bhattacharjee S, Ortega G, Murad M.H, Wang Z, Prokop L.J, Alhifany A.A, Kwoh C.K Risk of Infections and Cancer in Patients With Rheumatologic Diseases Receiving Interleukin Inhibitors A Systematic Review and Meta-analysis JAMA Network Open. 2019;2(10): e1913102.

2 Enfoques clínicos de los grandes síndromes infecciosos, MªC. Fariñas-E.García Vázquez, A. Soriano, A.Gil Brusola, 5ª Ed. 2013 Ergon, Madrid.

3 J.G. Reino et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas Reumatol Clin. 2011;7(5):284–298.

4 Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality with Rituximab and Hypogammaglobulinemia. JAMA Network Open. 2018; 1(7):e184169.

5 Ko S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. Infect Dis Clin North Am. 2010 Jun;24(2):285-306

6 Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. Lancet Infect Dis. 2003; 3(3):148.

7 Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions Gastroenterology. 2017 May; 152(6): 1297–1309.

8 Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug; 67(2):370-398.

9 Lopetuso LR, Mocci G, Marzo M, D'Aversa F, Rapaccini GL, Guidi L, et al. Harmful Effects and Potential Benefits of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)-α on the Liver. Int J Mol Sci. 2018 Jul 27; 19 (8).

10 Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, Beukelman T, Patkar NM, Xie F, Saag KG, Herrinton LJ, Solomon DH, Lewis JD, Curtis JR Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the Safety Assessment of Biologic Therapy (SABER) study Ann Rheum Dis. 2014;73(11):1942. Epub 2013 Jul 13.

11 Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2008; 47(8):1256. Epub 2008 Jun 21.

12 Wingfield T, Jani M, Krutikov M, Mayer J, Uriel A, Marks J, Ustianowski AP. Cryptococcal meningitis in an HIV-negative patient with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Rheumatology (Oxford). 2011; 50(9):1725.

13 Vallet H, Houitte R, Azria A, Mariette X. Cytomegalovirus colitis and hypo-IgG after rituximab therapy for rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2011; 38(5):965.

14 Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood. 2009; 113(20):4834. Epub 2009 Mar 5.

15 Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60(11):3225.

Tocilizumab
(Roactemra® Roche-Farma)

Cavallo A. L., Fernández L. M

Laboratorio de Inmunología y Genética Molecular,
Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Nombre genérico	Tocilizumab
Nombre comercial	Roactemra
Laboratorio	Roche-Farma
Clase de anticuerpo	Inmunoglobulina humana de tipo IgG1 kappa
Diana	Receptores de IL-6
Efecto	Inhibición de la respuesta inmune ocasionada por aumento de IL-6
Indicación	Artritis reumatoide. Artritis idiopática juvenil. Arteritis de células gigantes. Síndrome de liberación de citoquinas.
Año de aprobación:	2009 (EMA) 2010 (FDA)
Año de aprobación:	2009 (EMA) 2010 (FDA)

El Tocilizumab (Roactemra® Roche-Farma) es una inmunoglobulina humanizada recombinante de tipo IgG1 kappa, dirigida contra los receptores de la interleuquina 6 (IL-6) tanto en su forma soluble como los receptores asociados a la membrana. El bloqueo de los receptores de IL-6 disminuye o inhibe la respuesta proinflamatoria de esta citoquina, mejorando enfermedades con sintomatología ocasionada por liberación excesiva de interleuquinas y una respuesta inflamatoria exagerada.

Fundamentos para el desarrollo de Tocilizumab

La IL-6 es una proteína de 26 kDa, compuesta por 212 aminoácidos. Se codifica en el cromosoma 7p21. Su estructura terciaria está formada por cuatro cadenas unidas por enlaces disulfuro. Su transcripción y liberación comienza con el reconocimiento de los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMP por sus siglas en inglés) y Patrones Moleculares Asociados a Daño (DAMP) debido a diferentes estímulos patogénicos como infecciones, traumatismos o quemaduras por parte de los neutrófilos, macrófagos, monocitos y fibroblastos. Dichos PAMP y DAMP activan los receptores Toll-like lo que lleva a un aumento de la producción de IL-1β, IL-6 y TNF-α. A su vez la IL-1β y TNF-α retroalimentan positivamente la producción de IL-6 mediante factores de transcripción.

Para efectuar su acción la IL-6 debe unirse a su receptor específico (IL-6R). El IL-6R es una proteína expresada en las células hepáticas, renales, biliares y leucocitos (señalización clásica). Existe un mecanismo que amplía mucho el espectro de acción de la IL6: el IL-6R es escindido por la metaloproteasa ADAMS-17 liberando así el receptor soluble de IL-6 (sIL-6R) que se une a su ligando IL-6. Este complejo se puede unir a gp130 presente en numerosas células. Esto inicia la señalización intracelular en células que, aunque no poseen el IL-6R de membrana, si expresan gp130. Es lo que llamamos transeñalización. La unión de IL-6 libre a su receptor de membrana (IL-6R) en las células dianas ocurre cuando la concentración de IL-6 excede la concentración de sIL-6R, esto es, cuando se han saturado todos los receptores solubles. [1]

La IL-6 tiene efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos. En las células diana, la IL-6 se une al IL-6R, creando el complejo IL-6/IL-6R. El complejo se une a la gp130 activando a JAK1 unida a la porción citoplásmica del gp130. Después de la autofosforilación, las JAK1 fosforilan a MAP y PI3 quinasas así como las vías STAT1 y STAT3. Esta última ocasiona el aumento en la síntesis del Supresor de Señalización de Citoquinas 3 (SOCS3 por sus siglas en inglés), conduciendo a un feedback negativo de control. [2] La activación del IL-6R tiene diferentes efectos según el órgano diana. En el hígado induce la secreción de reactantes de fase aguda como: la proteína C reactiva, amiloide sérico A, fibrinógeno, haptoglobina y α1-antiquimiotripsina y reduce la producción de albúmina, fibronectina y transferrina. [3] En médula ósea estimula a los megacariocitos ocasionando trombocitosis. En linfocitos T promueve la diferenciación de los linfocitos T CD4+ naïve a Th17, induce la diferenciación de los linfocitos T CD8+ de perfil citotóxico, inhibe de la diferenciación de las Tregs inducida por TGF-ß y aumenta la producción de anticuerpos por los linfocitos B e hipergammaglobulinemia. En tejidos sinoviales aumenta la acción de los osteoclastos, la quimiotaxis de neutrófilos, la angiogénesis y el depósito de colágeno. Y a nivel de tejidos periféricos, como el tejido muscular esquelético, se encarga de aumentar la sensibilidad a la insulina. [4]

Debido a su función proinflamatoria, se pensó que inhibir la IL-6 podía tener efectos terapéuticos en enfermedades reumáticas donde estuviera implicada la IL-6. Inicialmente se utilizó con un anticuerpo monoclonal anti-IL-6, pero no fue eficaz debido a que formaba inmunocomplejos de IL-6 de alto peso molecular, lo que impedía su aclaramiento renal y ocasionaba elevaciones masivas de IL-6 en el organismo. Posteriormente se planteó el bloqueo tanto de IL-6R como sIL-6R. Se desarrolló un anticuerpo humanizado recombinante monoclonal de subclase IgG1, de cadenas ligeras kappa contra el IL-6R y el sIL-6R llamado tocilizumab (TCZ). [5] (Figura 1)

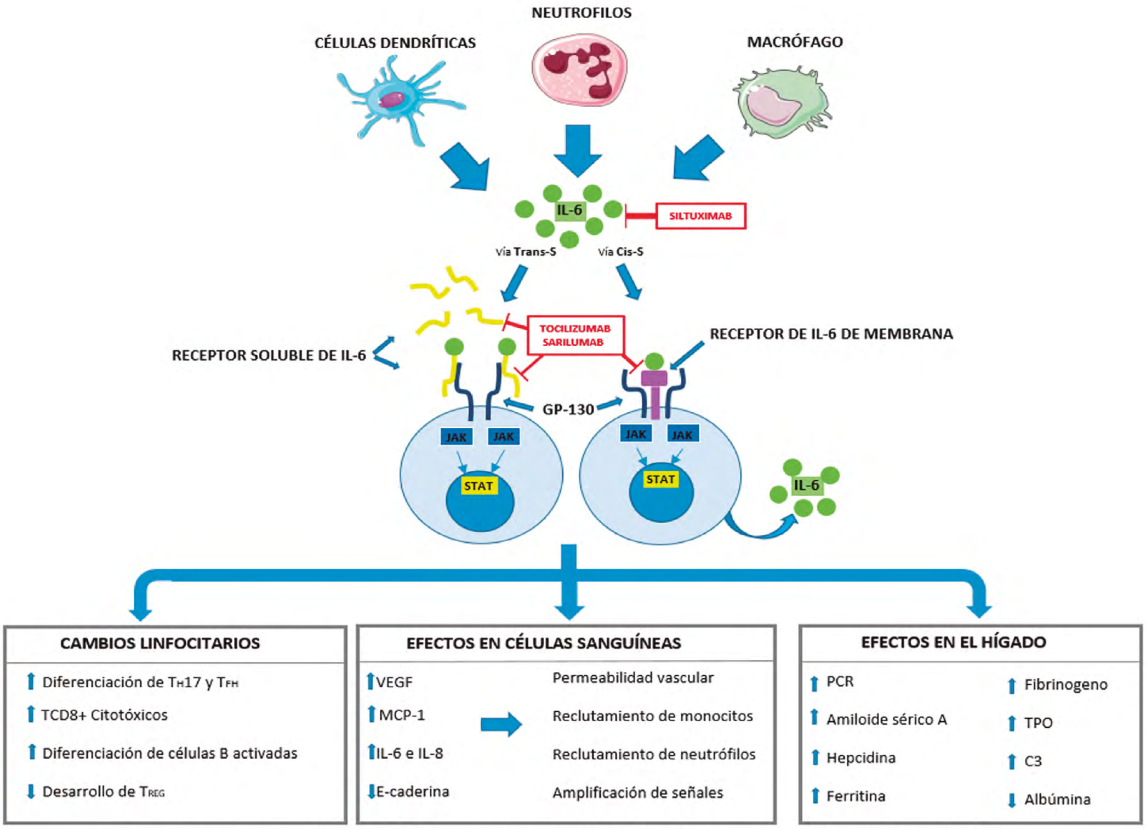


Figura 1. Esquema de señalización de la IL-6 y mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales anti IL-6 y anti IL-6R.

Indicaciones según ficha técnica

El TCZ puede ser utilizado en casos de arteritis de células gigantes, artritis reumatoide (AR) y artritis idiopática juvenil poliarticular y sistémica. Está indicado en casos desde moderados a graves, con respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular, medido radiológicamente y mejorar la función física, cuando se administra tanto solo como en combinación con metotrexato. [5]

Puede ser usado en niños mayores de 2 años y adultos para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal. Este síndrome puede ser inducido por diferentes terapias antineoplásicas como la del Receptor de Antígeno Quimérico de células T (CAR-T, por sus siglas en inglés). [1,6]

Tocilizumab y SARS-CoV2

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 también denominada COVID-19 (por su denominación en inglés coronavirus disease 2019) ha ocasionado una rápida pandemia con elevada mortalidad. [7]

El COVID-19 en la mayoría de los pacientes se manifiesta con fiebre, tos, mialgia y fatiga. La mayoría de los casos con un curso leve. Sin embargo, un 25% de los pacientes pueden padecer de complicaciones severas, siendo lo más característico el síndrome de distrés respiratorio con fallo respiratorio y daño multiorgánico con alto índice de mortalidad. Se produce una neumonía bilateral debida a una respuesta inmune aberrante, tanto innata como adquirida, a nivel local, que ocasiona una tormenta de citocinas o SLC, particularmente de IL-6. Hay una lesión alveolar difusa que incluye edema e infiltrados inflamatorios por linfocitos y células plasmáticas con imagen en vidrio deslustrado. Estos cambios impiden el intercambio gaseoso ocasionando fallo respiratorio y la muerte del paciente en caso de no ser tratado a tiempo. [8]

El uso de TCZ en COVID-19 formalmente no se encuentra en su ficha técnica, sin embargo se ha usado ampliamente en los casos complicados para frenar el SLC. Su uso se reserva para pacientes que cumplan criterios de infección severa: disnea, taquipnea >30 rpm, saturación de oxígeno <93%, necesidad de ventilación mecánica y niveles de IL-6 20 pg/ml. En muchos hospitales el criterio de inicio de tratamiento es IL-6 > 40 pg/ml o Dimero D > 1500 ng/mL. En COVID-19 el TCZ se pauta en una única dosis de 4-8 mg/kg y en casos severos se pueden repetir a las 12 horas. Su uso produce un rápido cese de la fiebre, mejoría del cuadro respiratorio y de los marcadores biológicos y una disminución de la estancia hospitalaria. [8,9]

Perfil farmacológico y toxicidad

La agencia reguladora de medicamentos ha establecido criterios estructurales, inmunoquímicos, fisicoquímicos y biológicos que se deben cumplir por cada cambio de lote de producción, ya que en caso contrario, o bien por el cambio de proveedores, se podría ocasionar pérdida de eficacia, seguridad o del perfil inmunológico. El TCZ puede usarse por vía intravenosa o subcutánea. Ha demostrado el bloqueo efectivo, sin diferencia de afinidad, tanto de IL-6R como de sIL6-R, con muy buena tolerancia a dosis mensuales. Su efecto es dosis-dependiente. Desplaza la IL-6 previamente unida a sus receptores, lo que paradójicamente aumenta los niveles de IL-6 libre en plasma post-tratamiento. El TCZ no inhibe a las moléculas TNF-α, INF-1β, IL-2 o IL-15. Tiene efecto anti-inflamatorio local y sistémico. Normaliza la inflamación y la destrucción ósea causada por los osteoclastos. No afecta a la respuesta inmune dependientes de linfocitos T. Tiene escasa o nula citotoxicidad dependiente del complemento y tampoco produce toxicidad mediada por anticuerpos. El uso de TCZ como cualquier otro derivado biológico aumenta el riesgo de infecciones. Puede producir aumento de peso y dislipemia. Se ha visto neutropenia por probable secuestro periférico o granulopoyesis incom-

pleta. Se debe valorar la farmacocinética de los tratamientos concomitantes del paciente debido a que aumenta la función de la enzima citocromo P450, produciendo aumento de las transaminasas. Por ser una inmunoglobulina de tipo IgG puede atravesar la barrera feto-placentaria y excretarse en la leche materna. A pesar de que no se han encontrado efectos teratogénicos, se recomienda evitar su uso durante el embarazo y lactancia. [5,10]

Eficacia del tocilizumab

El TCZ se ha convertido en un fármaco biológico de gran importancia para enfermedades autoinmunes reumáticas como la AR, la artritis idiopática juvenil, la arteritis de células gigantes (ACG), la enfermedad de Castleman y el síndrome de liberación de citoquinas.

Entre las patologías mejor estudiadas sobre la eficacia del TCZ tenemos la AR. Esta enfermedad crónica suele ser tratada con metotrexato e inhibidores de TNF-α (infliximab), sin embargo múltiples estudios han demostrado una mayor eficacia del TCZ en monoterapia, con poca diferencia con el tratamiento combinadso con metotrexato. El efecto más importante es la disminución de la progresión de la degeneración ósea, el edema articular y el mantenimiento del efecto terapéutico durante años.

En la ACG la actividad de la enfermedad es directamente proporcional a los niveles de IL-6. Diversos estudios valoraron la eficacia de la respuesta de TCZ con respecto a glucocorticoides, en monoterapia o en combinación, todos concluyendo que el tratamiento con TCZ de 6 meses a un año logró remisión completa de la patología, en comparación con el tratamiento con corticoides. [1,11]

En conclusión, gracias al conocimiento de la fisiología de la IL-6 y su implicación en la patogenia de distintas enfermedades, se ha desarrollado TCZ, un anticuerpo monoclonal capaz de unirse y bloquear los receptores de IL-6 disminuyendo la función de la IL-6 en todo el organismo. Ha demostrado ser más eficaz que el metotrexato en las lesiones crónicas degenerativas por la artritis reumatoide. También se ha visto su eficacia en la mejoría de los pacientes afectos de COVID-19 con reducción de la estancia hospitalaria y la mortalidad en infecciones severas. Posiblemente en un futuro el TCZ pueda aumentar sus indicaciones terapéuticas en enfermedades de patogenia autoinmune o inflamatoria.

REFERENCIAS

1 KISHIMOTO, T. IL-6: from its discovery to clinical applications In-text: (Kishimoto, 2010) Your Bibliography: Kishimoto, T., 2010. IL-6: from its discovery to clinical applications. International Immunology, 22(5), pp.347-352.

2 Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2014;6(10):a016295-a016295.

3 Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. Journal of Hepatology. 2016;64(6):1403-1415.

4 Timper K, Denson J, Steculorum S, Heilinger C, Engström-Ruud L, Wunderlich C et al. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans -Signaling. Cell Reports. 2017;19(2):267-280.

5 Sheppard M, Laskou F, Stapleton P, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). Human Vaccines &Immunotherapeutics. 2017;13(9):1972-1988.

6 Moore J, June C. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020;368(6490):473-474.

7. World Health Organization [Internet]. Who.int. 2020 [cited 7 June 2020]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200606-covid-19-sitrep-138.pdf?sfvrsn=c8abfb17_4

8 Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. Journal of Translational Medicine. 2020;18(1).

9 Zhang C, Wu Z, Li J, Zhao H, Wang G. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;55(5):105954.

10 Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Tocilizumab. [Updated 2020 Apr 20]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500589/

11 Burmester G. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020 [cited 7 May 2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-biologic-agents-and-kinase-inhibitors-in-the-rheumatic-diseases

La sensibilidad en tiempos del COVID

Carmen Martín

Facultativo Especialista
Inmunólogo Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León
Valladolid

Hace apenas tres meses escribía aquí mismo que todo cambiaba muy deprisa, no teníamos ni idea entonces de lo que era la velocidad. A finales de diciembre nos contaron que había una neumonía nueva en China, un mes después teníamos el primer caso en España y en 40 días más la OMS declaraba que se trataba de una pandemia. En poco más de tres meses todos manejamos los síntomas, las PCRs y los test rápidos de COVID-19. Hasta en la cola de los supermercados –que ahora da para bastante- se habla de sensibilidad, especificidad y anticuerpos.

A día de hoy (27 de mayo), hay 5.6 millones de casos acumulados confirmados en el mundo[1]. Únicamente las pruebas moleculares –la famosa PCR- se admiten como método por la OMS para identificar los casos infecciosos. Las pruebas serológicas, rápidas o no, son útiles para la vigilancia epidemiológica y el estudio de seroprevalencia, pero no para identificar casos activos[2].

Hay cerca de 60 tests moleculares registrados en el proyecto colaborativo del FIND (3, Foundation for Innovative New Diagnostics), un centro que colabora con la OMS para potenciar el diagnóstico de laboratorio reforzando la evidencia disponible con respecto a diferentes pruebas. Estas pruebas se realizan siempre sobre alguna secreción respiratoria. Lo que se busca es el material genético del virus, la información que utiliza para copiarse y expandirse. La especificidad es casi total, mientras que la sensibilidad en un número no despreciable de kits estaría por debajo del 80%, incluso en cifras por debajo del 50%. Este es uno de los problemas de la PCR, es posible que no detecte a todos los infectados, pero si es positiva, no hay dudas de que se trata de COVID19.

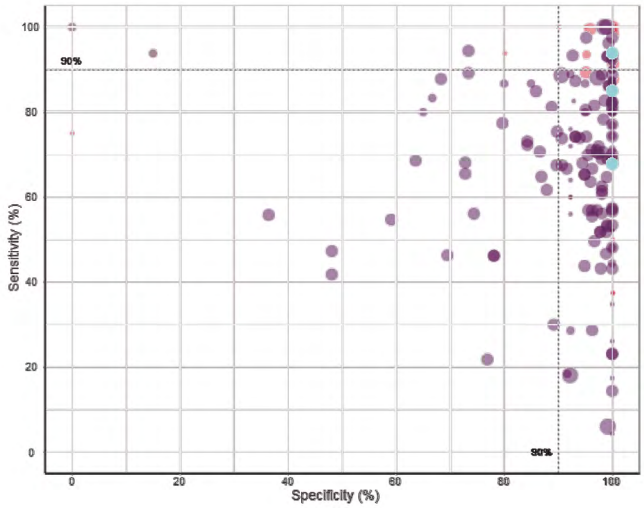


Figura 1. Sensibilidad y especificidad de los métodos de detección para SARS-CoV-2 (modificado de https://finddx.shinyapps.io/COVID19DxData/) (rojo: PCR; azul: antígenos; morado: anticuerpos).

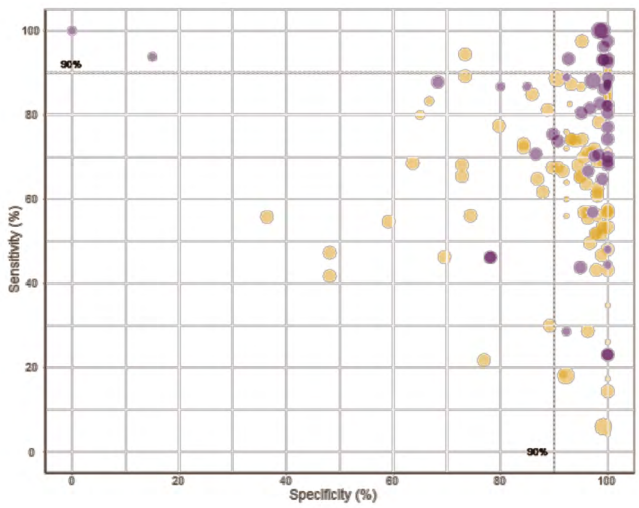


Figura 2. Sensibilidad y especificidad de los métodos de detección de anticuerpos para SARS-CoV-2 (modificado de https://finddx.shinyapps.io/COVID19DxData/) test de anticuerpos (amarillo: rápidos; morado: convencionales).

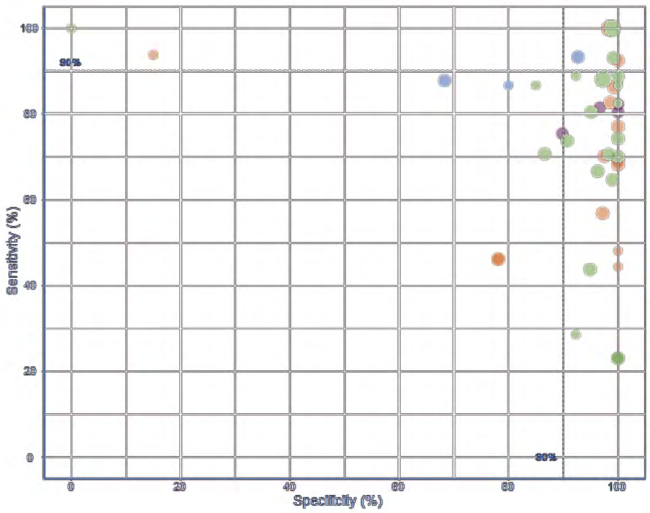


Figura 3. Sensibilidad y especificidad de los métodos de detección de anticuerpos para SARS-CoV-2 (modificado de https://finddx.shinyapps.io/COVID19DxData/) (verde IgG; naranja IgM; azul IgA; morado IgG+M).

También hay otros tests que se realizan en secreciones respiratorias, pero han tenido menos calado, son los test de antígeno, que detectan, para que nos entendamos, trozos de virus. El FIND tiene información de menos de 10, todos ellos tipo test rápido. Son bastante específicos, pero menos en general que la PCR y con una sensibilidad aún más variable como se puede ver en la figura 1, lo que explica seguramente que no sean demasiado empleados.

Si echamos un vistazo a los test de anticuerpos globalmente (Figura 2), salta a la vista que son los más numerosos, acercándose a 100 los registrados y que hay bastante variabilidad. La gran mayoría se realiza en sangre, plasma o suero. Si nos fijamos en los test rápidos lo que se gana en tiempo parece perderse en sensibilidad y especificidad. La sensibilidad aumenta al detectar junto a la IgG, la IgA o IgM, pero la interpretación se complica, La sensibilidad solo con IgA es baja y solo con IgM, muy variable (Figura 3). La especificidad de los test de anticuerpos, salvo excepciones puntuales está por encima del 90% tanto en IgG como en IgM.

Vamos a imaginar que tuviéramos una ciudad con cien mil habitantes, como Santiago de Compostela, por ejemplo. Imaginemos también, que de alguna manera infalible los hemos contado y un día concreto, hoy mismo, hay 7000 casos activos en la ciudad, asintomáticos incluidos y que estos asintomáticos son 1 de cada 5 y además, los que tienen síntomas, los tienen solamente después de la primera semana y los mantienen 5 semanas más. Esto quiere decir que en un momento dado, solo 5/6 del total de sintomáticos (80%) tendrán sintomatología manifiesta.

- Si hacemos PCR a los que presentan síntomas, que son 5/6 del 80%, o lo que es lo mismo, 66,67% del total de infectados (4667 casos) y además, añadimos un 0.8% con síntomas compatibles pero no infectados, con una sensibilidad en torno al 99% y una especificidad del 99% también, detectaríamos 4625 infectados dejando 42 sin diagnosticar y se darían 9 no infectados como positivos.
- Si hacemos una prueba de anticuerpos a los que presentan síntomas, que son 5467, (tenemos un 4667 de casos activos con síntomas más 800 con síntomas compatibles, como en el caso anterior), con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 94%, detectaremos 4125 casos, con lo que 542 quedan sin diagnosticar y 43 no infectados se darían erróneamente como positivos.
- Otro escenario distinto es que queramos ver la seroprevalencia. Si hacemos una prueba de anticuerpos, igual a la anterior, a 10000 habitantes al azar, cabría esperar 700 infectados en principio, de los que detectaremos 619, pero también 505 falsos positivos, así que inferiríamos que el 11.23% de la población tiene anticuerpos. Si el test tuviera una sensibilidad del 85% y una especificidad del 92%, concluiríamos una seroprevalencia del 13.35% (con 740 falsos positivos).

Este ejemplo es bastante más simple que la realidad, en la que además hay que contar con los diferentes tiempos de seroconversión de la IgG, de la IgA y de la IgM, entre otros factores. El escenario es complejo, unas pocas décimas de sensibilidad o especificidad pueden traducirse con mucha facilidad en cientos de casos confirmados de más o de menos, con todo lo que eso conlleva para las vidas de esas personas, de sus familias y contactos y de la sociedad en su conjunto. Ahora más que en cualquier otro momento debemos ser conscientes de la gran responsabilidad que conlleva la ejecución, validación y control de las pruebas de laboratorio y del gran riesgo que supone obviarlos para ¿ganar? algo de tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1 COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University.

2 Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19 Interim guidance 21 March, WHO.

3 https://www.finddx.org/at-a-glance/

Reseña de la 4ª edición del título de experto en inmunología e inmunoterapia en cáncer

La Universidad Francisco de Vitoria organiza cada año académico un curso de Experto en Inmunología e Inmunoterapia del Cáncer avalado por la SEI.

Este pasado curso, en su cuarta edición se ofrecieron cuatro becas para profesionales vinculados con la inmunología: una patrocinada por la SEI y que se otorgó a Carmen Álvarez y otras tres asignadas por los organizadoresa Ana López Herradón, Héctor Terán y Mª Teresa Martínez de Saavedra.

A juicio de todos, esta colaboración ha sido muy productiva y por consiguiente en futuras ediciones tenemos la intención de que más miembros de la comunidad SEI se puedan beneficiar de estas becas.

Las cuatro personas becadas de este año nos cuentan en este reportaje su experiencia, la cual esperemos os motive para seguir profundizando en vuestra formación de postgrado en el ámbito de la inmuno-oncología.

Os dejamos con su testimonio y os esperamos en ediciones venideras.

Rafael Sirera en representación del Comité Organizador.

Ana López

Grupo Español de Terapias Inmunobiológicas en Cáncer (GÉTICA)

Recuerdo cuando me comunicaron que había sido becada y que sería alumna de la 4ª Edición del Título de Experto en Inmunología e Inmunoterapia del Cáncer. No cabía en mí de lo contenta que me puse. ¡Fue como si me dijeran que había ganado un premio! Y es que aún mantengo intactas las ganas de seguir aprendiendo y de seguir formándome; creo que sólo así nos creceremos como profesionales y contribuiremos en ofrecer el mejor cuidado para el paciente, especialmente el oncológico. Sin embargo, como Investigadora con algunos años ya de experiencia, nunca ha sido fácil acceder al conocimiento y a la formación. Por eso, contar con una oportunidad como ésta que me ha permitido seguir estudiando, ha sido efectivamente un premio importante.

Desde principios del año 2019 formo parte del Grupo de Comunicación de GÉTICA. Tanto yo como mis compañeros promovemos la divulgación de nuevos avances en Inmunoterapia del Cáncer a través de las RRSS. Participar en esta 4ª Edición ha resultado clave para actualizarme en los conceptos más moleculares de la Inmunología (estaban un poco olvidados en algún cajón de mi cabeza). Esta primera parte del curso es algo así como la llave que abre después la puerta a comprender cómo actúan los diferentes algoritmos terapéuticos ofrecidos por práctica clínica habitual o por ensayo al paciente oncológico. Las clases han sido charlas magistrales impartidas por oncólogos e investigadores referentes a nivel nacional. La organización y los coordinadores hacen del Título, un curso familiar y accesible, totalmente orientado a que el alumno aprenda. Y desde luego que se aprende, mucho, con esfuerzo y dedicación, pero es que el nivel y la calidad del contenido así lo merecen.

Han sido algunos fines de semana de ir a la carrera entre Madrid y Valencia, de preparar trabajos, presentaciones y de estudiar para los exámenes, pero con tanta ilusión que he disfrutado y aprovechado al máximo esta experiencia. Esta oportunidad no ha sido únicamente una formación importante para mi carrera profesional, sino que consolida el recuerdo de por qué hacemos lo que hacemos y de por qué debemos esforzarnos cada día en ser mejores. Aún queda mucho por hacer y ofrecer al paciente oncológico, pero estamos en el camino.

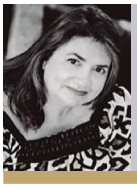
Descanso entre sesiones y momento para interactuar entre alumnos y profesores (foto de la organización).

Mª Teresa Martínez de Saavedra

Unidad de Inmunología,
Hospital Insular de Gran Canaria

Tengo que reconocer que he asistido a la 4ª edición del título de "Experto en Inmunología e Inmunoterapia del cáncer" por contagio y con prisas. A diferencia de otros compañeros, mi actividad profesional actual se encuentra bastante alejada de cualquier cuestión asociada al cáncer ya que gira entorno al trasplante pero, gracias al entusiasmo de un oncólogo de mi hospital con muchas ganas de abrir camino, me animé y busqué información para poder actualizarme. En la página de la SEI vi este curso de experto y empecé a cuadrar horarios y guardias con mis compañeras, búsqueda de vuelos, matrícula de última hora… Un estrés. Además, mi día a día no me deja mucho tiempo libre y, confieso, que me resultaba abrumador empezar en algo tan nuevo y que implicaba tanto esfuerzo. Pero aquí estoy y muy contenta de haberlo hecho.

Teniendo en cuenta mis circunstancias personales, me gustaría hacer hincapié en el formato semipresencial del curso. Ha sido precisamente esto lo que me animó a embarcarme en esta aventura. La parte online lo hace accesible ya que, evidentemente, te permite adaptar tus huecos en casa y además, una vez al mes, tienes contacto con profesionales de primera línea, de inmunología, de investigación básica y de clínica, con mucho interés por saber, creando un ambiente cómodo para hacernos participar, y compañeros de todas las áreas. Realmente enriquecedor. Con esto, me gustaría contagiar a todos aquellos que tienen tiempo y a los que no lo tienen, con ganas aprender para que se animen a participar, a compartir ideas. Hay mucho por hacer.



Carmen Álvarez

Grupo de Oncología Médica y Nanovacunas (IDIVAL, Santander)

El poder haber asistido a la cuarta Edición del Título de Experto en Inmunología e Inmunoterapia del Cáncer siendo becada por la SEI ha sido una gran suerte, ya que el grupo que dirijo tiene experiencia en inmunología básica y aplicada en cáncer, pero no en inmunología clínica. Por lo que haber podido descubrir los razonamientos clínicos de las inmunoterapias y haber compartido en los grupos de trabajo la forma de pensar de los facultativos clínicos, con una visión en Inmunología más básica, ha sido muy formativo.

Los fines de semana de Santander a Valencia, preparar los casos clínicos y las presentaciones, preparar los trabajos, estudiar y hacer los exámenes online me han llevado a mi etapa universitaria, valorando lo importante de aprovechar al máximo esta formación.

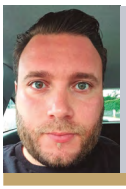
Los aspectos más relevantes que me gustaría destacar del curso son varios. Primero, charlas magistrales de expertos en investigación en cáncer y facultativos clínicos en distintas áreas de oncología y oncohematología. Segundo, una estructura del curso que implicaba revisión de los últimos hallazgos por los expertos con debate de los puntos más controvertidos y exposición de casos clínicos por parte de los alumnos, que permitía tener una visión integrada de cada tema y nos permitía a los alumnos una alta participación. Tercero, la accesibilidad de los investigadores y clínicos a todos los alumnos en los descansos permitía compartir ideas y poder solucionar dudas. Cuarto, las prácticas del curso fueron el colofón de todo el curso, donde pudimos disfrutar en grupos de una revisión de todas las técnicas en diagnóstico de tumores y además, participar activamente en ellas. Quinto, ambiente muy cercano entre alumnos y profesores que invitaba a compartir ideas.

No solo he podido comprender mejor las dos áreas en las que actualmente nuestro grupo investiga como melanoma y cáncer de vejiga, sino que he podido actualizar mi formación en el diagnóstico y tratamiento de tumores con distintas inmunoterapias.

Creo que viniendo del área de la inmunología básica en inmunoterapias es fundamental comprender cómo los investigadores clínicos plantean los tratamientos de inmunoterapia y sus razonamientos, para ahora poder diseñar experimentos con una visión muy diferente. Esa dualidad entre investigación básica y clínica en inmunoterapias del cáncer es lo que hacen de este curso excelente. Pero, además, entender la inmunoterapia del cáncer implica fomentar una visión holística de los modelos experimentales en cáncer y de los tratamientos clínicos oncoimunológicos, algo que este curso, desde mi punto de vista, lo ha logrado.

Descanso entre sesiones y momento para interactuar entre alumnos y profesores (foto de Rafael Sirera).

Pedro Berraondo impartiendo su clase magistral como clausura de la 4ª edición del título (foto de Rafael Sirera).



Héctor Terán

Grupo de Oncología Médica y Nanovacunas (IDIVAL, Santander)

He sido alumno de la 4ª edición del título de "Experto en Inmunología e Inmunoterapia del cáncer", al que he asistido como investigador básico con el fin de aprender desde la perspectiva más clínica y ampliar mis conocimientos sobre aspectos de la inmunología tumoral, conocer los componentes del sistema inmune involucrados en la respuesta inmune antitumoral y su modo de acción, comprender las bases de las terapias inmunes antitumorales, entender los mecanismos de escape del tumor al control inmunológico y el valor que tiene en este sentido el microentorno tumoral, analizar los diferentes mecanismos de resistencias primarias y secundarias a los tratamientos con bloqueantes de los checkpoints inmunológicos, integrar los conocimientos para poder valorar los resultados derivados de la aplicación de las inmunoterapias en oncología y aplicar los conocimientos adquiridos en la justificación de las bases biológicas de los tratamientos combinados en inmunoterapia.

Además de unos excelentes ponentes en los distintos módulos, los cuales nos expusieron de una forma brillante su especialidad, me gustaría poner en valor la sesión de prácticas que realizamos en el Hospital General Universitario de Valencia. Si bien las prácticas del curso son voluntarias, bajo mi punto de vista son totalmente recomendables ya que puedes aprender cómo se realizan diferentes técnicas que hacen otros servicios ya que en un laboratorio básico no podemos realizar todas ellas. El corte y tinción de muestras tisulares y de sangre periférica es un buen ejemplo de ello, así como la valoración de esas tinciones.

Además de la jornada meramente práctica fue muy interesante poder intercambiar opiniones sobre los experimentos o las diferentes formas de actuar, así como poder ver las excelentes instalaciones y equipos que tienen a su disposición.

Por todo ello, recomiendo a futuras generaciones de alumnos que se matriculen en el curso sin lugar a dudas ya que van a poder tanto ampliar sus conocimientos como entender la forma de actuar de la parte clínica y viceversa.

Cena de clausura donde se puede ver a tres becados, Carmen Álvarez, Héctor Terán y Mª Teresa Martínez de Saavedra compartiendo mesa con los organizadores (foto de Rafael Sirera).

ENTIDAD ORGANIZADORA

Universidad Francisco de Vitoria

DIRECTORES

Alfonso Berrocal
Eloísa Jantus

COMITÉ CIENTÍFICO

Módulos I y II: Rafael Sirera
Módulos III y IV: Carlos Camps

MODALIDAD: *Online* y presencial

Clases presenciales: frecuencia mensual
Viernes: 16:00-20:00
Sábado: 8:30-14:00

SEDE (clases presenciales)

Colegio Oficial de Médicos de Valencia
Avda. de la Plata, 34 - Valencia

DIRIGIDO A

Especialistas en ciencias de la salud (oncólogos, hematólogos, farmacéuticos, patólogos, inmunólogos y biólogos)
Ámbito nacional (sede: Valencia)
Máximo 40 alumnos

INICIO

Noviembre de 2019

MATRÍCULA

2.500€
Incluye material bibliográfico, acceso a plataforma *online, coffee-breaks,* prácticas de laboratorio (optativas)
En caso de requerir estancia/alojamiento, se deberá contactar con la organización

Para inscribirse visite la web: **www.tituloexpertoinmunologiacancer.es**

Universidad Francisco de Vitoria
Ctra. Pozuelo-Majadahonda, km 1,800
28223 Pozuelo de Alarcón Madrid

Posgrado, Consultoría e Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud
917091400 Ext. 1663
Correo: laura.herrero@ufv.es

Universidad Francisco de Vitoria UFV Madrid

HgU Fi FUNDACIÓ INVESTIGACIÓ HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA

Con la colaboración de: **MOCAM**

Avalado por:

Con el aval científico de

aseica · eco · GECP lung cancer research · GEM Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma · SEI Sociedad Española de Inmunología

Colaboradores:

Bristol-Myers Squibb · Roche · Lilly · NOVARTIS · Pfizer · MERCK · MSD

Para más información escribir a: **laura.herrero@ufv.es** indicando en su carta de interés que se es miembro de la SEI y con copia a Rafael Sirera (**rsirera@btc.upv.es**).

Muchas sombras y pocas luces en el doctorado en ciencias biomédicas

Rafael Sirera
Catedrático de Biología Celular, Universitat Politècnica de València

¿Qué significa, o debería suponer, el doctorado?

Hacer el doctorado en algún área de conocimiento es una cosa muy seria. Posiblemente es el primer trabajo al que se enfrentan los egresados de las universidades, aunque durante ese periodo aún se les considere estudiantes, pues de hecho están en formación y deben estar inscritos en algún programa de doctorado de alguna universidad.

Durante un tiempo variable, el doctorando desarrolla con dedicación completa y en cuerpo y alma, un trabajo científico original, técnico y creativo. Supone vivir unos años apasionantes realizando lo que de verdad te gusta y para lo que tanto te has esforzado durante la carrera, un trabajo de investigación que además ha de despertar la chispa e ilusionar al futuro científico. Bien orientados, bajo el cuidado del supervisor, a ser posible mentor, van a enfrentarse a uno de los retos más importantes de su vida académica, a descubrir cómo hacerse sus propias preguntas correctamente y poder lidiar con todo tipo de desafíos para poder responderlas, en definitiva serán los encargados de llevar a cabo una investigación basada en el método científico y caracterizada por un conocimiento profundo del problema que se quiere abordar y métodos rigurosos para llegar a las conclusiones correctas.

Completar una tesis representa una mayoría de edad no solo científica y técnica, sino también educativa y personal. Así pues, el doctorado marca el final de la educación formal y la transición a una nueva fase en la vida profesional. El resultado es la culminación de un camino cargado de obstáculos pero acompañado de hechos personales únicos y muy significativos, pues es una etapa de maduración emocional y además, durante ese periodo vamos a encontramos con nuevos amigos y colegas que tal vez nos acompañarán el resto de nuestras vidas.

El doctorado debe ser un hito intelectual, la redacción de una pequeña y valiosa pieza de ciencia que aporte mucho más que sólo un mero ladrillo en el conocimiento. En definitiva uno de los momentos más preciados de la vida de un graduado que le van a permitir alcanzar, merecidamente, el rango más alto de cualquier titulación académica. De hecho, estoy seguro que aquellos que alcanzan el doctorado sienten una sensación de logro y orgullo muy superior a la que sintieron al conseguir el titulo de grado o de máster.

Para hacer el doctorado, ¿qué es necesario?, ¿cuál es el programa formativo?, ¿cuánto dura y qué requisitos tiene?

Según la normativa general desarrollada en el Real decreto RD99/2011 para el acceso a un programa oficial de doctorado es necesario estar en posesión de un título oficial español de grado, o equivalente, y de máster universitario. Aunque la normativa también permite acceder al doctorado sin necesidad de realizar un máster a los licenciados, ingenieros y a los titulados con dos años superados en programas de formación sanitaria especializada en ciencias de la salud y a los solicitantes con otro título español de doctor.

Durante los primeros años, además el estudiante debe superar cursos multidisciplinares que las escuelas de doctorado ofrecen con el fin de dotar a los futuros doctores de una formación transversal. Asimismo, la comisión académica de un determinado programa de doctorado, si considera que el título de base que dio acceso al doctorado está algo alejado de la disciplina, podría exigir que el aspirante a doctor cursara algunas asignaturas de sus másteres para dotarlos de los conocimientos y habilidades necesarios para el correcto desarrollo en el programa de doctorado.

Estrictamente hablando, se entiende por doctorado el tercer ciclo de estudios universitarios oficiales, conducente a la adquisición de las competencias y habilidades relacionadas con la investigación científica de calidad. Hasta la regulación del RD99/2011, una tesis doctoral en el ámbito de las ciencias de la vida o de la salud podía extenderse de 4 a 8 años.

Tabla 1. Duración en años de los doctorados en USA.

periodo	disciplina		
	biocencias	física	química
1973–1982	6,3	6,6	5,8
1993–2002	7,7	7,4	6,7

Tras el RD99/2011 en España se fija un plazo de 3 años para las realización de una tesis con dedicación a tiempo completo. En el caso que el doctorando hubiera solicitado a la comisión académica realizarla a tiempo parcial se fija en 5 años el tiempo máximo de ejecución. Ambos periodos podrían ser prorrogables hasta dos años más bajo solicitud a la comisión académica correspondiente. A mi juicio, asignar de partida una duración de tres años es pecar de ser demasiado optimista o poco ambicioso en los planteamientos de la tesis. Tres años es un periodo de tiempo demasiado corto y que no permite en muchos casos conseguir una formación plena del doctorando ni cumplir los requisitos obligatorios del programa de doctorado. Y si se cumplieran, tan vez con una menor calidad y perspectiva de futuro que puede condicionar la trayectoria postdoctoral del investigador. Y algo también a tener en cuenta, esta celeridad puede obligar a laboratorios competitivos y de mucho prestigio a tener que publicar en tan cortos periodos de tiempo que su factor de impacto puede verse también afectado en su contra.

Estos requisitos se articulan en la necesidad de alcanzar 600 horas formativas del doctorando y según el programa de doctorado se pueden alcanzar de muchas formas distintas, aunque nos ciñamos a una misma área de conocimiento. Por ejemplo, en nuestro programa de doctorado en biotecnología de la Universitat Politècnica de València y en el que formo parte de su comisión académica, el doctorando debe firmar al menos dos artículos originales, siendo en al menos uno de ellos primer autor y en otro tener una posición destacada. Por contra en otros muchos programas en ciencias biológicas y médicas el doctorando puede alcanzar esas 600 horas sin firmar ni un solo artículo original. Estas profundas discrepancias no redundan en una armonización de títulos y revelan grandes diferencias en el esfuerzo y sacrificio del doctorando para conseguir defender algún día su tesis doctoral. Asimismo, los programas menos exigentes podrían lanzan al mercado laboral doctores que difícilmente pueden competir con los otros en un sistema basado en el esfuerzo y los méritos alcanzados. Todas estas diferencias muestran que el sistema adolece de los controles de calidad necesarios y otros aspectos poco saludables para programas de doctorado como supervisores o directores poco involucrados o mal calificados y que no ejercen como tales ni les proporcionan el valor añadido que se requiere durante la etapa formativa del doctorando. Y doctores que no han desarrollado adecuadamente las habilidades y competencias que se espera de sus programas formativos. Un doctorado más corto significa menos publicaciones y por ello una preocupación para los estudiantes en el mercado laboral. Además, hay otro aspecto añadido, con unos años tan cronometrados, es difícil realizar una investigación sólida y ello sujeto a que todo tiene que ir bien. Cualquier contratiempo en la hipótesis, el diseño o los objetivos pueden ser un duro revés en la marcha de ese doctorado acelerado. Aunque eso sí, si lo que quiero es un título que me de puntos en una oposición, poco más hay que pedirle al doctorado. En resumidas cuentas, con fin de no eternizar el doctorado el Real Decreto tal vez esté conduciendo en un futuro a tesis de menor calidad y transcendencia y generar postdocs poco capacitados para competir por puestos de investigadores.

Pensando en la carrera profesional, el papel del mentor y el portafolio del nuevo doctor

Los estudiantes de ciencias biomédicas deben pensar en sus carreras como los estudiantes de negocios piensan en las suyas. Además del romanticismo y amor por la ciencia, en estos años de aprendizaje debe imperar el pragmatismo. El doctorado debe tener un fin y una meta más allá de un diploma que nos haga sentir muy orgullosos. El grado de doctor debe proyectarnos a la vida académica, investigadora o la industria. Es por ello que los estudiantes de posgrado deben tener en cuenta tres objetivos:

- El primero y fundamental, tener una beca o contrato cuyo objetivo del mismo sea que el doctorando deba y tenga que investigar al menos el 50% de ese tiempo de trabajo y así poder solicitar el doctorado a tiempo completo o a tiempo

parcial. Este detalle no le importa a las escuelas de doctorado ni a las comisiones académicas que fijan los criterios de admisión en los programas de doctorado, pero a mi juicio es fundamental. Para dedicarse de lleno al doctorado un investigador debe estar financiado con ese propósito. Sin salario no se puede trabajar con dignidad y dedicación. Si hay que compaginar otros trabajos para financiarse durante ese periodo, seguramente no se le va a poder sacar el rendimiento esperado al doctorado. En España, erróneamente, este detalle carece de importancia pero en otros países europeos como por ejemplo Noruega, nadie puede ingresar en un programa de doctorado en biomedicina si no lo avala un contrato por duración de al menos la mínima del doctorado y con dedicación a investigación igual o superior del 50%.

- Ser capaces de definir un problema biológico y desarrollar habilidades de pensamiento crítico que permitan interpretar datos y la literatura científica. Este aspecto de la formación requiere empuje personal, ansia de saber y de comprender su materia específica, además de inteligencia. Ayuda enormemente integrase en un equipo con reuniones de laboratorio conjuntas, sesiones monográficas y presentaciones en journal clubs. Al fin y al cabo aprender de otros y de nuestros errores y de forma recíproca ayudar a los compañeros. Fomentar la presentación de trabajos en congresos ya es la guinda. Esto no solo sirve para difundir el trabajo realizado, sino como punto para encontrar sinergias con otros investigadores, lo cual enriquece la formación de los futuros doctores y sobre todo su internacionalización.
- Formación integral como experimentadores. Cuanto más rico en tecnología y más multidisciplinar sea un laboratorio y el centro de investigación que lo albergue, mejor formará a sus doctorandos. Y a pesar de lo ricos y completos que pueden ser algunos centros, a mi juicio es fundamental que el doctorando tenga que hacer estancias de entre 6 y 12 meses en laboratorio externos asociados. Estas estancias deben tener un objetivo claro y concreto, para poder obtener el máximo rendimiento. Gracias a estas iniciativas, los doctorandos pueden tener

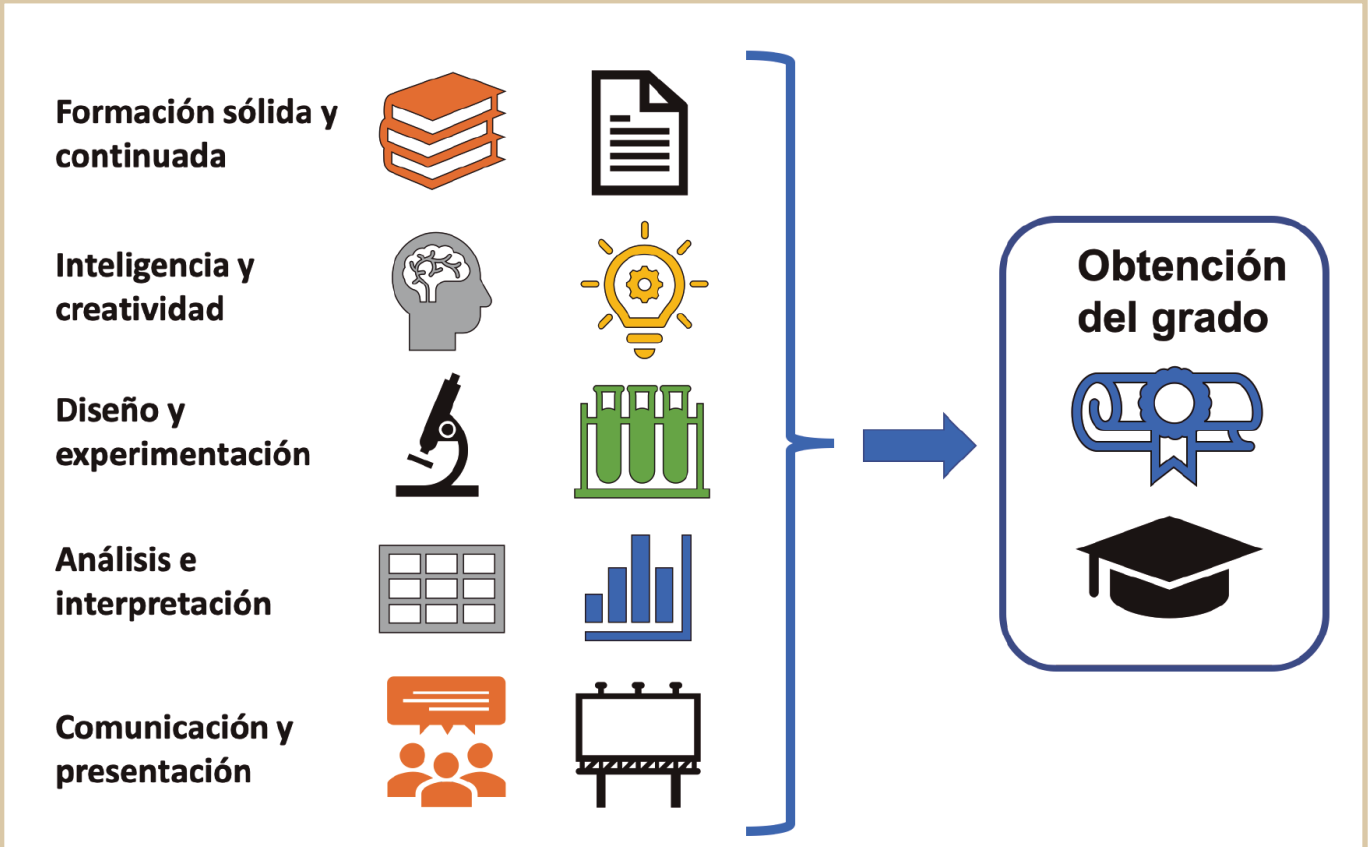


Figura 1. El largo camino hacia el doctorado, requisitos necesarios, habilidades a desarrollar, obtención de resultados y difusión de los mismos (figura del autor).

contacto con otras formas de trabajar, aprender nuevas técnicas y hacer los experimentos que no se pueden realizar en los laboratorios de origen. Y también conocer a otras personas e ir allanando y preparando el camino en su etapa postdoctoral. Por lo tanto una faceta crucial de la experiencia educativa en el doctorado es tener contacto íntimo con muchas otras instituciones. Además ese aire fresco que proviene de la diversificación en centros formativos, puede evitar en gran medida una de las lagunas en la educación de postgrado, que se puede convertir en un proceso de clonación que capacita a los estudiantes para hacer lo que hacen sus directores de tesis. Y algo muy importante, la estancia larga, si es en el extranjero nos posibilita a hacer el doctorado internacional, que tiene mayor valor que el doctorado convencional.

Encontrar el laboratorio adecuado es crucial para lograr estos tres objetivos, incluso el primero de los mismos, pues laboratorios muy potentes tienen mayores posibilidades de encontrar financiación para sus futuros doctorandos. Hay escuelas que aconsejan tan drásticamente, "si su mentor no lo apoya, necesita encontrar uno nuevo". El papel del tutor académico es también muy relevante pues un profesor del programa de doctorado con ganas y *expertise* puede ayudar a solucionar y asesorar muy eficientemente al estudiante. De hecho para las escuelas de doctorado tanto el tutor académico y de investigación son necesarios y reconocida su labor en su justa medida.

Para qué sirve el doctorado

Los científicos que obtienen un doctorado pueden y están orgullosos de haber ingresado en una élite académica. Pero ya no es tan elitista como lo era antes, pues el número de doctorados en ciencias obtenidos cada año tiene una tasa de crecimiento de casi un 40% y a diferencia de empresas mercantiles, estas cifras pueden llegar a ser malos indicadores e insostenibles. Los estudiantes de doctorado deben considerar dónde residen sus aspiraciones. En países como España con un muy discreto sector industrial y de I+D+i, si la academia o la investigación no es el objetivo final, doctorarse puede haber sido un error y hacer una estancia postdoctoral no debería ser un objetivo. Un doctorado en ciencias de la vida te deja mal preparado para conseguir un trabajo haciendo cualquier otra cosa, que no sea la investigación en el marco de la universidad u OPIs y en la docencia.

Los doctores en ciencias biomédicas están luchando por encontrar trabajos académicos, y una de las barreras más importantes es que hay demasiados doctores y estudiantes de postgrado. A nuestro juicio alguien tiene que empezar a poner coto a esta avalancha de títulos que nunca podrán tener la oportunidad de aprovechar al máximo sus calificaciones y van a proporcionar muchas frustraciones y sensaciones de tiempo perdido. En muchos campos, crea solo una cruel fantasía de empleo futuro y permítanme hasta insinuarlo, poca mas allá que satisfacer el interés propio de los laboratorios de investigación a expensas de los estudiantes, que les ayudan a sacar adelante proyectos y publicaciones. La cruda realidad en muchos casos es que hay muy pocos trabajos para personas que perfectamente han necesitado hasta 12 años para tener sus títulos. Hemos de reconocer que estamos produciendo muchos más doctorados de los que podemos acomodar en puestos a costa de las arcas públicas. No hay sitio para todos, al menos en un país que dedica a ciencia al año un monto que equivale a la construcción de 16 Km de vía de tren de alta velocidad. Pero tenemos que ser conscientes y evitar en la medida de lo posible que estas limitaciones de acceso a los programas de doctorado excluyan a estrellas potenciales y que las mujeres y las minorías sean las más perjudicadas.

Hay otro aspecto a a tener en cuenta, la universidad no puede acoger a tantos doctores que serán profesores en potencia pues la cantidad de estudiantes que ingresan en la educación superior va disminuyendo, por lo que las universidades no necesitan el personal que necesitaban antaño. Aunque el mercado laboral académico colapsara hace ya alguna década, las universidades no han ajustado sus políticas de admisión, porque necesitan estudiantes graduados para trabajar en sus laboratorios y como asistentes de enseñanza con falsos contratos de profesor asociado. En muchos casos el profesor asociado ha perdido su concepto de ser, un profesional con mucha experiencia y valía que da unas pocas clases de lo que sabe mucho, a tiempo parcial y compaginando su principal empleo. En muchas universidades el grueso de profesores asociados son recién doctorados en los laboratorios de la propia universidad viviendo a costa de contratos a tiempo parcial y pobremente remunerados. Sale perdiendo el nuevo doctor y los alumnos que no reciben ese *expertise* que se esperaría. Sale ganando la universidad y el estado que agónicamente logra subsistir.

Tal vez el doctorado pueda cambiar su concepción y que los científicos con doctorado puedan encontrar carreras satisfactorias y valiosas fuera de la academia, como en la industria o el gobierno. Seguro que la sociedad se enriquecería si las personas que toman decisiones en la vida en general tuvieran la formación y hubieran vivido los rigores de un programa de doctorado. Duros años con ingresos muy limitados y largas jornadas y semanas laborales forjan a los científicos con doctorado en el sacrificio y el ingenio, conocimientos y habilidades clave, y eso seguro que es un gran valor profesional.

Tabla 2. Porcentaje de doctores que encontraron trabajo estable en USA tras 6 años después del doctorado.

periodo	%
1973	55
2006	15
2016	6

Los doctores en ciencias españoles prefieren ese largo camino hacia la plaza en propiedad como personal docente e investigador, incluso a pesar de los ingresos relativamente bajos que recibe el personal académico. Por contra, países desarrollados y competitivos como Estados Unidos, Alemania o el Reino Unido posibilitan que abandonar la universidad después del doctorado sea una buena opción. Ello no debemos verlo como un desperdicio de recursos; gastamos mucho dinero capacitando a estos doctores para que luego salgan y obtengan buenos trabajos para los que están bien preparados. Decimos que en países como España debemos limitar el número de doctorandos para no saturar nuestro pobre sector biotecnológico y académico. Pero hay otra cara de la moneda, Alemania es el mayor productor europeo de doctorado, produciendo unos 7,000 doctorados en ciencias en 2005 y sin estos problemas estructurales que mencionábamos. El verdadero problema no es crear doctores sino esa falta de perspectiva debido a la falta de inversión pública y privada, que por desgracia tan de manifiesto se está poniendo estos días donde la pandemia covid-19 azota nuestras vidas. Un tema a parte es la duración de los que llamamos etapa postdoctoral, cuanto se puede eternizar esta categoría y cuantos saltos de países y laboratorios tienen que abordar y soportar los doctores antes de convertirse en investigadores consolidados. El problema es tan real que hasta se ha acuñado un término, "permadoc". Somos muy buenos investigadores y más si lo relativizamos a los recursos que disponemos. Pero nos falta todo tipo de apoyo estructural. Todo tiene un límite.

Soluciones al problema

1. **Por parte del Ministerio correspondiente:** Armonización en los requisitos de los programas de doctorado. El Ministerio debería impulsar unos condicionantes mínimos que se deben de satisfacer para obtener el grado de doctor. Al no existir estos, el esfuerzo, la exigencia y la calidad del trabajo para obtener el preciado grado puede variar del cielo a la tierra. Pudiera parecer difícil armonizar pero tenemos amplia experiencia en comparar trayectorias y transcendencia del trabajo científico en España. Valgan dos ejemplos, los criterios de evaluación para los tramos de investigación para funcionarios, los denominados sexenios y el sistema de acreditación para profesorado universitario, la ANECA. Sistemas tal vez mejorables, pero objetivos, claros y los mismos para todos. Otro punto importante que los ministerios u otras agencias estatales deben garantizar son un sistema de becas objetivos y que satisfagan adecuadamente la necesidad de cubrir el porcentaje que se determine de los egresados de los másteres con carácter científico o investigador (muy diferentes de los habilitantes, profesionalizantes o títulos propios).
2. **Por parte de las Escuelas de Doctorado:** Las escuelas de doctorado deben seleccionar más y mejor a los estudiantes de doctorado. Vigilar la calidad implica no solo admitir a los estudiantes con dedicación al menos al 50% de su tiempo sino a los estudiantes con más probabilidades de tener éxito y proporcionarles todas las habilidades y herramientas transversales que necesitarán. Controlar el aforo máximo de admisión, si la oferta es de 100 estudiantes por año en cada programa, que no se sobrepasen. Ello lleva aparejado fechas fijas de incorporación a los programas, lo que no es admisible, ni serio es estar admitiendo a alumnos con cuanta gotas día tras día, reunión tras reunión, igual que sucede en los grados y másteres. Pedir a los estudiantes actividades específicas que no no van a tener ninguna repercusión en la vida profesional del doctor no tiene ningún sentido y llenan de burocracia tanto a los doctorandos como a sus

directores y a las comisiones académicas. El sistema de evaluación se debe dignificar, es a veces embarazoso ver que todas las tesis tienen la calificación de *cum laude*. Si queremos que todos se doctoren con honores, que exista la posibilidad de resaltar las que los indicadores de calidad (imprescindibles y objetivos) así lo avalen, por qué no introducir los *magna cum laude* y los *summa cum laude*.

3. **Por parte de los Programas de Doctorado:** Los programas debes ser exigentes en el número mínimo de publicaciones lideradas por el estudiante para conseguir el doctorado. Un doctorado con un CV pobre o mediocre solo da pie a trabajos endogámicos y sin competencia real y ello va muy en contra de la excelencia en investigación. Un portafolio en técnicas y comunicaciones escasos brinda pocas posibilidades de realizar postdocs que catapulten al nuevo investigador en la carrera científica. Si una tesis viene avalada por publicaciones en revistas de primeros cuartiles y revisadas por pares, ¿qué papel juegan los evaluadores externos? Estos solo deberían tener cabida en programas que no exigen publicaciones a sus estudiantes y si que precisarían vigilar con más ahínco los últimos tramites de una tesis. Al modo en que se evalúan artículos originales estos deberían seleccionarse sin sesgos y sin influencia de los directores de tesis.
4. **Por parte del Mentor:** El mentor es una pieza clave y única. Se han de evitar las co-direcciones de tesis al mínimo posible y solo en casos muy justificados, aunque se trabaje en equipos multidisciplinares. Si para la ANECA la co-dirección de tesis es un mérito que tiene escaso o nulo reconocimiento, ¿por qué las escuelas aceptan que hayan dos, tres o hasta incluso cuatro directores?. Además, puede llegar un momento que ante tanta dirección, el tutor se implique muy poco en el presente y el futuro de nuevo doctor. Y aunque hay que fomentar la independencia y el liderazgo como pasos y valores crucial para convertirse en investigador, el doctorando puede que se encuentre demasiado desasistido. El mentor debe ser consciente que en este preciado tiempo el doctorando tal vez se esté jugando su vida profesional y es crucial observar las siguientes reglas: Diseñar planes de investigación realistas y supervisados adecuadamente; fomentar el aprendizaje continuo y recíproco entre pares; impulsar a publicar, ceder el protagonismo que se merezca el doctorado en los artículos y limitar la autoría de los mismos a los que realmente han trabajado en ellos; fomentar el trabajo variado y multidisciplinar; posibilitar las estancias formativas y experimentales internacionales.
5. **Por parte del Estudiante:** Cuando termine el grado, el estudiante debe analizar muy bien cuál quiere que sea su futuro y ello implica no solo plantearse el qué y el cómo sino también el con quién. Son tal vez los momentos más trascendentales de su carrera y deben estar meditados y avalados. El doctorado no es una obligación o necesidad general. Se puede renunciar al doctorado en muchos campos de la ciencia. ¿Por qué todo el graduado debe hacer un máster y todo máster debe terminar con un doctorado? Ojalá nuestro país evolucione y ofrezca posibilidades reales de empleo y satisfacción personal y profesional a investigadores formados con diversos grados de profundidad y liderazgo. ¿Por qué los especialistas sanitarios ganan muchos puntos con el doctorado para obtener plazas asistenciales o incluso académicas?. Ya se han formado suficientemente durante todos estos años como para ser buenos investigadores y profesores sin necesidad de pasar, en muchos casos de pasada, por un doctorado. ¿Acaso en USA un especialista sanitario necesita hacer un doctorado para liderar grupos de investigación, ser catedráticos o obtener jugosos fondos públicos?

En conclusión, el sistema de formación de doctores en España y en muchos otros países está roto, es insostenible, y merece un análisis mucho más profundo que el RD99/2011. Estamos permitiendo que demasiado científicos se formen y busquen empleo en un país con muy escasa oferta de trabajos estables en OPIs, universidades o industria dedicada a la I+D+i. Este exceso está obligando a demasiados buenos investigadores a vivir en precario o fuera de España o peor aún, a abandonar la ciencia que pudo ser su ilusión y su máxima ambición. Un país moderno y competitivo no puede permitirse esta pérdida de talento o frustrar las ilusiones y el futuro de tantos aspirantes a científicos. Necesitamos inversión pública, necesitamos facilitar el surgimiento de empresas que cacen ese talento, necesitamos que las grandes empresas biotecnológicas se afiancen también en España. La solución seguro que es difícil pero entre todos tenemos que trabajar para equilibrar el sistema.

REFERENCIAS

1 Alberts, B., Kirschner, M. W., Tilghman, S., & Varmusd, H. (2015). Opinion: Addressing systemic problems in the biomedical research enterprise. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 112(7), 1912–1913. https://doi.org/10.1073/pnas.1500969112

2 Fiske, P. (2011). What is a PhD really worth? Nature, 472(7343), 381–381. https://doi.org/10.1038/nj7343-381a

3 Gould, B. Y. J. (2016). Future of the Thesis. Nature, 535, 26–28. https://doi.org/10.1038/535026a

4 Powell, K. (2006). Mentoring mismatch. Nature, 440(7086), 964–965. https://doi.org/10.1038/nj7086-964a

5 Ray, A., York, N., Mccook, B. Y. A., Lenardo (2011). Rethinking the PhD. Nature, 472(7343), 280–282.

6 Real Decreto 99 / 2011, de 28 de enero, por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado.

7 Russo, E. (2004). The changing length of PhDs. Nature, 431(7006), 382–383. https://doi.org/10.1038/nj7006-382a

8 Taylor, M. C. (2011). Reform the PhD system or close it down. Nature, 472(7343), 261. https://doi.org/10.1038/472261a

9 Woolston, C. (2020). How not to deal with the PhD glut. Nature, October. https://doi.org/10.1038/nature.2014.16182

Webinars científicos de Inmunología y áreas afines

Alfredo Corell
Catedrático de Inmunología, Universidad de Valladolid

En el periodo de la pandemia por SARS-CoV-2 y como miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Inmunología, he organizado y coordinado **5 webinars** sobre actualización en la pandemia, 4 de los cuales ya se han celebrado y hay un quinto plantificado para el 20 de julio de 2020. Todos ellos han contado con expertos del máximo relieve en cada uno de los campos de desarrollo de los webinars, que aunque se centraron inicialmente en la Inmunología, se han desarrollado colaborando con otras especialidades biomédicas, en la creencia de que la suma inter-disciplinar es la mejor manera de salir mejor preparados de esta situación excepcional.

Los webinar se emitieron a través de los canales de Facebook y Youtube de la sociedad, y se habilitó un grupo en Telegram para preguntas a los ponentes.

Ejemplo de uno de ellos:

FACEBOOK: https://www.facebook.com/SEinmunologia/videos/2591324411157165/

YOUTUBE: https://youtu.be/gXxFVPOn_wk

Se podrán hacer preguntas si tienes perfil en las redes anteriores, o alternativamente a traves del grupo de TELEGRAM Inmuno-Covid-19.

https://t.me/joinchat/ALBh4RQAcIQJwsQL-ZFVy7w

Webinar 1: 06/04/2020 "Inmunología en el COVID-19"

2.100 asistentes en el streaming (directo), 19.500 reproducciones.

https://youtu.be/3AhHibEPge4

PROGRAMA:

- 00:40 Presentación del Webinar por **África González**, Catedrática de Inmunología de la Universidad de Vigo (Presidenta de la Sociedad Española de Inmunología).
- 03:50 Anticuerpos en el diagnóstico de la infección por COVID-19, **Eva Martínez Cáceres**, Inmunología Hospital German Trias i Pujol, Barcelona.
- 17:15 En el laboratorio de Inmunología: ¿qué cuantificar, cómo y cuándo?, **Marcos López Hoyos**, Inmunología Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.
- 33:44 Inmunoterapia en pacientes con inhibidores de IL-1, resultados preliminares, **Manel Juan**, Inmunología Hospital Clinic, Barcelona .
- 46:03 Inmunoterapia en pacientes con inhibidores de IL-6, resultados preliminares, **Luisa Mª Villar**, Inmunología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
- 53:46 Inmunoterapia en pacientes con plasma de convalecientes y/o inmunoglobulinas purificadas, estado de la cuestión; **Fernando Fariñas**,

Director del Instituto de Inmunología Clínica y Enfermedades infecciosas, Málaga.

- 01:07:04 Desarrollo de vacunas anti-COVID19: punto de las investigaciones y ensayos en desarrollo. **Jorge Carrillo**, Instituto de Recerca de la Sida, Barcelona.
- 01:19:00 Preguntas de los asistentes y respuestas de los ponentes.

Figura 43. Ponentes en el webinar 1.

Webinar 2: 20/04/2020 "Actualización en Inmunología y COVID-19"

1.800 asistentes en el streaming (directo), 12.500 reproducciones.

https://youtu.be/YV9AoxqujzQ

PROGRAMA:

- 18:00 "Presentación y bienvenida al webinar" - **Carmen Cámara**, secretaria de la Sociedad Española de Inmunología, Facultativo de Inmunología, Hospital La Paz, Madrid.
- 18:05 "Titulares del webinar 1" – **Alfredo Corell**, Profesor Titular de Inmunología de la Universidad de Valladolid.
- 18:07 "Enfoque integral de investigación sobre la pandemia desde la Plataforma CSIC de Salud Global" – **Margarita del Val**, Grupo de Inmunología viral Centro De Biologia Molecular Severo Ochoa.
- 18:19 "Inmunopatogenia del SARS-CoV2 (COVID-19)" – **Rafael Sirera**, Catedrático de Biología Molecular, Universitat Politécnica de Valéncia.
- 18:31 "Infección por SARS-COV-2 en niños: alteraciones linfocitarias" - **Eduardo López Granados**, Jefe del Servicio de Inmunología, Hospital La Paz, Madrid.
- 18:43 "Ensayo multicéntrico andaluz para evaluar la eficacia del plasma hiper-inmune en el tratamiento de la infección por SARS-Cov2" – **Rafael Solana**, Catedrático de Inmunología de la Universidad de Córdoba, Director Científico de la Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas.
- 18:55 "Desde la trinchera: fármacos, inmunoterapia, dimes y diretes. ¿tenemos algo claro?"– **Sara Calleja**, Facultativo especialista de Inmunología, Complejo Asistencial Universitario de León.

Figura 44. Ponentes en el webinar 2.

Webinar 3: 04/05/2020 "Sumando conocimiento COVID-19"

Figura 45. Ponentes en el webinar 3.

950 asistentes en el streaming (directo), 5.700 reproducciones.

https://youtu.be/gXxFVPOn_wk

PROGRAMA:

- 18:00 Marcos López Hoyos (presidente electo SEI; Jefe de Servicio de Inmunología Hospital Marqués de Valdecilla, Santander): **"Bienvenida, y actuaciones de la SEI. Highlights de los webinars anteriores".**
- 18:10 Jorge del Diego Salas (Epidemiologo; JD de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene): **"La pandemia por SARS-CoV-2: lecciones aprendidas e interrogantes".**
- 18:30 Josep María Miró (Infectología; Sonsultor senior IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona): **"Fisiopatología y Manifestaciones clínicas de la Covid-19".**
- 18:50 Julià Blanco Arbués (Virología; Director del Grupo de virología e Inmunología Celular de Irsi-Caixa): **"Estado de desarrollo de las vacunas frente al SARS-Cov2".**
- 19:10 María Montoya González (Inmunología; Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas - CSIC): **"Anticuerpos, Inmunidad y Protección frente al SARS-CoV2".**
- 19:30 Preguntas y debate entre los participantes.

Webinar 4: 25/05/2020 "A propósito de casos COVID-19"

600 asistentes en el streaming (directo), 1.500 reproducciones.

https://www.youtube.com/watch?v=DYBn-7qkgwG8

PROGRAMA:

- 18:00 Bienvenida y Presentación por Francisco Borrego Rabasco (vocal JD de la SEI: por donde nos vamos y resumen de los 3 webinars anteriores); Director grupo de Inmunopatología, Ikerbasque, Biocruces, Bizcaia.

Figura 46. Ponentes en el webinar 4.

- 18:05 "Covid-19 en trasplantados renales" Francisca González Escribano, Jefa del Servicio de Inmunología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.
- 18:25 "Enfermedades autoinmunes y COVID-19: una relación compleja" por Norberto Ortego Centeno, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas Hospital Universitario San Cecilio, Universidad de Granada.
- 18:45 "Infección por SARS-CoV2 en alérgicos: evolución clínica inesperada", por Alicia Armentia Medina, Jefa de Servicio de Alergia en el Hospital Clínico Universitario Pío del río Hortega, Catedrática de Alergia, Universidad de Valladolid.
- 19:05 "Regresión tumoral espontánea tras infección por SARS CoV-2" por Xabier Mielgo Rubio; Médico Especialista en Oncología Médica, Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
- 19:25 "Las Inmunodeficiencias y la COVID-19: una extraña pareja", por Silvia Sánchez Ramón, Jefa del Servicio de Inmunología del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid.

Webinar 5: 20/07/2020 "Terapias frente a la COVID-19"

Próximo webinar COVID-19

Sociedad Española de Inmunología.

20 julio 2020.

PROGRAMA:

- 17:30 Presentación del Webinar; Marcos López Hoyos (presidente de la Sociedad Española de Inmunología)
- 17:40 **"Prioritization of SARS-CoV-2 epitopes using a pan-HLA and global population inference approach"**

  Katie Campbell: Postdoctoral Fellow at University of California, Los Angeles.
- **18:10 "Terapia con plasma de convalecientes de la COVID-19".**

  Rafa Duarte, jefe de Servicio de Hematología Hospital Puerta de Hierro, Madrid.
- **18:40 "Vacunas frente al SARS-CoV-2 con cepas atenuadas del virus vaccinia (MVA)".**

  Juan García Arriaza, Centro Nacional de Biotecnología (CNB), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid.
- **19:10 "Replicones de SARS-CoV-2 obtenidos mediante genética reversa como candidatos a vacuna".**

  Isabel Sola Gurpegui, Centro Nacional de Biotecnología (CNB), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid.
- 19:40 Debate.

Se podrá seguir (y participar) en directo en:

https://youtu.be/1gdxTRu6KsI

Coordinadores de sección:
Alfredo Corell y Jesús Gil

A TODOS LOS PÚBLICOS

¿Cómo responde nuestro sistema inmunitario frente al virus?

Por Juan Antonio García Sánchez

Estudiante de doctorado del Centro Mediterráneo de Medicina Molecular, Niza, Francia

Seguro que habéis escuchado hablar mucho de los virus, unos pequeños microorganismos que pueden causar enfermedades tan graves como el dengue o el ébola, y con la capacidad de provocar pandemias que desemboquen en medidas de confinamiento de gran parte de la población mundial, como ha sido el caso de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, el virus causante de la COVID-19, y en la cual nos encontramos desde marzo de 2020.

Es curioso que los virus sean capaces de provocar algo así ya que, si pensamos en su estructura, la mayoría de ellos son partículas constituidas por no más de 9 proteínas, un número insignificante si lo comparamos con las más 20000 proteínas que forman parte del organismo humano. Algunas de las proteínas del virus se utilizan para formar el armazón (la cápside) que sirve para recubrir el preciado material genético que es, al fin y al cabo, "la esencia" de un virus. El virus del papiloma humano, por ejemplo, forma su cápside usando tan solo dos de sus ocho proteínas, las cuales se repiten hasta forman ese armazón del que hablábamos y que protegerá su material genético, en este caso, el ADN. ¿Qué pasa con el resto de proteínas de los virus que no se utilizan para formar el armazón? Pues que las utilizan, literalmente, para convertir a tus células en sus esclavas. Esto es así ya que los virus necesitan infectar a otras células para replicarse. Así, cuando infectan a las distintas células, éstas leerán el material genético del virus, permitirán que las partículas de virus se repliquen, y salgan de su interior, ya sea destruyendo a la esclava o manteniéndola con vida, y volverán a infectar a otra célula para repetir el ciclo de vida. Pero, ¿quién puede parar este ciclo? Aquí es donde entra, como igual has adivinado, nuestro maravilloso sistema inmunitario.

Algunas de las proteínas del virus se utilizan para formar el armazón (la cápside) que sirve para recubrir el preciado material genético que es, al fin y al cabo, "la esencia" de un virus.

El sistema inmunitario, o nuestras defensas, está compuesto por multitud de barreras, tanto físicas, como la piel, que van a evitar la entrada de agentes extraños, cómo biológicas. Esta última, entre otros, está compuesto por células, o guerreros, que están preparados en las "puertas" para que, si algo logra entrar, puedan combatirlo. Estos guerreros son los glóbulos blancos y, entre otros muchos, podemos encontrar a los macrófagos, a las células dendríticas (DC), a las células asesinas naturales (NKs) o a los linfocitos T y B.

Como ya se comentaba al principio, los virus están constituidos por proteínas que forman el armazón o cápside y que protege el material genético, las instrucciones para permitir que los virus puedan replicarse gracias a la esclavitud a la que someten a las células. Sin embargo, tras la infección, las células son capaces de sentir que hay material genético extraño que no debería estar ahí, por lo que lo primero que hacen es producir los conocidos como interferones de tipo I, una señal de alarma que "previene" a las células vecinas induciéndoles a que sean más difícil de infectar por el patógeno. Cuando las células se infectan, también suelen romper a los patógenos en miles de pedazos, y presentar estos trozos en unas moléculas en su superficie conocidas como complejo principal de histocompatibilidad (o MHC de clase I), que les sirve a los ya mencionados guerreros T para comenzar la destrucción de la célula infectada y, por tanto, ponerle freno al ciclo de replicación viral. Sin embargo, algunos virus, sabiéndoselas todas, son capaces de transmitirle a la célula que deje de tener tantas moléculas de MHC de clase I en su superficie, evitando así ser reconocidos por los linfocitos T. Lo que no saben, es que tener muy poco MHC de clase I en la superficie celular hace que las células asesinas naturales (NKs) reconozca

el engaño y eliminen a las mártires de la infección para evitar que el virus siga replicándose y propague la infección.

La evolución conjunta de los virus y sus hospedadores ha llevado a que sean capaces de desarrollar sistema para evadir la respuesta inmunitaria, como por ejemplo retrasando la aparición de las señales de interferón de tipo I que ponían en alerta a las células vecinas, y haciendo además que al lugar de la infección no puedan llegar suficientes guerreros como para retener la infección. En este momento es cuando entra en juego otro tipo de guerreros de nuestras defensas, los que pertenecen a la respuesta inmune adaptativa, formada por los linfocitos T, de los que ya hemos hablado más arriba, y los **linfocitos B**. Estos últimos son capaces de generar anticuerpos contra el virus, que van a conseguir evitar la infección de dos maneras: 1) uniéndose a la porción que el virus usa (la "llave") para entrar en la célula, su receptor (la "cerradura"), evitando así la conversión de la célula en esclava, y 2) adhiriéndose a los virus para dejarlo marcado y que sea más fácilmente reconocible por otros guerreros de nuestras defensas. El desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa es importante ya que puede generar protección a corto o largo plazo, y suele hacer que las reinfecciones, en caso de producirse, conduzcan al desarrollo de síntomas más leves. ¡Por eso tan importante vacunarse! Las vacunas persiguen entrenar a tu sistema inmunitario, para que produzca una respuesta adaptativa, ya sea en forma de anticuerpos o a través del entrenamiento de soldados T, antes de que adquieras la infección y, por tanto, caigas enfermo.

Las vacunas persiguen entrenar a tu sistema inmunitario, para que produzca una respuesta adaptativa

A pesar de la eficiencia de nuestro sistema inmunitario, la velocidad a la que se replican los virus hace que, por cada copia, aparezcan pequeños cambios, conocidos como mutaciones que, en algunas ocasiones, pueden provocar que la respuesta protectora de nuestros guerreros ya no sirva. Este es un ejemplo muy claro en virus como el de la gripe. Cada año, nuestros guerreros adaptativos montan una respuesta T y de anticuerpos frente a ciertas proteínas del virus, pero, dado que éste muta a una velocidad vertiginosa, dicha respuesta ya no vale porque, por decirlo así, el virus para el cual se habían entrenado, ya no existe. Ésta es también la razón por la que tenemos que vacunarnos cada año frente a la gripe, ya que es un invasor nuevo cada vez.

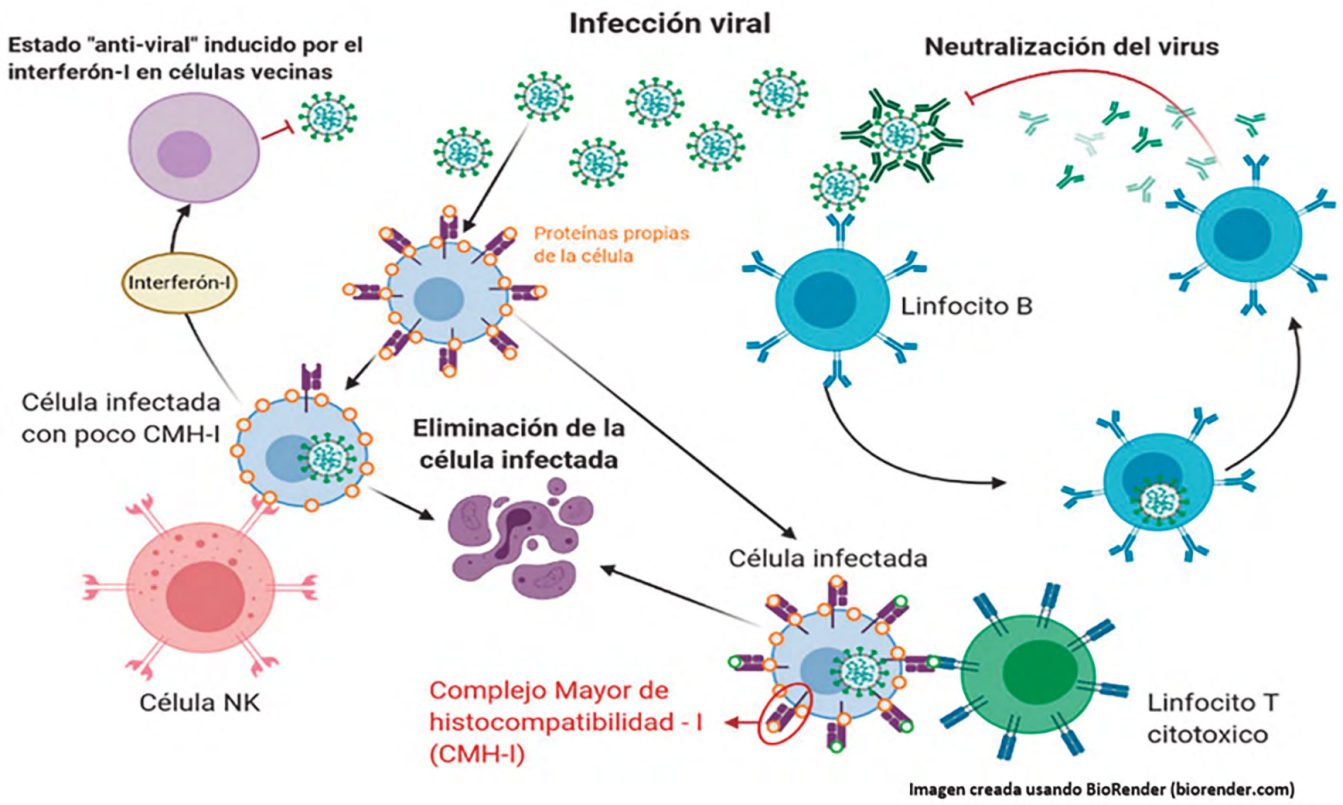


Figura 1. Resumen de la respuesta inmunitaria frente al virus.

SEI
Sociedad Española
de Inmunología